

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
MÉDICAS: PSIQUIÁTRIA

TESE DE DOUTORADO

**ESTUDOS PARA AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE COM METILFENIDATO DE
LIBERAÇÃO IMEDIATA NO BRASIL**

CARLOS RENATO MOREIRA MAIA

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIS AUGUSTO PAIM ROHDE

COORIENTADORA: PROF^A. DR^A. CARÍSI ANNE POLANCZYK

COORIENTADOR: PROF. DR. GUILHERME VANONI POLANCZYK

MAIO/2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA

TESE DE DOUTORADO

ESTUDOS PARA AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE COM METILFENIDATO DE
LIBERAÇÃO IMEDIATA NO BRASIL

Carlos Renato Moreira Maia

Orientador: Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Carísi Anne Polanczyk

Coorientador: Prof. Dr. Guilherme Vanoni Polanczyk

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria,
Faculdade de Medicina, Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, como requisito parcial
para a obtenção do grau de Doutor.

Porto Alegre, Maio, 2014.

Maia, Carlos Renato Moreira

Estudos para avaliação de custo-efetividade do tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade com metilfenidato de liberação imediata no Brasil / Carlos Renato Moreira Maia. – 2014.

175 f.

Orientador: Luis Augusto Paim Rohde.

Coorientadores: Carísi Anne Polanczyk e Guilherme Vanoni Polanczyk.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade 2. Análise custo-benefício 3. Metilfenidato 4. Custos de medicamentos 5. Brasil 6. Metanálise I. Rohde, Luis Augusto Paim II. Polanczyk, Carísi Anne III. Polanczyk, Guilherme Vanoni IV. Título.

Catálogo: Biblioteca FAMED/HCPA

Este trabalho é dedicado às pessoas com TDAH.

Nothing is particularly hard if you divide it into small jobs.

Henry Ford.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente ao Professor Luis Augusto Rohde, meu orientador na monografia do curso de psiquiatria da infância e adolescência, mestrado, doutorado... Por estar sempre muito disponível a me escutar, incentivar, e fazer críticas e sugestões construtivas e criativas. Obrigado por, há 10 anos atrás, ter acreditado que eu tinha potencial para trabalhar com pesquisa, e por ter proporcionado a chance de mostrar.

Muito obrigado à Professora Carísi Polanckzyk pela, coorientação, pela atenção e pelos ensinamentos na área de Custo-efetividade.

Muito obrigado ao Professor Guilherme Polanckzyk que, apesar da distância, esteve sempre disponível a coorientar na área de metanálise.

Muito obrigado ao Dr. Steffan Frosi Stella, que me ensinou e ajudou muito nas análises finais do estudo de Custo-efetividade, e à Dra. Luciane Nascimento Cruz, fundamental nas orientações para medir os *utilities*.

Muito obrigado à Clarissa Paim, incansável e mais do que eficiente.

Muito obrigado à Carla Bicca, Carlos Salgado, Eugênio Grevet e Luis Carlos Prado pelas conversas e sábios conselhos, e aos colegas Cristian Zeni, Flávia Wagner e Angélica Oliveira pelas conversas, conselhos e bom humor...

Muito obrigado aos colegas Thiago Pianca e Fernanda Krieger pela ajuda na coleta de dados para o estudo naturalístico, e ao Arthur Caye e Thomas Deakin que me ajudaram na análise de qualidade dos *papers* para a metanálise.

I would like to thank Dr. Samuele Cortese for his contribution in the meta-analysis.

I would like to thank Dr. Vicente Rey, for his help with the "impossible" references.

Grande obrigado ao "brô" Dirceu Reis da Silva, que me ajudou na revisão da tese...

Obrigadíssimo à minha família: Chris (incentivadora, super-esposa, super-companheira & revisora da tese...!) por toda ajuda ao longo desses anos; Livia (filha) e Maria Helena (mãe) pelo carinho, compreensão, paciência, etc.; e ao meu pai, Carlos Max (*in memoriam*) pelo incentivo aos estudos, e que foi um modelo muito especial de professor (arquitetura da UFRGS).

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, principalmente à Cláudia Grabinski.

Agradeço à CAPES pela bolsa de estudos de estudos.

SUMÁRIO

RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	16
1. APRESENTAÇÃO	19
2. INTRODUÇÃO.....	20
3. REVISÃO DA LITERATURA	23
3.1. O tratamento com metilfenidato de liberação imediata	23
3.2. O TDAH na infância e adolescência e o custo financeiro da doença	26
3.3. <i>Utility</i> , QALY e o TDAH	28
3.4. Política de saúde e a situação do MFD-LI no Brasil.....	43
4. BIBLIOGRAFIA – INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	47
5. OBJETIVOS.....	67
5.1. Objetivo Geral.....	67
5.2. Objetivos Específicos	67
6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	68
7. ARTIGOS.....	69
7.1. Artigo 1.....	69
7.2. Artigo 2.....	89
7.3. Artigo 3.....	126
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	163
9. BIBLIOGRAFIA – CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	169
10. ANEXO 1 - Termo de Consentimento	173

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATX	Atomoxetina
AVAQ	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
CAN	Canadian Dollar
CGI	Clinical Global Impression Scale
CTRS	Conners' Teacher Rating Scale
DEX	Dexamphetamine
DM	Depressão Maior
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders forth edition
DSM 5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition
DST/SIDA	Doenças Sexualmente Transmissíveis/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
EQ-5D	EuroQoL Five-Dimension Questionnaire
HTA	Health Technology Assessment
HUI®	Health Utility Index
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MDCE	Medicamento de Dispensação em Caráter Excepcional
MFD-LI	Metilfenidato de liberação imediata
MFD-LP	Metilfenidato de liberação prolongada
MFD-OROS®	Metilfenidato Osmotic Release Oral System
MS	Ministério da Saúde
MTA	Multimodal Treatment Study of Children With ADHD
MTC	Mixed Treatment Comparison
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIMH	National Institute of Mental Health
OMS	Organização Mundial da Saúde

PIB	Produto Interno Bruto
ProDAH	Programa de Déficit de Atenção/hiperatividade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
QALY	Quality Adjusted Life Years
RCT	Randomized Clinical Trial
REMEME	Relação Estadual de Medicamentos Essenciais e Excepcionais
SERS	Barkley's Side Effect Rating Scale
SMD	Standardized Mean Difference
SNAP-IV	Swanson, Nolan, and Pelham-IV Questionnaire
SUS	Sistema Único de Saúde
TA	Transtornos de Ansiedade
TC	Transtorno de Conduta
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade
TB	Transtorno Bipolar
TOD	Transtorno de Oposição e Desafio
TUS	Transtorno pelo uso de substâncias
UK	United Kingdom (Reino Unido)
USA	United States of America (Estados Unidos da América)
WTP	Willingness to Pay

LISTA DE FIGURAS

Revisão da literatura:

Figura 1: *Standard Gamble*

Figura 2: *Time Trade-off*

Artigo 1:

Figure 1: Best ADHD Treatment Scenario – Cost for all ADHD young patients treated with 03 pills/day, during 365 days/year

Artigo 2:

Figure 1: Flowchart

Figure 2: Forest plot of inattention rating scales according to parent's evaluations

Figure 3: Forest plot of hyperactivity/impulsivity rating scales according to parent's evaluations

Figure 4: Forest plot of inattention rating scales according to teachers's evaluations

Figure 5: Forest plot of hyperactivity/impulsivity rating scales according to teachers's evaluations

Artigo 3:

Fig1: Decision Tree

Figure 2: One-way Sensitivity Analysis of Incremental ICER for Probability of MPH Adherence for 6 Years

Figure 3: One-way Sensitivity Analysis of Incremental ICER for Probability of MPH Success for 6 Years

Fig 4A and 4B: 2-Way Sensitivity Analysis on 6y Cost of MPH-IR and Natural Course for (A) Children and (B) Adolescents

LISTA DE MATERIAL SUPLEMENTAR

Artigo 2:

Appendix A: Terms used in the search

Appendix B: Excluded studies

Artigo 3:

Supplementary figure 1: Flowchart for the naturalistic study

ANEXO 1:

Termo de Consentimento

RESUMO

Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade (TDAH) tem sido muito estudado, mas informações econômicas referentes ao seu tratamento com o metilfenidato de liberação imediata (MFD-LI) ainda necessitam ser exploradas. Grande parte da população mundial, principalmente aqueles que vivem em países em desenvolvimento, utiliza essa formulação como principal escolha para o tratamento do TDAH. Esses países, por sua condição financeira, necessitam informações de análises econômicas para administrar de forma eficiente os recursos públicos destinados aos setores da saúde.

Objetivos

Avaliar a eficácia do MFD-LI através de estudos com tempo superior a 12 semanas, e realizar uma análise econômica para o tratamento do TDAH com MFD-LI para crianças e adolescentes brasileiros.

Método

O estudo foi planejado em cinco etapas: 1) estimativa de custo do não tratamento do TDAH para o Brasil, e estimativa de economia com tratamento com MFD-LI; 2) revisão sistemática da literatura nas principais bases de dados internacionais onde se buscaram estudos abertos com tratamento do TDAH com MFD-LI por tempo igual ou superior a 12 semanas; também foram feitas metanálises

e uma metaregressão 3) estudo naturalístico para obterem-se dados de uma amostra brasileira referentes a probabilidades de uso e sucesso com tratamento com MFD-LI por 12 semanas, e estimar os *utilities* desses indivíduos; 4) painel Delphi com especialistas em TDAH no Brasil; 5) estudo de custo-efetividade para o tratamento do TDAH com MFD-LI no Brasil, utilizando um Modelo de Markov. A perspectiva adotada será a do sistema público de saúde brasileiro como pagador.

Resultados

Os resultados principais encontrados para cada uma das etapas foram: 1) a estimativa de custos anuais com o TDAH não tratado no Brasil foi de R\$ 1.594 bilhões/ano, e da quantia que poderia ser economizada se tratado, R\$ 1 bilhão/ano. 2) na revisão sistemática da literatura, de 4.498 resumos, sete foram incluídos para compor a metanálise. O tempo de tratamento variou entre 13 e 104 semanas. O efeito agregado para desatenção e hiperatividade medida pelos pais, respectivamente, foi 0.96 (95%CI 0.60 - 1.32) e 1.12 (95%CI 0.85 - 1.39), e pelos professores 0.98 (95%CI 0.09 - 1.86) e 1.25 (95% CI 0.7 - 1.81). A metaregressão não mostrou associação entre as variáveis *idade*, *qualidade do artigo* e *tempo de tratamento* com heterogeneidade. 3) no estudo naturalístico, de 171 pacientes avaliados, 73 forneceram informações para o *baseline*, e 56 para a 12^a semana de tratamento com MFD-LI. Os *utilities* para um paciente com TDAH não tratado (*baseline*) foram 0.69 (crianças) e 0.66 (adolescentes), e estimaram-se ganhos entre 0.09 a 0.10 *utilities*/mês, se tratados adequadamente. 4) no painel Delphi, de 26 especialistas, 14 responderam o questionário online, e foi estimado que a probabilidade dos pacientes não tratados se manterem sintomáticos na 12^a semana seria de 91%, e 9% a probabilidade de melhora espontânea; 5) no estudo de custo-

efetividade, para o caso base, estimou-se que o *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) seja I\$9,103/QALY (*Quality Adjusted Life Years*) para crianças e I\$11,883/QALY para adolescentes em um horizonte temporal de 06 anos. Para os cenários mais desfavoráveis, os ICERS mais elevados foram I\$95,164/QALY para 50% de sucesso com o tratamento, e I\$15,000/QALY para 70% de adesão em um horizonte temporal de 06 anos.

Conclusões

O MFD-LI é um tratamento eficaz para crianças e adolescentes, por um período superior a 12 semanas. Entretanto, o Brasil pode estar aumentando os custos referentes à saúde por não estar fornecendo um tratamento eficaz e economicamente acessível para o TDAH. O tratamento mostrou ser uma opção custo-efetiva para crianças e adolescentes brasileiros, mesmo em cenários desfavoráveis para o tratamento.

Palavras-chave: Custos e Análise de Custo; Análise Custo-Benefício; Efeitos Psicossociais da Doença; Avaliação de Custo-Efetividade; Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; TDAH; Metilfenidato; Organização Mundial da Saúde; Emergências; Metanálise; Revisão; Países em Desenvolvimento.

ABSTRACT

Introduction

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a well-known psychiatric disorder, but some economical aspects of the treatment with Methylphenidate Immediate-release (MPH -IR) still need to be explored. A large number of people around the world, most living in Low-Middle Income Countries (LMIC), use this formulation as the first choice for ADHD treatment. These countries, due to their financial condition, need information from health economic analyzes to efficiently manage the public resources allocated to the health sector.

Objective

To study the efficacy of MPH-IR reviewing studies conducted for more than 12 weeks long, and to perform an economic analysis for the treatment of ADHD with MPH-IR for Brazilian children.

Method

The study was planned in a five stages process: 1) to estimate the cost of untreated ADHD for Brazil, and to estimate the savings if MPH-IR were adequately provided; 2) systematic review of the literature to identify papers published where young patients with ADHD were treated with MPH-IR for more than 12 weeks, and to perform a meta-analysis and a meta-regression; 3) to conduct a naturalistic study with a Brazilian sample to collect the probabilities of use and success with the MPH-

IR treatment for 12 weeks, and to estimate the utilities; 4) to perform a Delphi panel with ADHD Brazilian experts; 5) to conduct a cost-effectiveness analysis for the treatment of ADHD with MPH-IR in Brazil, using a Markov model. The perspective is the one of the Brazilian public health system as the payer.

Results

The main findings for each step were: 1) the estimated annual expenditures with untreated ADHD in Brazil were R\$1.594billion/year, and the estimated amount that could be saved was R\$1billion/year; 2) in the systematic review, from 4,498 abstracts, 7 studies were selected. The length of treatment ranged from 13 to 104 weeks. The aggregate effects for inattention and hyperactivity, according to parents evaluations were respectively 0.96 (95%CI 0.60 - 1.32) and 1.12 (95%CI 0.85 - 1.39), and for teachers 0.98 (95%CI 0.09 - 1.86) e 1.25 (95% CI 0.7 - 1.81). There was no evidence of association between heterogeneity and the variables, *age*, *paper quality* and *length of treatment*; 3) in the naturalistic study, from 171 patients assessed, 73 provided information in the baseline, and 56 in the 12th week of MPH-IR treatment. Utilities for an untreated ADHD patient (baseline) were 0.69 (children) and 0.66 (adolescents), and it was estimated a gain ranging from 0.09 to 0.10 utilities/month if subjects were properly treated; 4) in the Delphi Panel, 26 experts were addressed and 14 filled in the online questionnaire. It was estimated the probability of untreated patients to remain symptomatic on the 12th week to be 91%, and the probability of spontaneous improvement, 9%; 5) in the cost-effectiveness analysis, for the base case, it was estimated an Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) of I\$9,103/QALY (Quality Adjusted Life Years) for children and I\$11,883/QALY for adolescents, in a time horizon of 6 years. The worst case scenarios were also tested,

and the highest ICER were I\$95,164/QALY when patient reached 50 % of success with the treatment, and I\$15,000/QALY if only 70% of use was observed in a time horizon of 6 years.

Conclusions

MPH-IR is an efficacious treatment for ADHD children and adolescents for periods longer than 12 weeks. However, Brazil may be probably wasting money due to not provide an efficient and affordable treatment for ADHD such as the MPH-IR. The treatment proved to be cost-effective for children and adolescents living in Brazil, even when the worst case scenarios were tested.

Keywords: Costs and Cost Analysis; Cost-Benefit Analysis; Cost of Illness; Cost-Effectiveness Evaluation; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; ADHD; Methylphenidate; World Health Organization; Emergencies; Meta-Analysis; Review; Developing Countries.

1. APRESENTAÇÃO

Análises econômicas em saúde mental no Brasil ainda são pouco exploradas e no Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade (TDAH) são inexistentes. Um dos objetivos principais desta tese é contribuir para o desenvolvimento do campo no país.

O projeto foi planejado em três fases principais que deram origem aos três artigos desta tese: 1) estimar o custo do TDAH não tratado para o Brasil e o quanto o país economizaria se estivesse fornecendo adequadamente o tratamento; 2) uma revisão sistemática com metanálise a partir de estudos abertos com metilfenidato de liberação imediata (MFD-LI) com tempo superior a 12 semanas; 3) a realização de um estudo de custo-efetividade (ECE) com o MFD-LI para o tratamento do TDAH em crianças e adolescentes no Brasil. A última etapa incluiu um estudo naturalístico com pacientes brasileiros que teve como objetivo coletar informações para compor uma árvore de decisões do ECE.

Cada uma dessas divisões resultou em três diferentes artigos científicos submetidos a periódicos reconhecidos internacionalmente.

A tese é composta de quatro partes principais: Revisão da Literatura, Artigos, Considerações Finais e Conclusões.

2. INTRODUÇÃO

O metilfenidato de liberação imediata (MFD-LI) é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento do TDAH em crianças e adolescentes. A sua eficácia o torna uma opção com resultados promissores em cenários de tratamento de curto prazo (1). No entanto, isso não lhe garantiu o status de um medicamento de aquisição e distribuição garantida para a população. Para que isso aconteça, os gestores necessitam de acesso a informações geradas por avaliação de tecnologias em saúde (TS) que facilitem o processo de tomada de decisões no sistema público de saúde. No Brasil, as análises de custo-efetividade passaram a ser foco de interesse e investimento dos órgãos públicos, pois cada vez mais as decisões nas áreas da saúde tem se baseado nesses tipos de estudos (2)

Segundo os critérios do DSM 5, o TDAH é uma doença na qual os indivíduos apresentam um padrão permanente de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade mais frequente do que o esperado para a faixa etária da criança ou do adolescente(3). Além de outros critérios, o estabelecimento do diagnóstico depende da presença de prejuízos clinicamente significativos em dois ou mais ambientes, sendo comuns prejuízos econômicos no plano da educação (3-5), da justiça (6), do trânsito (7), ou dos serviços de emergência (8, 9).

Pesquisas publicadas nos últimos anos tem mostrado que as consequências econômicas do TDAH não tratado alcançam valores surpreendentes. O *National Comorbidity Survey* mostrou que o TDAH foi o transtorno psiquiátrico que mais necessitou serviços de saúde mental ao longo da vida dos adolescentes americanos entre 2002 e 2004 (10). Em 2005 o custo anual da doença chegava aos U\$ 16.3

bilhões/ano nos Estados Unidos, sendo que apenas 10% do valor seriam para o tratamento medicamentoso da doença (11). Na Holanda o custo anual direto individual para o tratamento do TDAH em crianças seria de € 2.000, sendo que 13% corresponderiam aos custos com medicamentos (12). Por sua vez, o custo anual indireto (referente aos familiares e cuidadores, como ausências no trabalho e redução da eficiência de suas atividades laborais) para cada paciente estaria acima dos € 2.200 nesse mesmo país (12). No Brasil ainda não há estudos de custo-efetividade no TDAH, porém existem apenas duas análises econômicas na área da psiquiatria, sendo uma em esquizofrenia (13), e outra em depressão (14).

As dificuldades encontradas na realização de estudos de custo-efetividade têm resultado na escassez de políticas de saúde específicas, e consequentes perdas econômicas desnecessárias. Entre 2003 e 2007, verificou-se um aumento de 252% no custo atribuído aos medicamentos de caráter excepcional (15). Em 2005, Vieira e Zucchi (16) realizaram uma análise nas ações judiciais impetradas contra a Secretaria da Saúde do município de São Paulo. Na ocasião, das 27 doenças elencadas apenas uma não era contemplada com uma política terapêutica: o TDAH, que tem o metilfenidato como tratamento principal (16). No Brasil, o MFD-LI é considerado um “Medicamento de Dispensação em Caráter Excepcional”. Ou seja, não entra na lista de medicamentos distribuídos nas farmácias públicas e, portanto, necessita abertura de um processo(17, 18). Assim, considerando que políticas públicas de saúde necessitam de um fluxo de decisões e atitudes (incluindo estratégias e alocação de recursos) que têm como objetivo prevenir ou tratar os problemas de saúde pública (19, 20), e que o tratamento e a prevenção do agravo pelo TDAH envolvem medidas simples e baratas, o poder público pode estar desperdiçando recursos pelo menos de duas formas: arcando com os custos e

consequências do TDAH não tratado, e pagando ações judiciais movidas pelos cidadãos para a obtenção do tratamento. Entre as possíveis explicações para tal situação estaria a escassez de estudos de custo-efetividade que auxiliem os gestores em saúde na tomada de decisões. Em contraste, países como Inglaterra (21-24), Estados Unidos (25, 26), Austrália (27), Alemanha (28), Bélgica (29), e Espanha (22) já investem massivamente em análises econômicas e políticas de saúde como forma de prevenir custos desnecessários decorrentes da falta de tratamento do TDAH.

Apesar de inúmeras evidências mostrarem que o tratamento farmacológico do TDAH com metilfenidato de liberação imediata é eficaz e custo-efetivo, ainda se desconhece se as análises econômicas realizadas em um país se aplicariam aos demais. Acredita-se que, devido às diferenças culturais, algumas populações podem apresentar características próprias, e consequentemente medidas de *utilities* diferentes (30, 31). Portanto, esta tese tem como objetivo responder a três questões:

- 1) Qual é a magnitude, ou o tamanho de efeito (*Effect Size*), do tratamento de longo prazo do TDAH entre crianças com o MFD-LI?
- 2) Qual seria o valor da medida de *utilities* referente aos estados de saúde de crianças e adolescentes brasileiros com TDAH (antes e após o tratamento com MFD-LI)?
- 3) Qual seria a relação de custo-efetividade da apresentação de metilfenidato de liberação imediata disponível no Brasil para o tratamento do TDAH a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde?

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. O tratamento com metilfenidato de liberação imediata

A importância e a eficácia do tratamento medicamentoso do TDAH com MFD-LI estão documentadas em diversos ensaios clínicos (32, 33), consensos (34-36), parâmetros práticos (37, 38), revisões sistemáticas e metanálises (1, 39-41). Apesar do surgimento de apresentações de metilfenidato de liberação prolongada (MFD-LP) que aumentam a adesão ao tratamento, percebe-se que o MFD-LI ainda pode ser uma ótima opção (42, 43).

O MFD-LI é um dos tratamentos mais eficazes para o TDAH disponível no mercado brasileiro. Os resultados de metanálises de estudos de curto prazo (tempo inferior a 12 semanas) são robustos, sendo que o tamanho de efeito ficaria em torno de 0.92 (44). Os efeitos são reconhecidos inclusive para indivíduos que apresentam comorbidades com outros transtornos psiquiátricos (45). Em 2003, Hechtman et al mostraram que o tratamento de crianças com MFD-LI por mais de dois anos teria benefícios contínuos para os sintomas do TDAH, no funcionamento social e acadêmico, e na presença de comorbidades como o Transtorno de Oposição e Desafio (TOD) (46). Entretanto, estudos de longo prazo com MFD-LI são escassos. Conseqüentemente, revisões sistemáticas que abordem os efeitos de longo-prazo (tempo superior a doze semanas) com o MFD-LI são insuficientes. Atualmente existem duas revisões sistemáticas com estudos de longo prazo (incluindo MFD-LI), porém nenhuma realizou metanálise com os resultados (36, 47). Em 2002, Schachar

et al (47) encontraram 14 estudos com tratamento farmacológico do TDAH com tempo superior a 12 semanas, mas devido à heterogeneidade e baixa qualidade dos estudos não foi possível fazer a metanálise. Em 2011, uma equipe de *experts* da *McMaster University Evidence-based Practice Center* (36) realizou uma extensa revisão sistemática com publicações entre 1980 a 2010, tendo como um dos objetivos comparar a eficácia dos tratamentos de longa duração no TDAH em todas as idades. Novamente não foi possível conduzir uma metanálise, porém os autores concluíram que o tratamento farmacológico (metilfenidato ou atomoxetina) teria evidência suficiente para resultados positivos em longo prazo apenas para crianças com idade escolar (36).

Segundo os preceitos da Medicina Baseada em Evidências (MBE), metanálises são consideradas um elemento muito importante nos processos de tomada de decisão (48), entretanto um ensaio clínico em particular tornou-se referência para tratamento do TDAH com MFD-LI em crianças (37, 49, 50): o *Multimodal Treatment Study of Children With ADHD* (MTA) (32). Esse estudo mostrou claramente o efeito de longo prazo do metilfenidato para crianças entre sete e nove anos, além de outras modalidades de tratamento, como tratamento convencional administrado por médico comunitário, terapia comportamental e a combinação desta com tratamento farmacológico. Os resultados dos primeiros 14 meses de acompanhamento mostraram um percentual de sucesso de 56% para o grupo tratado apenas com MFD-LI, e 68% para o grupo que combinou tratamento comportamental com MFD-LI (25, 51). No resultado de 24 meses, o MTA mostrou uma queda de 92.1% para 71.6% na adesão (entende-se como aderentes àqueles pacientes com uso do medicamento superior a 50% dos dias ao longo de um ano) ao tratamento no grupo com uso exclusivo de medicamentos (52). Doze meses após, o percentual de

adesão foi 71.8%, sugerindo uma possível estabilização nos resultados nesse grupo (53). No oitavo ano de acompanhamento apenas 132 (32,5%) dos 406 participantes iniciais usavam algum estimulante por mais de 50% dos dias. Os autores concluíram que a melhora proporcionada pelo tratamento foi mantida, entretanto aqueles com TDAH subtipos combinados, independentes da modalidade de tratamento recebidos, tiveram um funcionamento inferior em várias áreas quando comparados a crianças sem TDAH (54). O texto sugere que o baixo funcionamento seria inerente ao TDAH, e que o transtorno necessita monitoramento constante com envolvimento da família e escola para obterem-se resultados satisfatórios em longo prazo.

Ensaio clínico como o MTA ajudam a mostrar que um medicamento relativamente antigo (MFD-LI) ainda tem utilidade entre os modernos estimulantes de liberação prolongada. Introduzido há cerca de 70 anos, o MFD-LI ainda é uma importante alternativa no tratamento do TDAH devido à alta eficácia e baixo custo (42). Apesar de o mapa do consumo do MFD-LI ainda não ser totalmente conhecido, alguns países já divulgaram suas estatísticas. Na Europa, informações revelam que o MFD-LI, seria um dos estimulantes mais usados por jovens de sete a 15 anos nos países nórdicos, sendo a prevalência anual de uso estimada em 10.31% (55)¹. No mesmo continente, estudos indicam um aumento do consumo do medicamento na França (56), Holanda (57), Dinamarca (58), e Alemanha (59). Dos países da América do Norte, apenas o Canadá (60) apresenta um consumo mais elevado da apresentação de liberação imediata. Por outro lado, nos Estados Unidos (USA) estados apresentam um declínio importante na indicação/prescrição do MFD-LI. Na Califórnia, o número de prescrições caiu de 19,620 em 1996 para 16,049 em 2000,

¹ A prevalência anual é expressa como o número de indivíduos a cada 1000 na população em que foi dispensada uma ou mais prescrições de MPH-IR em 2007: 8.96% (Dinamarca), 6.41% (Finlândia), 42.78% Islândia, 16.36% (Noruega), 8.55% (Suécia).

indicando uma possível preferência pelas composições de liberação prolongada (61). No Texas, embora exista um número maior de usuários de MFD-LI, uma análise mais detalhada dos números sugere que a apresentação de liberação prolongada resultaria em maior adesão ao tratamento (50%) do que a apresentação de liberação imediata (37%) (62).

Apesar de a preferência pelo uso do MFD-LP estar aumentando em alguns países (63-65), é necessário direcionar esforços em pesquisas de longo prazo do MFD-LI, pois esse tipo de tratamento ainda é uma opção acessível para países em desenvolvimento. Sendo assim, uma revisão sistemática e metanálise, com seleção de estudos de longo prazo que mais se assemelhem à realidade do cotidiano dos pacientes ambulatoriais, faz-se necessária para que possamos identificar o efeito aproximado em longo prazo do MFD-LI.

3.2. O TDAH na infância e adolescência e o custo financeiro da doença

Os prejuízos causados pelo TDAH na infância e adolescência podem afetar financeiramente famílias e países. Estudos econômicos na área da saúde têm classificado as despesas de acordo com o nível de envolvimento: custos diretos, que se refere ao custo atribuído ao paciente com TDAH, e custos indiretos, que seriam aqueles gerados principalmente pela rede de cuidados dedicados ao indivíduo, como por exemplo, o absenteísmo ao trabalho dos pais/cuidadores (66, 67).

Estudos que avaliaram os custos diretos e indiretos do TDAH começaram a surgir no final da década de 90. Uma das primeiras publicações sobre os custos dos serviços utilizados por jovens foi publicada em 1998, e comparou os custos do

TDAH a outra condição crônica com prevalências semelhantes – a asma (68). Nesse levantamento, a autora verificou que os pacientes com TDAH tiveram em média nove consultas ambulatoriais a mais do que os pacientes portadores de asma entre os anos de 1994 e 1995 no estado americano da Pensilvânia (68). Quanto aos custos em consultas e medicamentos, os pacientes com TDAH tiveram um custo médio anual de U\$4,724, enquanto os portadores de asma U\$3,441 no mesmo período (68). Em 2002, foram publicados os resultados do levantamento realizado pelo *National Health Interview Survey* (69), que também fez uma comparação de custos do TDAH com pacientes asmáticos. Nessa pesquisa, os pacientes com TDAH também apresentaram custo médio total mais elevado do que os asmáticos. Além disso, as visitas a serviços de emergência por pacientes com TDAH custaram o dobro do que aquelas feitas pelos acometidos por asma (U\$145,64 vs U\$ 69,83, respectivamente) (69). Essa diferença de custos também foi identificada em uma coorte de 4880 jovens com idade média de 7,3 anos (309 com TDAH, e 3810 controles sem a condição). O custo médio em despesas médicas ao longo de 09 anos totalizou U\$ 4,306 para o grupo com TDAH, e U\$ 1,944 para os controles (70).

Recentemente, alguns países forneceram informações sobre o valor total custo com pacientes com TDAH. Um estudo longitudinal australiano estimou que o custo com despesas de saúde para crianças com TDAH com idades entre quatro e nove anos variou entre Aus\$25 a Aus\$30 milhões para o período de dois anos (71). Nos USA, dois estudos publicados com uma diferença de quase 10 anos mostram quantias muito maiores. No estudo mais antigo, a estimativa de custos totais no ano 2000 com o TDAH em todas as faixas etárias foi de aproximadamente U\$31.6 bilhões sendo que o custo para a faixa etária entre 0 a 18 anos representaria 23% do valor citado (11). Na estimativa mais recente, os custos anuais foram de U\$143 a

U\$266 bilhões, onde U\$38 a U\$72 bilhões seriam atribuídos aos custos apenas com crianças e adolescentes (72).

É importante considerar que os estudos americanos analisaram com rigor os custos diretos e indiretos atribuídos ao TDAH, e incluíram não somente os custos com tratamento farmacológico, como também custos extras em outras áreas. Por exemplo, os custos para o grupo de crianças e adolescentes foram educação (U\$15 a \$25 bilhões), e com o sistema de justiça (U\$500 milhões) (72). Ainda no mesmo estudo, custo indireto atribuído aos familiares variou entre U\$1.03 a U\$2.45 bilhões ao ano, ou algo em torno de U\$142 a U\$339 ao ano por familiar (72). Para comparação dos prejuízos indiretos, verifica-se que na Holanda ter um (a) filho (a) com TDAH poderia levar ao absenteísmo e redução da produtividade do trabalho de mães, que representariam custos anuais de aproximadamente €2243, enquanto o custo seria de €674 para mães com filhos sem TDAH (12).

Em resumo, percebe-se claramente que os custos diretos e indiretos gerados pelo TDAH apresentam um impacto econômico substancial nos países que realizaram as análises. O Brasil ainda não dispõe de dados suficientes para obter estimativas semelhantes. A julgar pelos dados internacionais, infere-se a enorme oportunidade de economia de recursos humanos e financeiros da sociedade num cenário em que a população tivesse acesso ao tratamento do TDAH.

3.3. *Utility*, QALY e o TDAH

Medir o custo financeiro de um determinado estado de saúde e o impacto do respectivo tratamento é uma das funções das análises econômicas. Determinar se é

vantajoso investir em um tratamento quando comparado com outro não depende apenas do custo financeiro, mas também do benefício (ou bem estar de vida) resultante do tratamento. Para tanto, é necessário conhecer algumas formas de medir a preferência por estados de saúde, como *utility* ou QALY (*Quality Adjusted Life Years*), unidades utilizadas nos estudos de custo-efetividade.

Utility (ou *utilities*) é uma medida que representa a preferência dos indivíduos por determinados resultados quando estão diante de alguma incerteza (73). É usada para criar o QALY, unidade de desfecho usada em estudos de custo-efetividade, e que representa os ganhos na quantidade e na qualidade de vida dos indivíduos (73). Essas medidas são essenciais para as análises econômicas, e são amplamente utilizadas por várias instituições especializadas em tecnologia da saúde, tais como o *US Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine* (74), e o *National Institute for Clinical Excellence, UK* (<http://www.nice.org.uk/>) (75).

Para alcançar um determinado valor de QALY, deve-se primeiro identificar os estados de saúde, selecionar o grupo de indivíduos de interesse, e escolher o método de medição. Os três métodos mais conhecidos e utilizados para medir estados de saúde no TDAH são descritos a seguir. No *Standard Gamble* (76) o indivíduo é orientado a escolher entre duas alternativas de tratamento e os respectivos eventos adversos que possam ocorrer, ou sofrer as consequências do não tratamento (Figura 1).

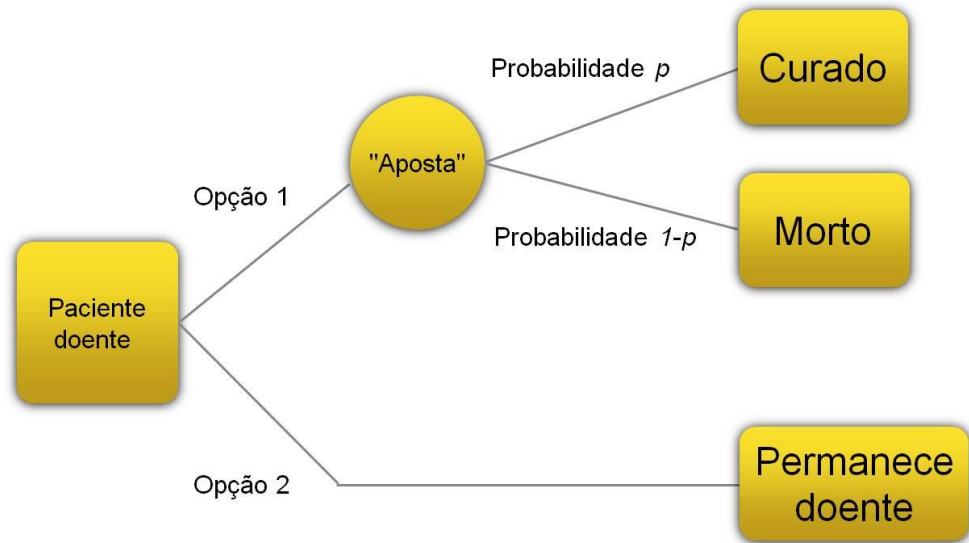


Figura 1

Standard Gamble. Neste método supõe-se que o entrevistado sofre de uma doença crônica e lhe é oferecido a opção de "apostar" em um tratamento que pode curar o indivíduo, ou pode levá-lo à morte, ou a opção de permanecer doente para sempre (estado crônico). Assim, pergunta-se ao indivíduo se o mesmo aceitaria "apostar" na chance de 90% de cura (probabilidade p) e 10% de morte (probabilidade $1-p$), ou se preferiria permanecer em estado crônico de doença. As probabilidades são variadas até que chegue em um percentual onde o indivíduo se mostre indiferente entre as opções oferecidas. Neste ponto, a probabilidade indicaria o valor de utility. [Figura e texto adaptados de Rascati (77)]

No *Time Trade-off* (TTO) são oferecidas às pessoas duas alternativas de estado de saúde, mas variando o tempo de doença (78) (Figura 2). Por último, as escalas de pontuação têm como objetivo medir numericamente os estados de saúde através de breves descrições, para posteriormente transformar os resultados em medidas de *utilities* através de algoritmos matemáticos.

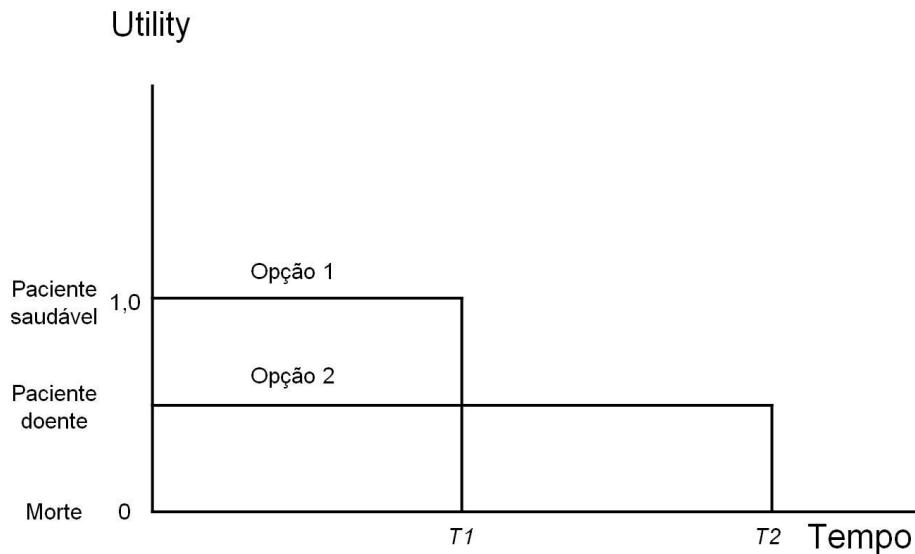


Figura 2

Time Trade-off. Neste método, é oferecido ao indivíduo a opção de trocar os anos de vida com doença crônica (T2), por um período mais curto de vida (T1), porém saudável. O tempo de vida saudável é modificado até quando o entrevistado se mostre indiferente entre viver com saúde plena por T1 anos e viver com a doença crônica por T2 anos. Para obter-se o utility é feita a divisão entre os dois períodos: $T1/T2$. [Figura e texto adaptados de Rascati (77)].

Entre os instrumentos que medem estados de saúde utilizados para obter *utilities* destacam-se: o *EuroQoL Five-Dimension Questionnaire* (EQ-5D) (79), o *Child Health Questionnaire-Parent Version* (CHQ-PF50) (80), e o *Health Utility Index* (HUI) (81). O HUI, além de ser o instrumento amplamente utilizado pela comunidade científica (82-85), já foi testado e aprovado em uma amostra de crianças brasileiras portadoras de câncer (86, 87). O HUI consiste em um sistema de classificação de múltiplos estados de saúde, e um sistema de escores para *utilities*. O instrumento é formado pelas escalas HUI Mark2 e HUI Mark3, indicadas para o uso em crianças com idade acima de cinco anos, e pode ser preenchida pelo próprio paciente (*self-*

assessment) se o mesmo tiver idade igual ou superior a 12 anos, ou preenchida pelos pais ou cuidadores (*proxy-assessment*) em qualquer idade acima dos cinco anos. O sistema de classificação é dividido de acordo com o atributo a ser medido. Assim, o HUI Mark 2 mede sete atributos (sentidos, mobilidade, emoção, cognição, auto-cuidado, dor e fertilidade), e o HUI Mark 3 mede oito atributos (visão, audição, fala, deambulação, destreza, emoção, cognição e dor) (81).

Atualmente existem muitas publicações fornecendo informações sobre instrumentos para medir qualidade e estados de saúde de diversas doenças, e *utilities* para aplicabilidade direta em análises de custo-efetividade para adultos (88-90). Para crianças e adolescentes, as informações ainda são escassas na área de saúde mental, em especial no TDAH. Um dos primeiros estudos de custo-efetividade no tratamento do TDAH em crianças foi realizado em 2001 (91), e determinou a qualidade de vida através da diferença antes/depois do tratamento com informações obtidas em uma revisão não sistemática da literatura. Com os dados, os autores adaptaram as respostas com o *Index of Health Related Quality of Life* (IHRQL) (92), que gerou os *utilities*. Os resultados encontrados antes (0.884) e após o tratamento (0.970) (91) assemelham-se aos valores encontrados em alguns estudos posteriores (76, 93, 94).

Em uma revisão sistemática da literatura de medidas de *utilities* no TDAH de crianças e adolescentes, realizada em dezembro/2010 (apresentada na forma de pôster no *8th Annual Meeting da Health Technology Assessment international [HTAi]*) (95) e atualizada em outubro/2013, se percebe claramente a escassez de informações na área. Resumidamente, o objetivo da revisão sistemática foi buscar estudos que apresentaram medidas de *utilities* para crianças com TDAH tratadas

com estimulantes e não estimulantes. As bases de pesquisa utilizadas foram o Pubmed e o EMBASE, sem limite de data, onde os termos pesquisados foram “*Attention Deficit Disorder with Hyperactivity*”[Mesh]; “*health utility index*”; “*utility scores*”; “*utility index*”; “*utility values*”; “*health state utility*”; “*Quality Adjusted Life Years*”; “*ADHD*”; “*QALY*”. Os principais critérios de inclusão foram estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, ou aqueles que exploraram medidas de *utilities* em crianças e adolescentes com TDAH, de acordo com diagnóstico do DSM-III-R ou DSM-IV. Ao todo, 14 estudos preenchem os critérios de inclusão, porém oito utilizaram informações provenientes de publicações anteriores (21, 22, 96-100). Como características gerais, de todos os estudos encontrados e apresentados resumidamente na Tabela 1 nenhum forneceu *utilities* medidos por informações diretas dos pacientes, a maioria recebeu financiamento da indústria farmacêutica - o que pode dar margem a críticas, tendo em vista que todos testaram o medicamento de interesse da indústria financiadora - e principalmente, nenhum foi realizado em uma amostra proveniente de um país em desenvolvimento. Alguns estudos apresentados na tabela utilizaram *utilities* medidos em diferentes países para realizar o estudo de custo-efetividade. Entretanto, existem algumas críticas a essa extrapolação de *utilities*, tendo em vista as diferenças culturais entre as nações (30, 101).

Portanto, parece ficar claro que utilizar informações econômicas ou de qualidade de vida provenientes de estudos estrangeiros na população brasileira pode produzir informações equivocadas para tomadas de decisões referentes a recursos na área da saúde. Além disso, dúvidas necessitam ser esclarecidas quanto à concordância das informações prestadas (ou a percepção a respeito da doença e tratamento) entre paciente e cuidador. Portanto, é necessário desenvolver estudos

com o objetivo de fornecer dados a serem utilizados em análises econômicas específicas para a faixa etária abaixo dos 18 anos de pacientes brasileiros com TDAH, onde a perspectiva do pagador seja a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Tabela 1 – Utilities encontrados em estudos sobre tratamentos do Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade em crianças e adolescentes – atualizado em outubro/2013

Autor/ano de publicação	Características		Utilities (média/DP)		
	País	Financiado por indústria?	Informante	Desistências	Respondedores / Não respondedores
Gilmore, 2001 (91)	UK	N/I	Pesquisador	0.884	0.97 / 0.884
Narayan, 2004 (96)	USA	N/I	-	-	Dados de Gilmore, 2001
Secnik, 2005 (94)	UK	Sim	Família	-	0.91 (0.13)* 0.93 (0.11)** 0.90 (0.13)**
Matza, 2005 (76)	USA	Sim	Família	-	0.96 (0.08)*** 0.98 (0.06)*** 0.92 (0.13)***
King, 2006 (21)	UK	Não	-	-	0.96 (0.09)** 0.93 (0.11)**
Faber, 2008 (97)	Holanda	Sim	-	-	Dados de múltiplas fontes Dados de Secknik, 2005
Cottrell, 2008 (98)	UK	Sim	-	-	Dados de Secknik, 2005
Hong, 2009 (22)	Espanha	Sim	-	-	Dados de Secknik, 2005
Prasad, 2009 (23)	UK	N/I	-	-	Dados de Secknik, 2005
Carroll, 2009 (93)	USA	N/I	Família	-	Leve TDAH = 0.94 (0.13) [#] / Leve TDAH = 0.93(0.17) ^{##} Severo TDAH = 0.92 (0.16) [#] / Severo TDAH = 0.90(0.19) ^{##}
Denchev, 2010 (99)	USA	Não	-	-	Dados de Cottrell, 2008
Petrou, 2010 (24)	UK/Irlanda	Não	Família	-	HUI2 = 0.792 (0.12) / HUI3 = 0.629 (0.271)
Lloyd, 2011 (78)	USA	Sim	Família	-	Severo = 0.444 / Moderado = 0.578 Leve = 0.787 / Sem TDAH = 0.839
Sikirica, 2012 (100)	USA	Sim	-	-	Dados de Lloyd, 2011

HUI2/HUI3: Health Utilities Index Mark 2 e Mark 3; DP: Desvio padrão; N/I: Não informado; UK: Inglaterra; USA: Estados Unidos.

*Estimulante de liberação imediata

**Estimulante de liberação prolongada

***Não-estimulante

#Valores de utility medidos pelo método Standard Gamble.

Valores de utility medidos pelo método Time Trade-off.

3.4. Estudos de custo-efetividade no TDAH na infância e adolescência

Os recursos financeiros para as áreas de saúde mental na maioria dos países costumam ser distribuídos de maneira ineficiente e desigual (102). Por esses motivos, estimar o custo-efetividade/custo-utilidade de determinadas intervenções médicas a partir da perspectiva do governo (órgão públicos e governamentais) tornou-se uma ferramenta indispensável para aplicação eficiente dos recursos públicos. Sendo assim, as tecnologias em saúde representam hoje ferramentas essenciais a serem utilizadas no sistema público de saúde brasileiro.

Tais recursos tecnológicos já são usados por muitos países, sendo que os pioneiros na área do TDAH são o Canadá e o Reino Unido (UK) (103, 104). Atualmente existem aproximadamente dez estudos de custo-efetividade na área em questão (Tabela 2), dos quais quatro foram realizados no UK, seis utilizaram a perspectiva do governo como pagador e, com exceção de um (97), o horizonte temporal não foi superior a 14 meses. Todos avaliaram ao menos um tratamento farmacológico, sendo que quatro deles receberam verbas de agencias governamentais, quatro de indústrias farmacêuticas, e dois não forneceram esses dados explicitamente. Tal informação é considerada muito importante, tendo em vista a tendência de estudos financiados pela indústria farmacêutica reportarem ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*)² com valores inferiores (105, 106).

² ICER (*Incremental Cost-effectiveness Ratio*) informa o custo da “Razão Adicional Incremental de Custo-efetividade”. É calculada ao dividir a diferença do custo entre um tratamento convencional e outro a ser implantado, pela diferença entre a efetividade do tratamento convencional pelo tratamento a ser implantado.

Tabela 2 - Estudos de Custo-efetividade realizados para o tratamento do TDAH em crianças e adolescentes

Autor, ano	País	Perspectiva do pagador	Financiador	Tipos de tratamentos	Horizonte temporal	Medida de desfecho	Achados principais
Zupancic, 1998 (107) Shukla, 1999 (103)	Canadá	Governo	Agencia governamental	MFD-LI DEX PEM BEH COMB	01 ano	CTRS	Custo por 01 ponto de melhora na CTRS MFD-LI = \$83 DEX=\$120 PEM=106 BEH=Sem efeito COMB=\$659
Lord, 2000 (108) Gillmore, 2001 (91)	Reino Unido	Governo	Sem informação	MFD-LI	06 meses	QALY	ICER=£7400 a £9200 por QALY
Vanoverbek, 2003 (109)	Reino Unido	Governo	Indústria farmacêutica	MFD-LI MFD-OROS® BEH	01 ano	-	BEH=£2147 MFD-LI=£1332 MFD-OROS®=£1362 MFD-IR=US\$3642/QALY DEX=US\$3374/QALY Sem tratamento=US\$1245/QALY
Narayan, 2004 (96)	USA	Sociedade	Sem informação	MFD-LI DEX	01 ano	QALY	ICER=US\$14.758 a 73.162/QALY ICER p/ MFD-IR=\$15000/DALY salvo ICER p/ DEX=\$4100/DALY salvo
Donnelly, 2004 (27)	Austrália	Sociedade e Governo	Agencia governamental	MFD-LI DEX MFD-LI BEH MFD-LI + BEH TAR	01 ano	DALY	MM vs CC: ICER=US\$ 3.077 MM + Beh vs MM: ICER=US\$472.248 MM + Beh vs CC: ICER=US\$138.692
Jensen, 2005 (25)	USA	Sociedade	Agencia governamental	MFD-LI DEX ATX	14 meses	-	1° DEX, 2°MFD-IR, 3° ATX vs Ntto = £14939/QALY
King, 2008 (21)	Reino Unido	Governo	Agencia governamental	MFD-LI DEX ATX	01 ano	QALY	ICER para virgens de tratamento: ATX vs MFD-LI=£15224 ATX VS MFD-OROS®=£13241 ICER para ATX se: ATX vs Ntto=£12370 (se contraindicado e virgem de tto)
Cottrell, 2008 (98)	Reino Unido	Governo	Indústria farmacêutica	MFD-LI MFD-OROS® ATX	01 ano	QALY	ATX vs Ntto=£11523 (se contraindicado e já exposto ao MFD) MFD-OROS® vs MFD-IR: ICER=€2004 Custo total p/ 10 anos: MFD-LI=€15739 MFD-OROS®=€16015 ICER para ATX: ATX vs MFD-LI=€34308
Faber, 2008 (97)	Holanda	Sociedade	Indústria farmacêutica	MFD-LI MFD-OROS®	10 anos	QALY	ATX vs MFD-OROS®=€24310 ICER para ATX para MFD se: ATX vs Ntto=€23820 (falha) ATX vs Ntto-OROS®=€23323 (contraindicado)
Hong, 2009 (22)	Espanha	Governo	Indústria farmacêutica	MFD-LI MFD-OROS® ATX	01 ano	QALY	

ACTRS: Abreviated Conners Teacher Rating Scale ; ATX: Atomoxetina; BEH: Tratamento comportamental; CC: Community Care; COMB: Tratamento comportamental e metilfenidato de liberação imediata; CTRS: Conners Teacher Rating Scale; DALY: Disability adjusted life year; DEX: Sais mistos de dextroamfetamina; ICER: Incremental Cost-effectiveness Ratio; MFD-OROS®: Metilfenidato Osmotic-controlled release system; MFD-IR: Metilfenidato de liberação imediata; MM: Medical Management; Ntto: Não tratamento; PEM: Pemolina; QALY: Quality adjusted life years; TAR: Tratamento ambulatorial de rotina; tto: Tratamento.

Os primeiros estudos de custo-efetividade em TDAH na infância e adolescência foram publicados em 1999 no Canadá (103, 107) e avaliaram cinco opções de tratamento em um horizonte temporal de 01 ano: MFD-LI, sais mistos de dexanfetamina, pemolina, terapia comportamental e a combinação de tratamento comportamental e MFD-LI. Os autores concluíram que o custo para adquirir um ponto de melhora na escala *Conners' Teacher Rating Scale* (CTRS) ao longo de um ano para o MFD-LI seria de \$83 (Dólar Canadense) (107). Nesse estudo, não foi apresentado o cálculo para o tratamento comportamental porque os autores entenderam que o mesmo não produziria efeitos aos pacientes (103). Alguns anos depois pesquisadores do UK apresentaram dados de uma análise de custo-efetividade a partir da perspectiva do governo, mas com um horizonte temporal de seis meses (91, 108). Os autores concluíram que o custo anual do tratamento com MFD-LI seria entre £7.400 a £9.200 por QALY ganho.

O mesmo grupo de pesquisadores conduziu uma análise econômica dos custos de introduzir o MFD-LP "*Osmotic Release Oral System*" (MFD-OROS®) no tratamento de pacientes com TDAH, comparado com MFD-LI e terapia comportamental (109). Com verbas da indústria farmacêutica, um horizonte temporal de 01 ano e a perspectiva do sistema público como pagador, os autores concluíram que os custos de iniciar o tratamento (e mantê-lo por pelo menos 01 ano) com MFD-LI (£1.332) e MFD-OROS® (£1.362) seriam ambos as melhores alternativas, se comparados com a terapia comportamental (£2.147) (109). Ainda no UK, King *et al* (21) realizou uma das maiores e mais completas análises de custo efetividade que se tem conhecimento para o

TDAH, custeadas pelo *Health Technology Assessment (HTA) Programme*, e *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*. Valendo-se de informações detalhadas obtidas por uma revisão sistemática e metanálise, e operações matemáticas complexas para obter resultados de *utilities* e QALY, os autores realizaram uma análise de custo-utilidade comparando MFD-LI, dexamfetamina (DEX), atomoxetina (ATX) versus o não tratamento por um período de 01 ano. Concluíram que a alternativa mais vantajosa seria a sequência de escolha que iniciaria com DEX, seguida por MFD-LI, e ATX (1^a, 2^a, e 3^a alternativas, respectivamente), que representava o valor de £14.939 por QALY/ano (21). Apesar do alto nível de qualidade do estudo, o mesmo foi motivo de algumas críticas na literatura mundial (110-113). Entre as falhas apontadas, algumas se destacam como: 1) inclusão de estudos de curto prazo (um deles de 03 semanas de duração) na revisão sistemática da eficácia dos tratamentos, mas adoção de um horizonte temporal de 01 ano na análise econômica; 2) utilização da escala CGI (*Clinical Global Impression*) como uma medida “*proxy*” de qualidade de vida, sendo que a mesma não teria tais propriedades; 3) descarte de resultados provenientes de escalas que avaliariam clinicamente os efeitos do tratamento e/ou o grau de prejuízo funcional dos indivíduos; 4) utilização de apenas 01 estudo realizado com 32 meninas com objetivo de obter valores para QALY para DEX (114), sem considerar que no TDAH há uma clara predominância de casos do sexo masculino (115); 5) inadequação no cálculo do QALY: utilizaram o *Mixed Treatment Comparison (MTC)*³, com *utilities* obtidos de estudos que usaram o

³ *Mixed Treatment Comparison (MTC)* é uma abordagem meta-analítica que permite comparar diferentes tipos de tratamentos, utilizando dados de estudos separados.

Standard Gamble, que considera vários estados de saúde que não correspondiam ao CGI. Ou seja, tentaram encontrar uma equivalência entre uma escala de impressão clínica e um procedimento que considera estados de saúde específicos para gerar uma medida complexa - *utilities*; 6) a inclusão apenas de ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo, onde são seguidos rigorosos protocolos com critérios de inclusão restritos. Esse procedimento não representaria o cenário encontrado pela maioria dos clínicos que atendem em ambulatórios geridos pelo governo britânico, e que utilizariam as informações geradas pelo NICE.

Em outro estudo do Reino Unido, Suzy Cottrell *et al* (98) avaliaram o custo-benefício de introduzir ATX, comparando com tratamentos convencionais. A análise econômica foi patrocinada pela indústria farmacêutica, teve um horizonte temporal de 01 ano, e utilizou como desfecho o QALY que foi gerado com *utilities* provenientes de outro estudo também britânico, onde 83 pais de crianças com TDAH eram submetidos ao *Standard Gamble* para gerar a medida de desfecho (94). A autora mostrou que o custo incremental da ATX para cada QALY ganho quando comparada ao MFD-LI foi de £15.224; para o MFD-OROS® o custo seria mais baixo: £13.241 para cada QALY ganho (98).

Duas outras análises de custo-utilidade com MFD-OROS® e MFD-LI foram realizadas na Europa com o apoio da indústria farmacêutica. A pesquisa holandesa, conduzida por Faber *et al* (97), utilizou um horizonte temporal de 10 anos. Os autores concluíram que o custo incremental de introduzir o MFD-OROS® para aqueles pacientes que tiveram resposta parcial ao MFD-LI seria

de €15.739, enquanto que para aqueles que iniciassem diretamente o MFD-OROS®, independente da resposta parcial da apresentação comum, o custo seria de €16.015 (97). As probabilidades utilizadas no modelo de Markov⁴ foram extraídas de um painel de especialistas composto por três pediatras e dois psiquiatras infantis. Foi considerado que, dos pacientes que iniciam MFD-LI, 47% teriam boa resposta ao medicamento, 42% teriam resposta insatisfatória, e 11% teriam eventos adversos no início do tratamento farmacológico (97). Hong *et al* (22), utilizando metodologia muito semelhante a um estudo já comentado (98), apresentaram os resultados de uma análise de custo-utilidade em um horizonte temporal de 01 ano para a introdução da ATX em pacientes da Espanha que tiveram insucesso/contraindicação ao uso do MFD-LI, ou eram virgens de tratamento. Para introduzir a ATX o custo incremental seria de €23.820, enquanto que o custo seria de €23.323 para aqueles em que o MFD seria contraindicado. Um fato relevante é que o estudo espanhol (22), utilizou *utilities* provenientes de uma amostra do Reino Unido (94) para o cálculo do QALY. Isso poderia colocar em dúvida a validade da transferência de resultados entre diferentes populações e culturas (116). Tomando como exemplo os critérios diagnósticos e a prevalência, pode-se constatar que os ingleses utilizam com mais frequência a CID-10 como critério diagnóstico e conseqüentemente teriam uma prevalência de TDAH de aproximadamente 1% (117), enquanto que a prevalência dos espanhóis, que usam o DSM, seria de 6,8% (118).

⁴ Modelo (ou modelagem) de Markov é um sistema de transição de estados de saúde, onde as probabilidades de transição muitas vezes são extraídas da prática clínica (ensaios clínicos).

Situação semelhante ocorreu com um dos estudos realizado nos Estados Unidos (96). Os autores tinham como objetivo realizar um estudo de custo efetividade comparando MFD-LI e DEX, utilizando para tanto os *utilities* provenientes de um estudo britânico (91). Com informações de uma revisão não sistemática realizada pelos autores, os autores informaram que os percentuais de resposta para um período de 08 semanas para MFD-LI e DEX seriam de 78% e 82%, respectivamente (91). Como resultado concluíram que, comparado ao não tratamento, introduzir DEX para pacientes com TDAH virgens de tratamento resultaria em um custo incremental de U\$21.957/QALY. Em uma análise diferente da anterior, o grupo de pesquisadores do MTA apresentou os custos dos tratamentos para a amostra no período de 14 meses (25). Foi relatado que o custo incremental, quando comparado ao tratamento ambulatorial oferecido para a comunidade, seria de U\$360 para o tratamento com MFD-LI, U\$68.128 para o tratamento comportamental, e U\$15.993 para a combinação das duas modalidades de tratamento, e justificam que o custo do tratamento combinado foi menor devido ao aumento da efetividade (25). Utilizando como comparador o tratamento ambulatorial comunitário, o custo incremental seria de U\$3.077/QALY para o MFD-LI, e U\$136.692/QALY para a combinação MFD-LI e tratamento comportamental (25).

Utilizando como desfecho *Disability Adjusted Life Year (DALY)*⁵, um estudo Australiano mostrou que DEX seria a escolha mais custo-efetiva, se comparado ao MFD-LI (27). Para chegar aos resultados, Donnelly *et al* (27) realizaram uma metanálise com ensaios clínicos randomizados, e estimaram o

⁵ DALY: *Disability Adjusted Life Years*, ou anos de vida ajustados por incapacidade combina, em uma mesma medida, morbidade e mortalidade.

DALY com dados provenientes de uma amostra holandesa (119). Dessa forma, pacientes que nunca usaram estimulantes e que buscaram tratamento na rede pública da Austrália, tiveram um custo incremental de A\$4.100 e A\$15.000 por DALY salvo para DEX e MFD-LI, respectivamente (27).

As informações apresentadas são de extrema importância para a condução de uma análise econômica inédita no tratamento do TDAH no Brasil. Um aspecto a se destacar seria a aplicabilidade dos dados a uma população com características socioculturais próprias. Por esse motivo, entende-se que o uso de *utilities* de outros países no cálculo do custo-efetividade poderia comprometer os resultados. Por fim é importante destacar que o tempo máximo de uma simulação de coorte para uma doença crônica como o TDAH seria de 10 anos (97). Porém, a simulação considerou que as perdas e a eficácia encontradas no sexto mês de tratamento se manteriam iguais até o término do período estipulado. Portanto, apesar da grande dificuldade em reunir informações para alimentar uma árvore de decisões em um modelo de Markov, seria importante ater-se aos problemas destacados nos estudos para produzir uma análise econômica adequada e informativa ao Brasil.

3.4. Política de saúde e a situação do MFD-LI no Brasil

Na atualidade, o tratamento para o TDAH no Brasil não dispõe de uma política de tratamento específica, resultando em trâmites complexos para obtenção do MFD-LI pelos pacientes de baixa renda. Existem duas vias conhecidas para obtenção do fármaco: através processos administrativos, ou

por meio de onerosos processos judiciais (16). Atualmente MFD-LI é considerado um Medicamento de Dispensação em Caráter Excepcional (MDCE) que, juntamente com outros fármacos, compõe uma lista de tratamentos financiados em parte pelo Governo Federal e outros 50% pelos Estados. Juntos, os MDCE geraram custos de aproximadamente R\$ 1 bilhão em 2003 (120).

O programa de MDCE foi criado em 1982, e passou por várias modificações por meio de Portarias. Dentre todas, a Portaria GM/MS nº 2.981⁶ dividiu as responsabilidades do financiamento dos medicamentos em três grupos: grupo 1, de responsabilidade do Ministério da Saúde (MS); grupo 2, financiado integralmente pelos Estados e Distrito Federal; grupo 3, de responsabilidade dos municípios e do Distrito Federal. Além disso, algumas Portarias foram criadas com o objetivo de acrescentar novos MDCE, ocasionando um aumento importante no número de tratamentos disponibilizados: em 1993 o programa disponibilizava 31 fármacos, e em 2009 passou a contar com 109, abrangendo 288 tipos de doenças (17).

Entretanto, a ampliação do programa gerou custos importantes. No período entre 2002 e 2007, o MS teve um aumento percentual com a compra de medicamentos (todos os tipos) de 5,4% para 10,7% (15). A elevação seria em parte atribuída aos MDCE, pois o acréscimo dos custos com os mesmos entre 2003/2007 foi de 252% (15), enquanto que no mesmo período, os aumentos de custeio de medicamentos para atenção básica para programas estratégicos e

⁶ http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2981_26_11_2009_rep.html

para DST/SIDA foram de 75%, 124% e 6%, respectivamente (15). Os custos atribuídos aos MDCE ao Governo Federal foram de R\$ 555.196 milhões/2003, passando para R\$ 1.956 bilhões/2007 (15).

O aumento de processos judiciais para obtenção de medicamentos sugere a necessidade de direcionar mais atenção para as doenças psiquiátricas, em especial o TDAH. Se por um lado a Constituição Brasileira de 1988 (121) estabelece que o "direito à saúde será garantido mediante políticas econômicas e sociais", por outro a ausência de tais políticas em algumas áreas da assistência à saúde tem resultado em processos judiciais caros e desnecessários. Em uma pesquisa exploratória realizada no município de São Paulo em 2005, Vieira e Zucchi buscaram identificar quais doenças estariam relacionadas em processos judiciais contra Secretaria da Saúde para obtenção de tratamento (16). Como resultado, verificaram que, das 27 doenças que motivaram tais processos, apenas uma não era contemplada por uma política terapêutica por parte do SUS: o TDAH (16). Por outro lado, quatro Estados brasileiros disponibilizam o MFD-LI na sua Relação Estadual de Medicamentos Essenciais e Excepcionais (REMEME): Rio Grande do Sul, Ceará, Distrito Federal e Espírito Santo, sendo que apenas o último disponibiliza as apresentações MFD-LI e MFD-LP (122).

Como já apresentado no capítulo 3.2, o TDAH pode gerar custos financeiros muito altos. Entretanto, o Brasil tem investido muito pouco para reduzir os prejuízos financeiros decorrentes desta condição. Segundo o boletim de farmacoepidemiologia publicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (123), o aumento estimado no consumo do metilfenidato no Brasil, entre 2009 e

2011, foi de 73,5% para a faixa etária dos seis aos 16 anos, o que representaria R\$ 28,5 milhões⁷ de custo para obtenção do psicofármaco - um pouco menos que 1,5% do valor custo pelo MS com MDCE em 2007. Porém, se levarmos em conta o número de pessoas contempladas com algum tratamento para o TDAH, verificamos que uma grande parcela da população está desprovida do tratamento médico. Mattos *et al.* (124) demonstraram, através de um cálculo estimado, utilizando uma prevalência conservadora para o TDAH de 0,9%⁸, que aproximadamente 257.662 jovens com idades entre cinco e 19 anos poderiam estar sem um tratamento adequado para a doença.

Os percentuais e custos acima mencionados merecem uma análise cuidadosa por parte das autoridades brasileiras. O país pode estar cometendo custos desnecessários com um transtorno psiquiátrico que acomete uma grande parcela da população, e que poderia ter a maioria de suas consequências reduzidas se tratado corretamente. É de conhecimento público que o MFD-LI⁹ pode ser adquirido a baixo custo pelo governo, porém faltam informações que comprovem o custo-efetividade do tratamento. Espera-se que as informações aqui geradas possam servir de alerta aos gestores de saúde brasileiros.

⁷ Esse valor é referente aos gastos pagos pela população e pelo governo.

⁸ prevalência mundial é de 5,29%, Polanczyk (107)

⁹ Custo ao Governo de uma caixa de MFD-LI com 20 comprimidos: R\$ 9,63 (0% ICMS) a R\$ 15,69 (19% CMS).

Fonte:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b08016804229b7458d6bad6d490f120b/LISTA+CO+NFORMIDADE_2013-11-22%281%29.pdf?MOD=AJPERES [Último acesso: Maio/2014]

4. BIBLIOGRAFIA – INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed*. 2006;8(4):4.
2. Vianna C, Caetano R, Ugá M. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2009.
3. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
4. Le HH, Hodgkins P, Postma MJ, Kahle J, Sikirica V, Setyawan J, et al. Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013.
5. Robb JA, Sibley MH, Pelham Jr WE, Foster EM, Molina BS, Gnagy EM, et al. The estimated annual cost of ADHD to the US education system. *School Mental Health*. 2011;3(3):169-77.
6. Fletcher J, Wolfe B. Long-term consequences of childhood ADHD on criminal activities. *J Ment Health Policy Econ*. 2009;12(3):119-38.
7. Barkley RA, Cox D. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *J Safety Res*. 2007;38(1):113-28.

8. Swensen A, Birnbaum HG, Ben Hamadi R, Greenberg P, Cremieux PY, Secnik K. Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *J Adolesc Health*. 2004;35(4):346 e1-9.
9. Leibson CL, Barbaresi WJ, Ransom J, Colligan RC, Kemner J, Weaver AL, et al. Emergency department use and costs for youth with attention-deficit/hyperactivity disorder: associations with stimulant treatment. *Ambul Pediatr*. 2006;6(1):45-53.
10. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swendsen J, Avenevoli S, Case B, et al. Service utilization for lifetime mental disorders in U.S. adolescents: results of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(1):32-45.
11. Birnbaum HG, Kessler RC, Lowe SW, Secnik K, Greenberg PE, Leong SA, et al. Costs of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(2):195-206.
12. Hakkaart-van Roijen L, Zwirs BW, Bouwmans C, Tan SS, Schulpen TW, Vlasveld L, et al. Societal costs and quality of life of children suffering from attention deficient hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16(5):316-26.
13. Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, Grohs GE. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. *Rev Saude Publica*. 2009;43 Suppl 1:62-9.

14. Machado M, Iskedjian M, Ruiz IA, Einarson TR. The economic impact of introducing serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors into the Brazilian national drug formulary: cost-effectiveness and budget-impact analyses. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(11):979-90.
15. Vieira FS. Ministry of Health's spending on drugs: program trends from 2002 to 2007. *Rev Saude Publica*. 2009;43(4):674-81.
16. Vieira FS, Zucchi P. [Judicial demands and therapeutic assistance in the Brazilian Public Health System]. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(6):672-83.
17. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica*. 2011;45(2):233-40.
18. CONASS. Assistência Farmacêutica: Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. 2004.
19. Saravia E, Saravia E, Ferrarezi E. Política pública: dos clássicos às modernas abordagens. Orientação para a leitura. Saravia E, Ferrarezi E, organizadores Políticas públicas Brasília (DF): ENAP. 2007.
20. Saravia F, Homo-Delarche F. Is innervation an early target in autoimmune diabetes? *Trends Immunol*. 2003;24(11):574-9.
21. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the

treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents.

Health Technol Assess. 2006;10(23):iii-iv, xiii-146.

22. Hong J, Dilla T, Arellano J. A modelled economic evaluation comparing atomoxetine with methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain. *BMC Psychiatry*. 2009;9:15.

23. Prasad S, Arellano J, Steer C, Libretto SE. Assessing the value of atomoxetine in treating children and adolescents with ADHD in the UK. *Int J Clin Pract*. 2009;63(7):1031-40.

24. Petrou S, Johnson S, Wolke D, Hollis C, Kochhar P, Marlow N. Economic costs and preference-based health-related quality of life outcomes associated with childhood psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*. 2010;197(5):395-404.

25. Jensen PS, Garcia JA, Glied S, Crowe M, Foster M, Schlander M, et al. Cost-effectiveness of ADHD treatments: findings from the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry*. 2005;162(9):1628-36.

26. Meyers J, Classi P, Wietecha L, Candrilli S. Economic burden and comorbidities of attention-deficit/hyperactivity disorder among pediatric patients hospitalized in the United States. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2010;4:31.

27. Donnelly M, Haby MM, Carter R, Andrews G, Vos T. Cost-effectiveness of dexamphetamine and methylphenidate for the treatment of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004;38(8):592-601.

28. Braun S, Zeidler J, Linder R, Engel S, Verheyen F, Greiner W. Treatment costs of attention deficit hyperactivity disorder in Germany. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2012.
29. De Ridder A, De Graeve D. Healthcare use, social burden and costs of children with and without ADHD in Flanders, Belgium. *Clin Drug Investig*. 2006;26(2):75-90.
30. Griebisch I, Coast J, Brown J. Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: a critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics*. 2005;115(5):e600-14.
31. Lee JE, Fos PJ, Zuniga MA, Kastl PR, Sung JH. Health-related quality of life of cataract patients: cross-cultural comparisons of utility and psychometric measures. *Ophthalmic Epidemiol*. 2003;10(3):177-91.
32. MTA Group . A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1073-86.
33. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(11):1284-93.

34. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108(4):1033-44.
35. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:17-30.
36. Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effectiveness of Treatment in At-Risk Preschoolers; Long-Term Effectiveness in All Ages; and Variability in Prevalence, Diagnosis, and Treatment. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
37. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(2 Suppl):26S-49S.
38. Pliszka S, Issues AWGoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
39. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. [Long-acting medications for the treatment of hyperkinetic disorders - a systematic review and European treatment guideline. Part 1: overview and

recommendations]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2008;36(2):81-94; quiz -5.

40. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ.* 2001;165(11):1475-88.

41. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19(4):353-64.

42. Guidelines and Recommendations for ADHD in Children and Adolescents. CADTH Rapid Response Reports. Ottawa (ON)2011.

43. Punja S, Zorzela L, Hartling L, Urichuk L, Vohra S. Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. *BMJ open.* 2013;3(3).

44. Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. *P T.* 2009;34(12):678-94.

45. Diamond IR, Tannock R, Schachar RJ. Response to methylphenidate in children with ADHD and comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38(4):402-9.

46. Hechtman L, Greenfield B. Long-term use of stimulants in children with attention deficit hyperactivity disorder: safety, efficacy, and long-term outcome. *Paediatr Drugs*. 2003;5(12):787-94.
47. Schachar R, Jadad AR, Gault M, Boyle M, Booker L, Snider A, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder: critical appraisal of extended treatment studies. *Can J Psychiatry*. 2002;47(4):337-48.
48. Higgins J, Green, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
49. American Academy of C, Adolescent P. Practice parameter on the use of psychotropic medication in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(9):961-73.
50. March JS, Szatmari P, Bukstein O, Chrisman A, Kondo D, Hamilton JD, et al. AACAP 2005 Research Forum: speeding the adoption of evidence-based practice in pediatric psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(9):1098-110.
51. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):168-79.

52. MTA Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004;113(4):754-61.
53. Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B, Abikoff HB, Greenhill LL, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(8):989-1002.
54. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(5):484-500.
55. Zoega H, Furu K, Halldorsson M, Thomsen PH, Sourander A, Martikainen JE. Use of ADHD drugs in the Nordic countries: a population-based comparison study. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(5):360-7.
56. Knellwolf AL, Deligne J, Chiarotti F, Auleley GR, Palmieri S, Boisgard CB, et al. Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(3):311-7.
57. Hodgkins P, Sasane R, Meijer WM. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: incidence, prevalence, and treatment patterns in the Netherlands. *Clin Ther*. 2011;33(2):188-203.
58. Pottegard A, Bjerregaard BK, Glintborg D, Hallas J, Moreno SI. The use of medication against attention deficit hyperactivity disorder in Denmark: a drug

use study from a national perspective. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(10):1443-50.

59. Garbe E, Mikolajczyk RT, Banaschewski T, Petermann U, Petermann F, Kraut AA, et al. Drug treatment patterns of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents in Germany: results from a large population-based cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22(6):452-8.

60. Preen DB, Calver J, Sanfilippo FM, Bulsara M, Holman CD. Patterns of psychostimulant prescribing to children with ADHD in Western Australia: variations in age, gender, medication type and dose prescribed. *Aust N Z J Public Health.* 2007;31(2):120-6.

61. Habel LA, Schaefer CA, Levine P, Bhat AK, Elliott G. Treatment with stimulants among youths in a large California health plan. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(1):62-7.

62. Sanchez RJ, Crismon ML, Barner JC, Bettinger T, Wilson JP. Assessment of adherence measures with different stimulants among children and adolescents. *Pharmacotherapy.* 2005;25(7):909-17.

63. McDonagh MS, Peterson K, Thakurta S, Low A. Drug Class Review: Pharmacologic Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Final Update 4 Report. Drug Class Reviews. Portland (OR)2011.

64. Treceno C, Martin Arias LH, Sainz M, Salado I, Garcia Ortega P, Velasco V, et al. Trends in the consumption of attention deficit hyperactivity disorder

medications in Castilla y Leon (Spain): Changes in the consumption pattern following the introduction of extended release methylphenidate.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(4):435-41.

65. Barner JC, Khoza S, Oladapo A. ADHD medication use, adherence, persistence and cost among Texas Medicaid children. *Curr Med Res Opin.* 2011;27 Suppl 2:13-22.

66. Swensen AR, Birnbaum HG, Secnik K, Marynchenko M, Greenberg P, Claxton A. Attention-deficit/hyperactivity disorder: increased costs for patients and their families. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42(12):1415-23.

67. Souetre E. Economic evaluation in mental disorders: community versus institutional care. *Pharmacoeconomics.* 1994;6(4):330-6.

68. Kelleher KJ, editor Use of services and costs for youth with attention deficit hyperactivity disorder and related conditions. NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder; 1998.

69. Chan E, Zhan C, Homer CJ. Health care use and costs for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: national estimates from the medical expenditure panel survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(5):504-11.

70. Leibson CL, Katusic SK, Barbaresi WJ, Ransom J, O'Brien PC. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA.* 2001;285(1):60-6.

71. Sciberras E, Lucas N, Efron D, Gold L, Hiscock H, Nicholson JM. Health Care Costs Associated With Parent-Reported ADHD: A Longitudinal Australian Population-Based Study. *J Atten Disord*. 2013.
72. Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J, et al. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):990-1002 e2.
73. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ*. 1986;5(1):1-30.
74. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 1996;276(15):1253-8.
75. Savill N, Bushe CJ. A systematic review of the safety information contained within the Summaries of Product Characteristics of medications licensed in the United Kingdom for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. how does the safety prescribing advice compare with national guidance? *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2012;6(2).
76. Matza LS, Secnik K, Rentz AM, Mannix S, Sallee FR, Gilbert D, et al. Assessment of health state utilities for attention-deficit/hyperactivity disorder in children using parent proxy report. *Qual Life Res*. 2005;14(3):735-47.
77. Rascati KR. *Introdução à Farmacoeconomia*. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 280p p.

78. Lloyd A, Hodgkins P, Sasane R, Akehurst R, Sonuga-Barke EJ, Fitzgerald P, et al. Estimation of utilities in attention-deficit hyperactivity disorder for economic evaluations. *Patient*. 2011;4(4):247-57.
79. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
80. Rentz AM, Matza LS, Secnik K, Swensen A, Revicki DA. Psychometric validation of the child health questionnaire (CHQ) in a sample of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Qual Life Res*. 2005;14(3):719-34.
81. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:54.
82. Tarride JE, Burke N, Bischof M, Hopkins RB, Goeree L, Campbell K, et al. A review of health utilities across conditions common in paediatric and adult populations. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:12.
83. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Bulloch AG. Recreational physical activity ameliorates some of the negative impact of major depression on health-related quality of life. *Frontiers in psychiatry*. 2013;4:22.
84. Boyle MH, Furlong W, Feeny D, Torrance GW, Hatcher J. Reliability of the Health Utilities Index--Mark III used in the 1991 cycle 6 Canadian General Social Survey Health Questionnaire. *Qual Life Res*. 1995;4(3):249-57.

85. Trevino RP, Pham TH, Edelstein SL. Obesity and preference-weighted quality of life of ethnically diverse middle school children: the HEALTHY study. *J Obes.* 2013;2013:206074.
86. Shimoda S, de Camargo B, Horsman J, Furlong W, Lopes LF, Seber A, et al. Translation and cultural adaptation of Health Utilities Index (HUI) Mark 2 (HUI2) and Mark 3 (HUI3) with application to survivors of childhood cancer in Brazil. *Qual Life Res.* 2005;14(5):1407-12.
87. Shimoda S, Horsman J, Furlong W, Barr R, de Camargo B. Disability and health-related quality of life in long-term survivors of cancer in childhood in Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(8):563-70.
88. Nord E, Johansen R. Transforming EQ-5D utilities for use in cost-value analysis of health programs. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care.* 2014.
89. Lamers LM, Bouwmans CA, van Straten A, Donker MC, Hakkaart L. Comparison of EQ-5D and SF-6D utilities in mental health patients. *Health Econ.* 2006;15(11):1229-36.
90. Silberfeld M, Rueda S, Krahn M, Naglie G. Content validity for dementia of three generic preference based health related quality of life instruments. *Qual Life Res.* 2002;11(1):71-9.
91. Gilmore A, Milne R. Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(2):85-94.

92. Rosser R, Allison R, Butler C, Cottee M, Rabin R, Selai C. The index of health-related quality of life (IHQL): a new tool for audit and cost-per-QALY analysis. *Quality of Life Assessment: Key Issues in the 1990s*: Springer; 1993. p. 179-84.
93. Carroll AE, Downs SM. Improving Decision Analyses - Parent Preferences (Utility Values) for Pediatric Health Outcomes. *J Pediatr*. 2009;155(1):21-5, 5 e1-5.
94. Secnik K, Matza LS, Cottrell S, Edgell E, Tilden D, Mannix S. Health state utilities for childhood attention-deficit/hyperactivity disorder based on parent preferences in the United kingdom. *Med Decis Making*. 2005;25(1):56-70.
95. Maia C, Cruz L, Rosa T, GV P, CA P, Rohde L. Utility measures for ADHD: a systematic review (Poster). 8th Annual Meeting - HTAi 2011; 2011; Intercontinental Hotel - Rio de Janeiro - RJ.
96. Narayan S, Hay J. Cost effectiveness of methylphenidate versus AMP/DEX mixed salts for the first-line treatment of ADHD. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2004;4(6):625-34.
97. Faber A, van Agthoven M, Kalverdijk LJ, Tobi H, de Jong-van den Berg LT, Annemans L, et al. Long-acting methylphenidate-OROS in youths with attention-deficit hyperactivity disorder suboptimally controlled with immediate-release methylphenidate: a study of cost effectiveness in The Netherlands. *CNS Drugs*. 2008;22(2):157-70.

98. Cottrell S, Tilden D, Robinson P, Bae J, Arellano J, Edgell E, et al. A modeled economic evaluation comparing atomoxetine with stimulant therapy in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the United Kingdom. *Value Health*. 2008;11(3):376-88.
99. Denchev P, Kaltman JR, Schoenbaum M, Vitiello B. Modeled economic evaluation of alternative strategies to reduce sudden cardiac death among children treated for attention deficit/hyperactivity disorder. *Circulation*. 2010;121(11):1329-37.
100. Sikirica V, Haim Erder M, Xie J, Macaulay D, Diener M, Hodgkins P, et al. Cost effectiveness of guanfacine extended release as an adjunctive therapy to a stimulant compared with stimulant monotherapy for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(8):e1-15.
101. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, Wetzel R, Nickel J, Bullinger M. Generic health-related quality-of-life assessment in children and adolescents: methodological considerations. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(12):1199-220.
102. Saxena S, Thornicroft G, Knapp M, Whiteford H. Resources for mental health: scarcity, inequity, and inefficiency. *Lancet*. 2007;370(9590):878-89.
103. Shukla VK, Otten N. Assessment of attention deficit/hyperactivity disorder therapy: A Canadian perspective: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 1999.

104. Tettenborn M, Prasad S, Poole L, Steer C, Coghill D, Harpin V, et al. The Provision and Nature of ADHD Services for Children/Adolescents in the UK: Results from a Nationwide Survey. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2008;13(2):287-304.
105. Neumann PJ, Sandberg EA, Bell CM, Stone PW, Chapman RH. Are pharmaceuticals cost-effective? A review of the evidence. *Health Aff (Millwood)*. 2000;19(2):92-109.
106. Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, et al. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ*. 2006;332(7543):699-703.
107. Zupancic JA, Klassen AF, Raina P, Lee SK, Olsen L, Miller A. An economic evaluation of therapies for attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Res*. 1999;45:18A-A.
108. Lord J, Paisley S. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate for hyperactivity in childhood. London: National Institute for Clinical Excellence, Version. 2000;2.
109. Vanoverbeke N, Annemans L, Ingham M, Adriaenssen I. A cost analysis of the management of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children in the UK. *J Med Econ*. 2003;6(1-4):79-94.
110. Schlander M. Is NICE infallible? A qualitative study of its assessment of treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Curr Med Res Opin*. 2008;24(2):515-35.

111. Griffin SC, Weatherly HL, Richardson GA, Drummond MF. Methodological issues in undertaking independent cost-effectiveness analysis for NICE: the case of therapies for ADHD. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2008;9(2):137-45.
112. Schlander M. The NICE ADHD health technology assessment: a review and critique. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008;2(1):1.
113. Schlander M. Has NICE got it right? An international perspective considering the case of Technology Appraisal No. 98 by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Curr Med Res Opin*. 2008;24(4):951-66.
114. Sharp WS, Walter JM, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD, Castellanos FX. ADHD in girls: clinical comparability of a research sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(1):40-7.
115. Novik TS, Hervas A, Ralston SJ, Dalsgaard S, Rodrigues Pereira R, Lorenzo MJ, et al. Influence of gender on attention-deficit/hyperactivity disorder in Europe--ADORE. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15 Suppl 1:115-24.
116. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009;12(4):409-18.
117. Taylor E, Sandberg S, Thorley G, Giles S. The epidemiology of childhood hyperactivity. *Maudsley Monographs 33*: Oxford, Oxford University Press; 1991.

118. Catala-Lopez F, Peiro S, Ridao M, Sanfelix-Gimeno G, Genova-Maleras R, Catala MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):168.
119. Stouthard ME, Essink-Bot M-L, Bonsel GJ. Disability weights for diseases - A modified protocol and results for a Western European region. *The European Journal of Public Health*. 2000;10(1):24-30.
120. CONASS. Para entender a gestão do Programa de Medicamentos de dispensação em caráter excepcional 2004 [cited 2013 December]. Available from: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documenta3.pdf>.
121. Brasileiro SF. Constituição brasileira 1988: Forense Universitária; 1988.
122. Caliman LV, Domitrovic N. An analysis of public dispensing of methylphenidate in Brazil: the case of Espírito Santo state. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 2013;23(3):879-902.
123. ANVISA. Prescrição e Consumo de Metilfenidato no Brasil: Identificando Riscos para o Monitoramento e Controle Sanitário. *SNGPC Boletim de Farmacoepidemiologia [Internet]*. 2012 [cited 2013 December]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2012/boletim_sngpc_2_2012_corrigido_2.pdf.
124. Mattos P, Rohde LA, Polanczyk GV. ADHD is undertreated in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34(4):513-6.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Geral

Avaliar o benefício clínico e a relação de custo-efetividade do tratamento com MFD-LI para o TDAH na população jovem brasileira sob a perspectiva do serviço de saúde pública brasileiro.

5.2. Objetivos Específicos

Realizar uma revisão sistemática da literatura, metanálise e metaregressão dos ensaios clínicos com tempo superior a 12 semanas para tratamento do TDAH com MFD-LI em crianças e adolescentes.

Determinar o valor de *utilities* referente aos estados de saúde de crianças e adolescentes brasileiros com TDAH (antes e após o tratamento com MFD-LI) através da escala HUI (*Health Utility Index*).

Realizar uma estimativa conservadora do custo do TDAH não tratado para o governo brasileiro, considerando prejuízos escolares, utilização de serviços de emergência, e envolvimento com a justiça.

Realizar uma estimativa conservadora da redução dos prejuízos financeiros se todos os pacientes tivessem acesso ao tratamento.

Determinar a relação de custo-efetividade da apresentação de metilfenidato de liberação imediata disponível no Brasil para o tratamento do TDAH a partir

da perspectiva do serviço de saúde pública brasileiro em um horizonte temporal de 06 anos.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (IRB aprovado pelo *Office for Human Research Protections, United States of America* - IRB 00000921), e registrado sob o número 100540. Os familiares e responsáveis legais das crianças e adolescentes participantes aprovaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O estudo foi registrado no *ClinicalTrials.gov*: NCT01705613.

7. ARTIGOS

7.1. Artigo 1

Submetido à RBP *Psychiatry*

Título:

A falta de uma política de saúde para o tratamento do TDAH pode estar aumentando custos sociais e na saúde pública.

Autores:

Carlos Renato Moreira Maia¹; Steffan Frosi Stella²; Paulo Mattos³; Guilherme Vanoni Polanczyk⁴; Carísi Anne Polanczyk⁵; Luís Augusto Rohde⁶.

- 1) Doctoral Student in Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, RS;
- 2) Associate Researcher, Health Technology Assessment Institute (IATS);
- 3) Associate Professor of Psychiatry, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ;
- 4) Assistant Professor of Child & Adolescent Psychiatry, USP, São Paulo SP;
- 5) Associate Professor of Internal Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS; Health Technology Assessment Institute (IATS);
- 6) Full Professor of Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Autor correspondente: Carlos Renato Moreira Maia, M.D.

Universidade Federal Rio Grande do Sul, Brasil

Tel (Fax): 55 51 3359 8094

E-mail: crm.maia@gmail.com

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2350, Hospital de Clinicas de Porto Alegre;

Porto Alegre-RS-Brasil – CEP: 90035/003

Resumo:

Introdução: O objetivo foi estimar as consequências econômicas da política governamental atual para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade (TDAH), e quanto o País economizaria se o tratamento com Metilfenidato de Liberação Imediata (MFD-LI), como preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), fosse oferecido àqueles que sofrem do transtorno.

Metodologia: Com base em análises conservadoras anteriormente publicadas, foi considerado que 257.662 pacientes (5 a 19 anos de idade) não estariam recebendo o tratamento para o TDAH no Brasil. Para a estimativa dos custos diretos do Transtorno, e do quanto seria poupado tratamento do TDAH, utilizou-se dados da literatura internacional sobre: a) custos gerados com pacientes com TDAH decorrente de repetência escolar e atendimentos em emergências hospitalares; b) economia por tratar o TDAH baseando-se no percentual de redução dos desfechos.

Resultados: Considerando-se os resultados para os quais há dados sobre o impacto do uso MFD-LI, o Brasil estaria, provavelmente, gastando cerca de R\$ 1.594 bilhões/ano apenas com as consequências diretas de não tratar o TDAH nesta faixa etária. Por outro lado, o país poderia estar economizando em torno de R\$ 1 bilhão/ano estivesse disponibilizando o tratamento preconizado pela OMS.

Conclusão: Se o Brasil aumentasse os investimentos com MFD-LI para tratamento de TDAH para cerca de R\$ 377 milhões/ano, o país ainda estaria

economizando cerca de 2.7 vezes mais do que atualmente é gasto com as consequências de não tratar o TDAH nessa faixa etária.

Palavras-chave: Custos e Análise de Custo; Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; TDAH; Metilfenidato; Organização Mundial da Saúde; Emergências.

Title:

Brazilian Policy of Holding Treatment for ADHD is Probably Increasing Health and Social Costs

Authors:

Carlos Renato Moreira Maia¹; Steffan Frosi Stella²; Paulo Mattos³; Guilherme Vanoni Polanczyk⁴; Carísi Anne Polanczyk⁵; Luís Augusto Rohde⁶.

- 1) Doctoral Student in Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, RS;
- 2) Associate Researcher, Health Technology Assessment Institute (IATS);
- 3) Associate Professor of Psychiatry, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ;
- 4) Assistant Professor of Child & Adolescent Psychiatry, USP, São Paulo SP;
- 5) Associate Professor of Internal Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS; Health Technology Assessment Institute (IATS);
- 6) Full Professor of Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Running Head: Brazilian Policy for ADHD Treatment

Corresponding Author: Carlos Renato Moreira Maia, M.D.

Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

Tel (Fax): 55 51 3359 8094

E-mail: crm.maia@gmail.com

Address: Rua Ramiro Barcelos, 2350, Hospital de Clinicas de Porto Alegre;

Porto Alegre-RS-Brazil – ZIP: 90035/003

Abstract:

Introduction: We aimed to estimate the economic consequences of the current governmental policy for ADHD treatment, and how much the Country would be saving if treatment as suggested by the World Health Organization (WHO) with methylphenidate-immediate-release (MPH-IR) were offered for those suffering from the disorder.

Methodology: Based in conservative previous analyses, we assumed that 257.662 patients (5 to 19 year-old) are not receiving ADHD treatment in Brazil. We estimated direct costs and savings of treating and not treating ADHD, based on data about: a) costs spent with ADHD patients directly resulting from grade retention and emergency department visits; b) savings due to ADHD treatment resulting from impact in these outcomes.

Results: Considering outcomes for which there is data on the impact of using MPH-IR, Brazil is probably wasting around R\$1.594Billion/year only with the direct consequences of not treating ADHD in this age range. On the other hand, treating ADHD according to the WHO recommendation would save an amount around R\$1Billion/year.

Conclusion: Increasing investments with MPH-IR for treating ADHD to around R\$ 377 Million/year, the country would be still saving about 2.7 times more than currently spent with the consequences of not treating the disorder in this age range.

Introduction

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) generates huge direct and indirect costs for countries worldwide. Considering that methylphenidate immediate-release (MPH-IR) is one of the most known, efficacious and least expensive treatments in Psychiatry (1), it seems reasonable to consider the avoidance of consequences, instead of paying for the financial losses generated by no-treatment. This is not the case of Brazil. Our country does not have a specific treatment policy, resulting in complex procedures to obtain MPH-IR for low-income patients. In Brazil, there are two ways for obtaining the pharmacological treatment: by lawsuits or by a red tape administrative process. MPH-IR is considered a Drug of Exceptional Dispensing (DED) composing a list of treatments funded in part by the Brazilian Federal Government and 50% by States. Despite the wide DED program coverage, it is necessary to direct more attention to psychiatric disorders, especially to ADHD. A survey carried out in the state of São Paulo identified diseases which initiated lawsuits in 2005 (2): from 27 diseases, only one was not covered by a treatment policy: ADHD. To neglect ADHD is to ignore facts about direct and indirect costs, as shown in several other countries. According to *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA), the estimated amount paid by Brazilian families to buy methylphenidate in 2011 was R\$28.5 million for patients aged between 6 to 16 years old (3). Mattos et al. (4) demonstrated in an extremely conservative analysis that at least 257.662 young people with ADHD from 5 to 19 years old would be without treatment in Brazil. We aimed to estimate the economic consequences of the current governmental policy for ADHD treatment, and how much the Country would be saving if

treatment as suggested by the World Health Organization (WHO) were offered for those suffering from the disorder.

< INSERT FIGURE 1 HERE >

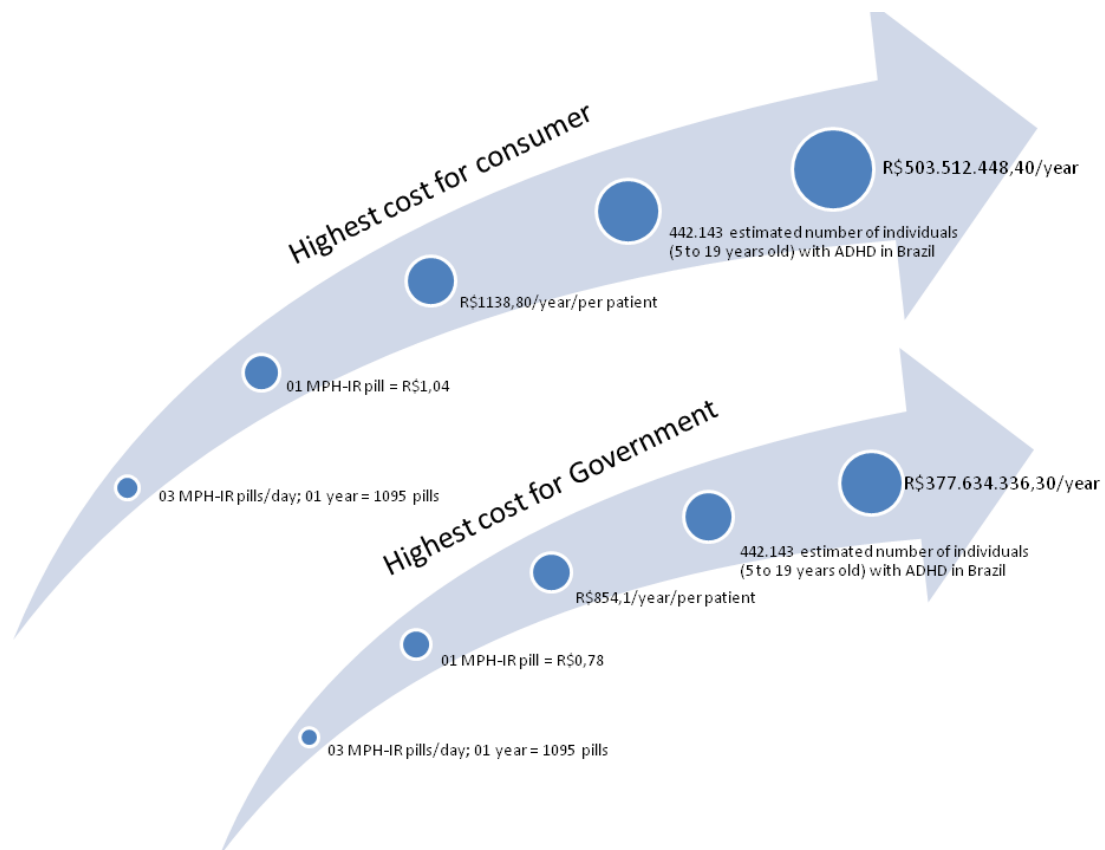


Figure 1: Best ADHD Treatment Scenario – Cost for all ADHD young patients treated with 03 pills/day, during 365 days/year*.

Note: Highest price of 01 (one) box of methylphenidate immediate-release with 20 pills for commercialization, with 19% of ICMS (*Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços*) = R\$20,85 [Available at:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/b08016804229b7458d6bad6d490f120b/LISTA+CONFORMID_ADE_2013-11-22%281%29.pdf?MOD=AJPERES. Accessed: January 2014], and highest price of 01 (one) box of methylphenidate immediate-release with 20 pills for the government, with 0% of ICMS = R\$15,69 [Available at:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3d6bc2804229b8618d7dad6d490f120b/LISTA_CONFORMID_ADE_GOV_2013-11-22.pdf?MOD=AJPERES. Accessed: January 2014].

* WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC). DDD Defined Daily Dose.

Available at: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N06BA04. Accessed: January 2014.

Method

Literature review

Studies on the direct cost-of-illness about ADHD published in the literature have focused in the areas of education, justice system and therapeutic interventions. Thus, we initially made a systematic review in Pubmed, LILACS and SciELO to detect studies which evaluated the economical effect of MPH-IR in the three mentioned areas. As no study was found, we expanded the systematic review to impact of MPH-IR in functional outcomes for ADHD patients. We were able to find papers only on the effect of MPH-IR on the percentage of reduction of three functional outcomes - "grade retention", "emergency department use", and "criminality" for ADHD patients. The terms used were: ("Cost of Illness"[Mesh]) AND "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] ; (("Educational Status"[Mesh]) AND "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]) AND "Cost of Illness"[Mesh] ; ("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]) AND "Emergency Medical Services"[Mesh] ; ("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]) AND "Criminal Law"[Mesh] ; ("Educational Status"[Mesh]) AND "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]. We accepted papers published in the last 15 years and in English. As most studies in this field are systematic reviews, we accepted this study design and clinical trials for data extraction. Data on costs of ADHD for the three mentioned outcomes ("grade retention", "emergency department use", and "criminality") were extracted directly from studies found in the three meta-analyses available in the literature about ADHD cost-of-illness in the last 10 years(5, 6).

Procedures for estimating costs and savings

Considering an extremely conservative ADHD prevalence rate of 0.9%, our group previously estimated that around 257.662 patients aged 5 to 19 year-old were not receiving ADHD treatment in Brazil in 2010 (4).

Here, we implemented a procedure similar to the one used by Doshi et al. (5) for estimating direct costs on grade retention, emergency department use and criminality for ADHD patients in Brazil. We estimated only direct costs related to those outcomes, since we decided to be as conservative as possible, only entering data on outcomes for which we were able to find literature documenting effects of MPH-IR for ADHD patients. When more than one study was found about the same outcome, we calculated the mean cost for that outcome (see Table 1). Since data on reduction of criminality with the use of ADHD medication was based on adult samples and medications included were not only MPH-IR, we focused our analyses only on grade repetition and emergency department visits to be even more conservative.

As we needed to use foreign data (from USA and Belgium) extrapolated to Brazilian population to estimate costs and savings, we used purchasing power parity conversion factor (PPP)¹⁰ in our calculations. Adequate treatment was considered according to WHO recommendation: one pill of MPH-IR three times per day during all year (see Figure 1).

Results:

¹⁰ According to The World Bank, the purchasing power parity conversion factor for 01 USA Dollar (2013) was R\$ 1,86; for comparison purposes, in 12/26/2013 01 USA Dollar was R\$ 2,35 (Banco Central do Brasil - <http://www4.bcb.gov.br/pec/taxas/batch/taxas.asp?id=txdolar>)

Based on the data extracted from the literature and using the estimates mentioned above, Brazil would be wasting around R\$1.594Billion /year only for part of the direct consequences of not treating ADHD in children aged 5 to 19 year-old; only considering outcomes for which there is data on the impact of using MPH-IR for this age-range. On the other hand, treating all the young ADHD population according to the WHO suggestion (Figure 1) with 3 pills of MPH-IR during all year long¹¹, and decreasing rates of accidents and grade retention related to non-treated ADHD as suggested by Barbaresi et al. (7), and Raman et al. (8), the amount saved would be around R\$1Billion /year (see Table 1).

< INSERT TABLE 1 HERE >

¹¹ http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06BA04

Table 1: Estimative of Direct Costs Per-person for Untreated ADHD, and Expected Economic Results if Treated with MPH-IR, Considering Data from the USA, and converted to the PPP conversion factor§

		Cost (year)*	Cost adjusted to 2014**	Expected Costs (R\$)***	Expected Costs (R\$/PPP)§	Expected Saving (R\$)***	Expected Saving (R\$/PPP)§
Grade Retention	Robb, 2011(10)	\$222 (2010)	\$244,47	R\$552,50	R\$297,04	-	-
	Jones, 2009(11)	\$6.875 (2000)	\$9.718,27	R\$21.963,29	R\$11.808,22	-	-
Total (mean)				R\$11.257,90	R\$6.052,63	R\$ 7.205,05#	R\$3.873,68
Total expected****				R\$2.900.732.050,68	R\$1.559.533.360,58	R\$1.856.468.512,44	R\$998.101.350,77
Emergency Department Use	Leibson, 2006(12)	\$147 (1987)	\$316,13	R\$714,45	R\$384,11	-	-
	Chan, 2002(13)	\$39,95 (1996)	\$61,85	R\$139,78	R\$75,15	-	-
	Guevara, 2001(14)	\$38 (1997)	\$56,94	R\$128,68	R\$69,19	-	-
	De Ridder, 2006(15)	€4,7 (2002)	€5,78	R\$18,03	R\$9,69	-	-
Total (mean)				R\$250,24	R\$134,54	R\$ 65,06##	R\$34,98
Total expected****				R\$64.476.428,30	R\$34.664.746,40	R\$16.763.871,36	R\$9.012.834,06

§Purchasing power parity conversion factor is the equivalent money of a country's currency necessary to buy the same product and/or service as U.S. dollar would buy in the United States of America. The 2013 conversion factor is R\$ 1,86. For more information, please visit The World Bank (<http://www.worldbank.org/>)

* Year (brackets) corresponds to the year of data collected

** Cost estimates were adjusted to 2014 U.S. dollars with the Inflation Calculator (<http://fxtop.com/en/inflation-calculator.php>).

***U\$1,00 = R\$2,26; €1,00 = R\$3,12 (April, 2014)

**** Total expected for an Estimated number of untreated patients: 257.662

#Expected reduction: 64% - Barbaresi WJ, 2007 (7)

Expected reduction: 26% - Raman SR, 2012 (8)

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to estimate costs and savings of ADHD treatment in young patients from Brazil. The results were calculated based only on data about grade retention, and emergency department use, and did not consider direct costs on other different areas, like special education, inpatient or outpatient costs and juvenile criminality. Also, it was not calculated indirect costs for caregivers.

The results found in this study deserve careful attention, even more considering that we tried to be as conservative as possible in several assumptions. The definition of the amount of the untreated Brazilian ADHD patients was underestimated in our previous study due to several reasons: a) the low prevalence rate of 0.9% considered (pooled worldwide prevalence rate is estimated in 5.29% (9)); b) ADHD treatment was defined as the use of only one pill of any medication (e.g., 1 pill MPH-IR 10 mg) for 10 months (considering summer holidays) and 5 days/week (considering weekend holidays); c) the amount of MPH-IR sold in 2009/2010 was based on IMS¹² data. Data sent by ANVISA indicated fewer patients under treatment in the same period. In addition, to estimate the amount of untreated ADHD patients aged 5 to 19 year-old in this study, we needed to use figures of all ages under treatment (children, adolescents and adults) from the previous study, since there was no data on treatment stratified by age. Thus, we artificially decrease actual number of untreated ADHD patients aged 5 to 19 year-old. Finally, it was considered the highest price for the Brazilian public accounts of one box (20 tablets) of MPH-IR 10mg plus the highest ICMS¹³ tax in the country (19%) (total price = R\$15,69) for estimating the

¹² IMS Health (<http://www.imshealth.com/>)

¹³ ICMS: *Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços* varies according to each Brazilian State, from 12% to 19%.

costs of treatment. Thus, estimate the highest cost possibly could determine lower savings.

However, some factors might overestimate our findings. The rates of treated patients in Brazil were based in 2009/2010 data; we expected that more patients are treated in recent years. The PPS conversion used to adequate costs of international services to Brazilian standards might not have discounted sufficiently the lower prices in Brazil for the outcomes assessed. In other words, several differences regarding education and health services between Brazil and the other countries, could have inflated the costs. In addition, and the cost associated to ADHD in studies might be partially determined by comorbidity or other medical conditions. Lastly, for reduction of injuries associated with MPH use, it was considered not only injuries that received treatment in ED visits, but also those seen other health sectors like general practice and hospital visits.-The direction of the bias is difficult to determine for other factors. The costs of outcomes associated with ADHD vary largely among studies. Although we used a mean value, this variability imposes imprecision in analyses.

In conclusion, if Brazil decides to increase the investment in treating ADHD from the current R\$28Million spent by families (3) to R\$377Million (Figure 1), the country would be still saving 2.7 times more than currently spent. Brazilian Government must urgently review the treatment policy for ADHD and facilitate access to its treatment.

Disclosures

Carlos Renato Moreira Maia

Speaker's Honoraria: Novartis.*

Other research grant: research support from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)*; has developed educational material to Novartis; and has received travel and registration support to the 4th World Congress on ADHD from the World Federation of ADHD.

Steffan Frozi Stella

No conflict of interest.

Paulo Mattos

Employment: Associate Professor of Psychiatry, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil.

Other research grant or medical continuous education: The ADHD outpatient program at UFRJ received research support from Novartis, Janssen-Cilag and Shire.

Other: Travel awards (air tickets and hotel) to take part in scientific meetings from Janssen-Cilag, Novartis, Eli-Lilly and Shire. Speaker's Honoraria: Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis and Shire.

Guilherme V. Polanczyk

Employment: Assistant Professor of Child & Adolescent Psychiatry, Universidade de São Paulo (USP), Brazil.

Speaker's Honoraria: Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis and Shire.

Other: Unrestricted research support from Novartis and from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) Brazil.

Carísi Anne Polanczyk

No conflict of interest.

Luis Augusto Rohde

Employment: Full Professor of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.

Other research grant or medical continuous education: The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by LAR received unrestricted educational and research support from Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis and Shire.

Speaker's Honoraria: Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis and Shire.**

Consultant/Advisory Board: Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis and Shire.**

* Modest

** Significant

*** Significant. Amounts given to the author's institution or to a colleague for research in which the author has participation, not directly to the author.

REFERENCES

1. Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry*. 2012;200(2):97-106.
2. Vieira FS. Ministry of Health's spending on drugs: program trends from 2002 to 2007. *Rev Saude Publica*. 2009;43(4):674-81.
3. ANVISA. Prescrição e Consumo de Metilfenidato no Brasil: Identificando Riscos para o Monitoramento e Controle Sanitário. SNGPC Boletim de Farmacoepidemiologia [Internet]. 2012 [cited 2013 December]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2012/boletim_sngpc_2_2012_corrigido_2.pdf.
4. Mattos P, Rohde LA, Polanczyk GV. ADHD is undertreated in Brazil. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2012;34(4):513-6.
5. Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J, et al. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):990-1002 e2.
6. Braun S, Zeidler J, Linder R, Engel S, Verheyen F, Greiner W. Treatment costs of attention deficit hyperactivity disorder in Germany. *Eur J Health Econ*. 2012.
7. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Modifiers of long-term school outcomes for children with attention-deficit/hyperactivity disorder:

does treatment with stimulant medication make a difference? Results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr.* 2007;28(4):274-87.

8. Raman SR, Marshall SW, Haynes K, Gaynes BN, Naftel AJ, Sturmer T. Stimulant treatment and injury among children with attention deficit hyperactivity disorder: an application of the self-controlled case series study design. *Inj Prev.* 2012.

9. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):942-8.

10. Robb JA, Sibley MH, Pelham Jr WE, Foster EM, Molina BS, Gnagy EM, et al. The estimated annual cost of ADHD to the US education system. *School Mental Health.* 2011;3(3):169-77.

11. Jones DE, Foster EM, Conduct Problems Prevention Research G. Service use patterns for adolescents with ADHD and comorbid conduct disorder. *J Behav Health Serv Res.* 2009;36(4):436-49.

12. Leibson CL, Barbaresi WJ, Ransom J, Colligan RC, Kemner J, Weaver AL, et al. Emergency department use and costs for youth with attention-deficit/hyperactivity disorder: associations with stimulant treatment. *Ambul Pediatr.* 2006;6(1):45-53.

13. Chan E, Zhan C, Homer CJ. Health care use and costs for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: national estimates from the medical expenditure panel survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(5):504-11.

14. Guevara J, Lozano P, Wickizer T, Mell L, Gephart H. Utilization and cost of health care services for children with attention-deficit/hyperactivity disorder.

Pediatrics. 2001;108(1):71-8.

15. De Ridder A, De Graeve D. Healthcare use, social burden and costs of children with and without ADHD in Flanders, Belgium. Clin Drug Investig.

2006;26(2):75-90.

7.2. Artigo 2

A ser submetido ao *Journal of Attention Disorders*

Título:

Eficácia a longo prazo do metilfenidato de liberação imediata para o tratamento de crianças com Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade: revisão sistemática e meta-análise.

Autores:

Carlos Renato Moreira Maia M.D

Samuele Cortese Ph.D.

Arthur Caye

Thomas Kuhn Deakin

Guilherme Vanoni Polanczyk Ph.D.

Carísi Anne Polanczyk Ph.D.

Luis Augusto Paim Rohde Ph.D.

Autor correspondente:

Carlos Renato Moreira Maia. Programa de Déficit de Atenção/hiperatividade, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre, RS, Brasil. 90035-003. Fone/Fax: +55 51 3359-8094. E-mail: crm.maia@gmail.com

Este trabalho recebeu verbas de: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brasil) (Edital MCT/CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/DECIT Nº 067/2009) - [Bolsa de Produtividade em Pesquisa to GVP, LAR], e Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.

Resumo:

Introdução: Atualmente, o Metilfenidato de Liberação Imediata (MFD-LI) ainda é o estimulante mais utilizado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção (TDAH) em crianças em todo o mundo, principalmente em países de renda média baixa. Entretanto, há uma escassez de dados sobre a eficácia do tratamento a longo prazo.

Método: Os autores realizaram uma busca por estudos onde pacientes com TDAH (6-18 anos de idade) foram tratados com MFD por pelo menos 12 semanas. As bases de dados ISI, PubMed, PsychINFO, Embase, Cochrane e ClinicalTrials.gov foram utilizadas na busca por estudos publicados entre janeiro/1985 e abril/2014. Além disso, os autores contataram os mais conhecidos pesquisadores internacionais na área do tratamento do TDAH. Os tamanhos de efeito foram calculados e analisados com o método de efeitos randômicos de DerSimonian e Laird. Por fim, os autores realizaram uma análise de meta- regressão.

Resultados: De 4.535 resumos, sete preencheram os critérios de inclusão. A duração do tratamento variou entre 13 e 104 semanas, e a idade média dos pacientes incluídos variou entre 8,2 a 9,7 anos. Os dados provenientes das escalas de avaliação de sintomas do TDAH preenchidas pelos pais resultaram em SMD = 0,96 (IC 95 % 0,60-1,32) para desatenção e SMD = 1,12 (IC 95 % 0,85-1,39) para hiperatividade/impulsividade. Para os professores os resultados foram SMD = 0,98 (IC de 95 % 0,09-1,86) para desatenção e SMD = 1,25 (95% CI 0,7-1,81) para hiperatividade/impulsividade. Foram incluídas as variáveis idade, qualidade do

papel, e duração do tratamento na meta-regressão, porém não foi detectada evidência de associação destas variáveis com a heterogeneidade dos resultados.

Conclusão: Os resultados sugerem que a MFD-LI é eficaz para o tratamento de crianças com TDAH, por períodos superiores a 12 semanas.

Palavras-chave: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; TDAH; Metilfenidato; Metanálise; Revisão.

Title:

Long-term efficacy of methylphenidate immediate-release for the treatment of childhood ADHD: a systematic review and meta-analysis

Authors:

Carlos Renato Moreira Maia M.D.

Samuele Cortese, M.D., Ph.D.

Arthur Caye

Thomas Kuhn Deakin

Guilherme Vanoni Polanczyk, M.D. Ph.D.

Carísi Anne Polanczyk, M.D. Ph.D.

Luis Augusto Paim Rohde, M.D. Ph.D.

Corresponding author:

Carlos Renato Moreira Maia. ADHD Outpatient Program, Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre, RS, Brazil. 90035-003.

Phone/Fax: +55 51 3359-8094. E-mail: crm.maia@gmail.com

Authors Disclosure:

Dr. Carlos Renato Moreira Maia receives financial research support from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), has served as speaker to Novartis, developed educational material to Novartis, and received travel awards from the Health Technology Assessment Institute (IATS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), and travel and registration support to the 4th World Congress on ADHD from the World Federation of ADHD.

Dr. Samuele Cortese has served as scientific consultant for Shire Pharmaceuticals from June 2009 to December 2010. He has received support to attend meetings from Eli Lilly and Co in 2008 and from Shire in 2009–2010. He receives royalties from Argon Healthcare Italy (educational website on ADHD). There are no further conflicts of interest.

Graduate student Arthur Caye receives financial research support from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), and travel support from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Graduate student Thomas Kuhn Deakin has no conflict of interest.

Prof. Guilherme Vanoni Polanczyk has served as a speaker and/or consultant to Eli-Lilly, Novartis, Janssen-Cilag, and Shire Pharmaceuticals, developed educational material to Janssen-Cilag, received travel awards from Shire to taking part of two scientific meetings, receives authorship royalties from Manole Editors, and received unrestricted research support from Novartis.

Prof. Carisi Anne Polanczyk has no conflict of interest.

Prof. Augusto Paim Rohde was on the speakers' bureau/advisory board and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis and Shire in the last three years. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by him received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies in the last three years: Abbott, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire. He also receives authorship royalties from ArtMed and Oxford Press.

This work was partially supported by research grants from: National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brazil) (Edital MCT/CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/DECIT N° 067/2009) - [Bolsa de Produtividade em Pesquisa to GVP, LAR], and Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.

Running title: Meta-analysis: MPH-IR for ADHD

Abstract

Introduction: Although Methylphenidate Immediate-release (MPH-IR) is yet the most used psychostimulant for the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children worldwide, and the only treatment available in some Low-Middle Income Countries, there is a paucity of data on its long-term treatment effects.

Method: The authors searched for studies in which subjects (6-18 years of age) with ADHD were treated with MPH-IR for at least 12 weeks. ISI, Pubmed, PsychINFO, EMBASE, and Cochrane databases were searched to identify studies published from 1980 to April 2014. In addition, the authors extensively searched the most common clinical trials registers and contacted experts in the field. The effect sizes were computed and analyzed with the DerSimonian and Laird method of random-effect meta-analysis. Quality was assessed with an appropriate tool for non-randomized studies. Meta-regression analysis was conducted to estimate interactions between treatment effects and the covariates age, paper quality, and treatment length.

Results: From 4498 abstracts, 7 studies fulfilled the inclusion criteria. Pooled data from parents ratings for the treatment of inattention and hyperactivity/impulsivity, resulted in SMD (standardized mean difference) = 0.96 (95%CI 0.60 - 1.32) and SMD= 1.12 (95%CI 0.85 - 1.39), respectively; pooled teachers ratings showed SMD= 0.98 (95%CI 0.09 - 1.86) for inattention and SMD= 1.25 (95% CI; 0.7 - 1.81) for hyperactivity/impulsivity. No evidence of association of any covariates with treatment effect was detected in the meta-regression. **Conclusion:** MPH-IR is efficacious for childhood ADHD core symptoms even for periods longer than 12 weeks.

Key-words: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Methylphenidate; Meta-Analysis; Review; ADHD.

Introduction

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is characterized by pervasive and impairing levels of inattention and/or hyperactivity/impulsivity (1). The worldwide prevalence of the disorder is estimated around 5% in school-aged children (2).

Follow-up studies showed that up to 65% of individuals with ADHD present with impairing symptoms in adulthood (3).

ADHD is a major public health issue and imposes an enormous burden on society. The average annual incremental costs of ADHD have been recently estimated at \$143–\$266 billion in the USA (4). In Europe, annual national costs range between €1041 and €1529 million (5).

The management of ADHD is multimodal, including pharmacological and non-pharmacological strategies. Psychostimulants, including methylphenidate and amphetamine derivatives, are considered the first-line intervention for the treatment of ADHD in children and adolescents in several countries, including the USA (6), and for severe cases in others, such as the UK (7). Despite the availability of several formulations of psychostimulants, methylphenidate immediate release (MPH-IR) continues to be the most used medication for ADHD in many countries (8-11).

Meta-analyses have demonstrated the efficacy of MPH-IR for children, adolescents and adults in short-term (defined here as < 12 weeks) treatments studies (12, 13). However, efficacy in the longer term (> 12 weeks) is less clear. Indeed, to date there is only one systematic review of long-term treatment with psychostimulants for ADHD, published more than a decade ago (14).

In order to evaluate the long-term (> 12 weeks) efficacy of MPH-IR, and to confirm the effects established in short-term meta-analyses, we performed an updated systematic review of the literature and meta-analysis, including studies up to April 2014. In addition, we performed a meta-regression analysis to assess if different factors (i.e., age, paper quality, and treatment length) influenced the heterogeneity of the results.

Method

Selection criteria

Study type

We included peer-reviewed randomized clinical trials, open clinical trials or studies in naturalistic settings lasting more than 12 weeks. The inclusion of different studies designs was based considering the paucity of long-term randomized clinical trials in this field. This was supported by results of a previous study (15) that aimed to compare information about stimulant drug effects generated in an uncontrolled setting compared to a highly controlled research protocol involving placebo, and double-blind conditions.

Although the threshold of 12 weeks is arbitrary, it was based on definitions from previous systematic reviews in the field (14, 16-20); we note that studies of 12 weeks or more have not been explicitly explored in previous reviews (12, 21, 22).

To avoid Type-I errors, papers were excluded if they had less than 20 patients in each arm (23, 24).

Population

We included studies assessing children (aged 6-18 years) with ADHD, diagnosed according to DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, or DSM-IV-TR criteria. IQ lower than 70 and neurological comorbidities were exclusion criteria. We also excluded studies in which subjects were concomitant treated with medications other than MPH-IR.

Search methods for identification of studies

Electronic searches

PubMed, EMBASE, Cochrane database, ISI Web of Knowledge and PsychINFO (American Psychological Association), and the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS) were searched from 1980 to April 2014. Appendix A provides a detailed description of the terms used in the electronic search for each database. We included published papers as well as papers accepted for publications but not yet published in the printed version of the journal issue (i.e., online first and/or ahead of print).

Searching other resources

Unpublished clinical trials were searched in registers websites: WHO International Clinical Trials Registry Platform, Centre for Reviews and Dissemination, ClinicalTrials.com, ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, and TrialsCentral.org. Researchers and pharmaceutical companies (Novartis, Janssen, Shire, and Eli Lilly) that focused on ADHD research and treatment were also contacted for ongoing clinical trials and additional information.

Identification and selection of studies

Reference lists from selected papers and systematic reviews were also explored. Potential studies that fulfilled the inclusion criteria were selected for a detailed review. In the absence of an abstract, or if no adequate information were found, we retrieved the full text. If a sample was described in more than one paper, preference was for the most complete data, and/or the largest sample size. The potential abstracts of interest were selected by one author (C.R.M.M.) and all these abstracts were reviewed by two authors (C.R.M.M. and G.V.P.). Comparison on inclusion rates resulted in a $kappa = 0.8$.

Data extraction

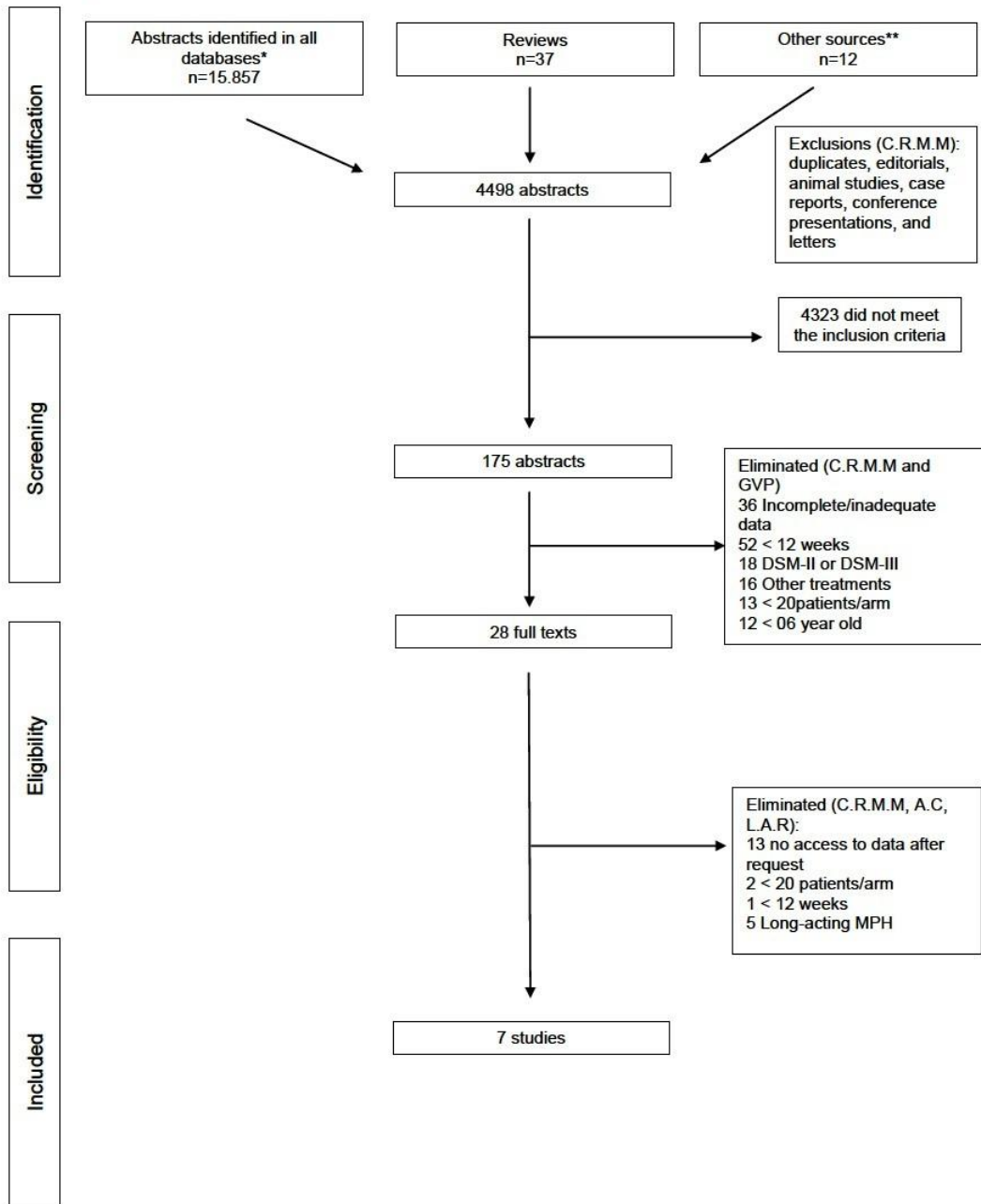
From each selected study, we extracted the following data: country where the study was conducted, length of MPH-IR use, age (mean and SD), ADHD diagnostic criteria, number of males, mean total daily dose at endpoint (mg/kg/day), number of patients at the baseline and endpoint, rating scale used as primary outcome, mean/SD of the rating scale score at baseline and last observation, and data on adherence and adverse events provided by rating scales. To assess the effect of the treatment detected by different raters, we collected separately the outcome measures from teachers and parents, both for inattentive and hyperactivity/impulsivity scores. Authors were contacted if data were missing, incomplete, or unclear.

The data extraction was made independently by two authors: C.R.M.M. and A.C. ($kappa = 0.9$). Disagreements in data extraction were evaluated and resolved after discussion with an independent author (L.A.R.).

Assessment of study quality

The methodological quality of the selected papers was assessed according to a checklist designed for both randomized and non-randomized studies (25)

Figure 1: Flowchart



*Sources: ISI : 2683; Pubmed: 4400; PsychINFO: 1605; EMBASE: 4519; Cochrane: 2650.

**Other sources: Industry: 12; Authors: 0; Registry CT: 0

Figure1: Flowchart

Data Analysis

The effect sizes were computed taking into account the between groups/time points Standardized Mean Difference (SMD) of the outcome measure divided by the pooled standard deviation (26) (SD). As not all studies clearly defined the primary outcome, we chose the data collected with ADHD rating scales accepted by international guidelines (6, 27-31).

The I^2 statistic was used to assess heterogeneity among studies. Values between 0 and 100 represent the range percentage of heterogeneity and variability, where values between 25-50% indicate low heterogeneity, those between 50-75% moderate heterogeneity, and those above 75% are considered as high heterogeneity (32). Considering the variability that might be present in different methodologies, the effect of treatment was analyzed with the DerSimonian and Laird method of random-effect meta-analysis (33).

To identify if the results were affected by a particular study, a sensitivity analysis were performed, using the leave-data-out jackknife method, whereby one study at time was removed and the pooled effect size was re-calculated (34, 35).

In addition, we also conducted a meta-regression analysis using the pooled SMD of treatment effect according to parents and teachers evaluations. The co-variables included in the multivariate model were: age, treatment length, and paper quality, assessed, as mentioned, with an instrument for randomized and non-randomized studies (25).

We explored the feasibility to conduct a meta-analysis of adherence to treatment and adverse events rates.

The STATA 11.0 software (36) was used for all analyses.

Results

The bibliographic search across databases retrieved initially a total of 15.857 records. After exclusion of duplicates, and explicit information provided in the title that fulfilled our exclusion criteria, 4498 abstracts - including 37 reviews - were selected for abstract review. The PRISMA (37) flowchart for literature search and paper selection is presented in Figure 1. This first review was performed by one author (C.R.M.M.) resulting in the inclusion of 175 abstracts. The contact with ADHD experts and the clinical trials databases retrieved no abstract, while pharmaceutical companies provided 12 additional abstracts. Two authors (C.R.M.M and G.V.P.) reviewed these 175 abstracts and most of them were excluded due to lack of information, even after attempts to contact the authors (when the email was available), resulting in 28 studies potentially pertinent for the present meta-analysis. After careful examination of the full-text by two authors (C.R.M.M. and A.C.), 21 studies were discarded due to exclusion criteria (Supplementary Table 1). Studies that reported results in more than one paper were considered as a unique study. Retained studies included 444 children and adolescents, 125 of which did not complete the treatment.

Regarding the primary outcome measure, two scales were used by more than one study: the Turgay DSM-IV-Based Child and Adolescent Behavior Disorders Screening and Rating Scale (T-DSM-IV-S-H) (38), and the Swanson, Nolan, and Pelham-IV Questionnaire (SNAP-IV) (39). For the Klein et al. study (40), data were

collected just for the first year, since patients were switched to placebo in the second year. Only three studies had available data for parents and teachers in all symptoms: Multimodal Treatment of ADHD study (MTA) (41), Ercan et al (42, 43), and Yildiz et al (44). In addition, seven studies (40, 42-48) provided data for parent's H/I analysis (only). For inattention, five studies (42-44, 46-48) provided information from parents and four (42-44, 46, 48) provided information from teachers. The studies characteristics are informed in table 1.

Table 1: Study Characteristics of the 07 Immediate-release Methylphenidate Clinical Trials Included

Author/ year	Country	Funding	N (baseline, MPH treated)	N (Last observation, MPH treated)	Age mean (MPH treated)	Primary outcome measure	Mean total dose (mg/kg/day)	MPH Regimen	Adverse event report	Duration of trial (weeks)	Study design	Diagnosis	Study quality
Schaach RJ, 1997	Canada	Government	46	37	8.4	IOWA-C (H)	1.0	b.i.d.	Yes	17	DB RCT	DSM-III-R	22
MTA, 1999	USA	Government	140	121	8.6	SNAP-IV	1.19	t.i.d.	Yes	60.5	RCT	DSM-IV	25
Klein RG, 2004	USA	Government	34	05	8.2	CPRS-H CTRS-H	N/I	t.i.d.	Unclear	52.1	RCT	DSM-III-R	20
Ercan ES, 2005 and 2014	Turkey	Unclear	37	37	8.7	T-DSM- IV-S-H	N/I	Unclear	Yes	52.1	Prosp/Nat	DSM-IV	17
Yildiz Oc O, 2007	Turkey	University research fund	21	21	9.7	T-DSM- IV-S-H	1.0	Unclear	No	13	Prosp/Nat	DSM-IV	19
Tsai CS, 2013	Taiwan	Hospital research fund	50	30	7.84	SNAP-H/I	0.46	Unclear	No	52.1	Prosp/Nat	DSM-IV	17
Chazan R, 2011	Brazil	Government	116	68	9.84	SNAP-H/I	0.4	b.i.d.1	No	26	Prosp/Nat	DSM-IV	20

b.i.d.: twice daily, CPRS-H: Conners Parent Rating Scale Hyperactivity Index; CTRS-H: Conners Teacher Rating Scale Hyperactivity Index; DB: Double blind; IOWA-C (H): IOWA Conners Rating Scale (hyperactivity); MPH: Methylphenidate; N/I: not informed on mg/kg/day; Prosp/Nat: Prospective/Naturalistic; RCT: Randomized Clinical Trial; SNAP-IV: Swanson, Nolan, and Pelham-IV Questionnaire; t.i.d.: three times a day; T-DSM-IV-S-H/I: Turgay DSM-IV-Based Child and Adolescent Behavior Disorders Screening and Rating Scale (Hyperactivity).

The pooled SMD for H/I evaluated by parents and teachers were, respectively, 1.12 (95% CI; 0.85 - 1.39), and 1.25 (95% CI; 0.7 - 1.81). For inattention the SMD for parents was 0.96 (95% CI; 0.60 - 1.32), and, for teachers, 0.98 (95% CI; 0.09 - 1.86). There was significant heterogeneity across studies even when inattention and hyperactivity/impulsivity and data from parents and teachers were analyzed separately, as demonstrated in the forest plots (Figure 2 and 3). Therefore, we conducted a sensitivity analysis excluding one study at a time. The procedure determined a reduction on heterogeneity only when excluding the MTA (41) and Tsai studies (47). This exclusion produced a reduction in the parent's hyperactivity/impulsivity SMD of both studies ($I^2=7\%$; $p=0.372$) (41), and $I^2=46.1\%$; $p=0.009$ (47), and the teacher's inattention scores ($I^2=5.9\%$; $p=0.303$).

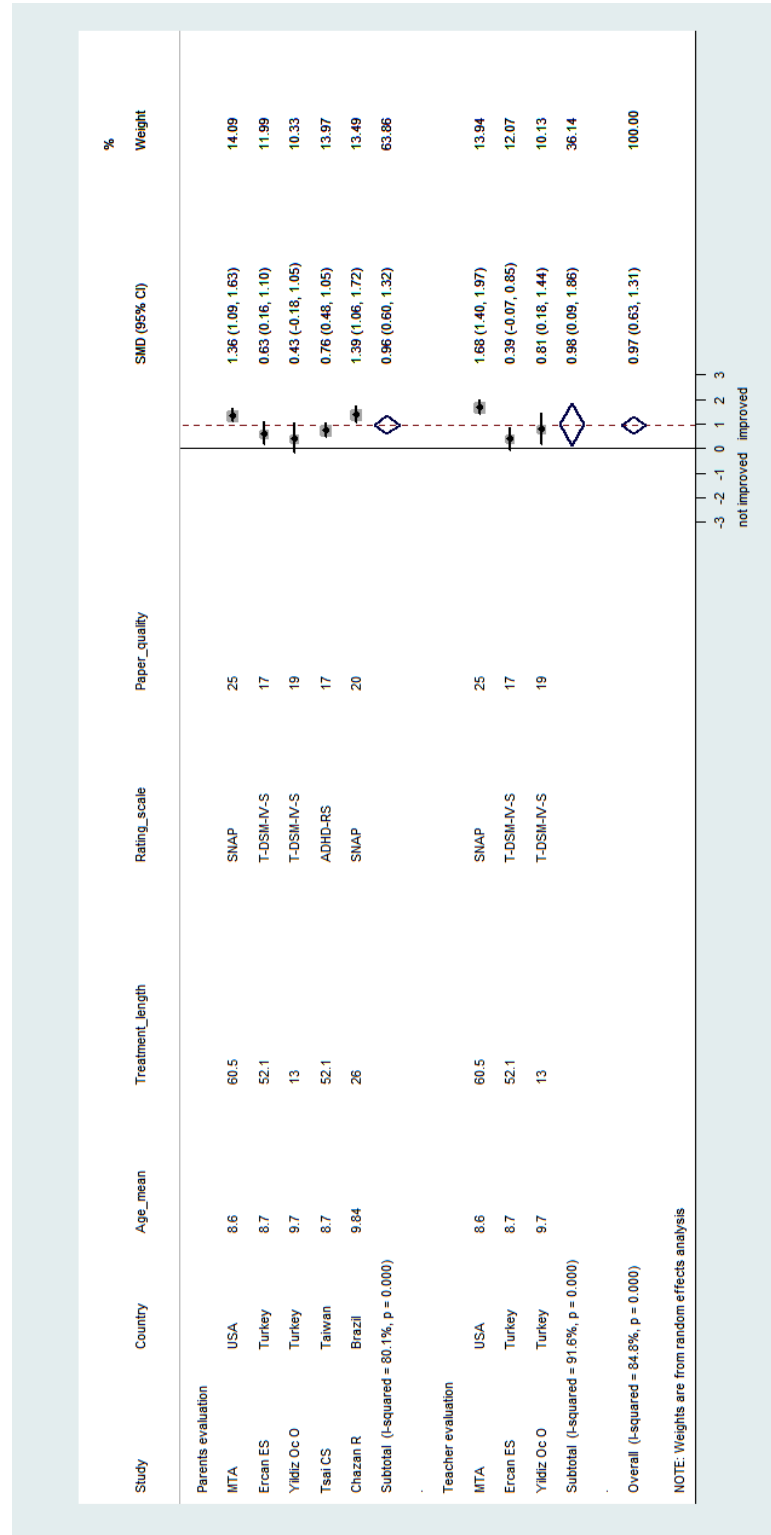


Figure2: Forest plot of inattention rating scales measures

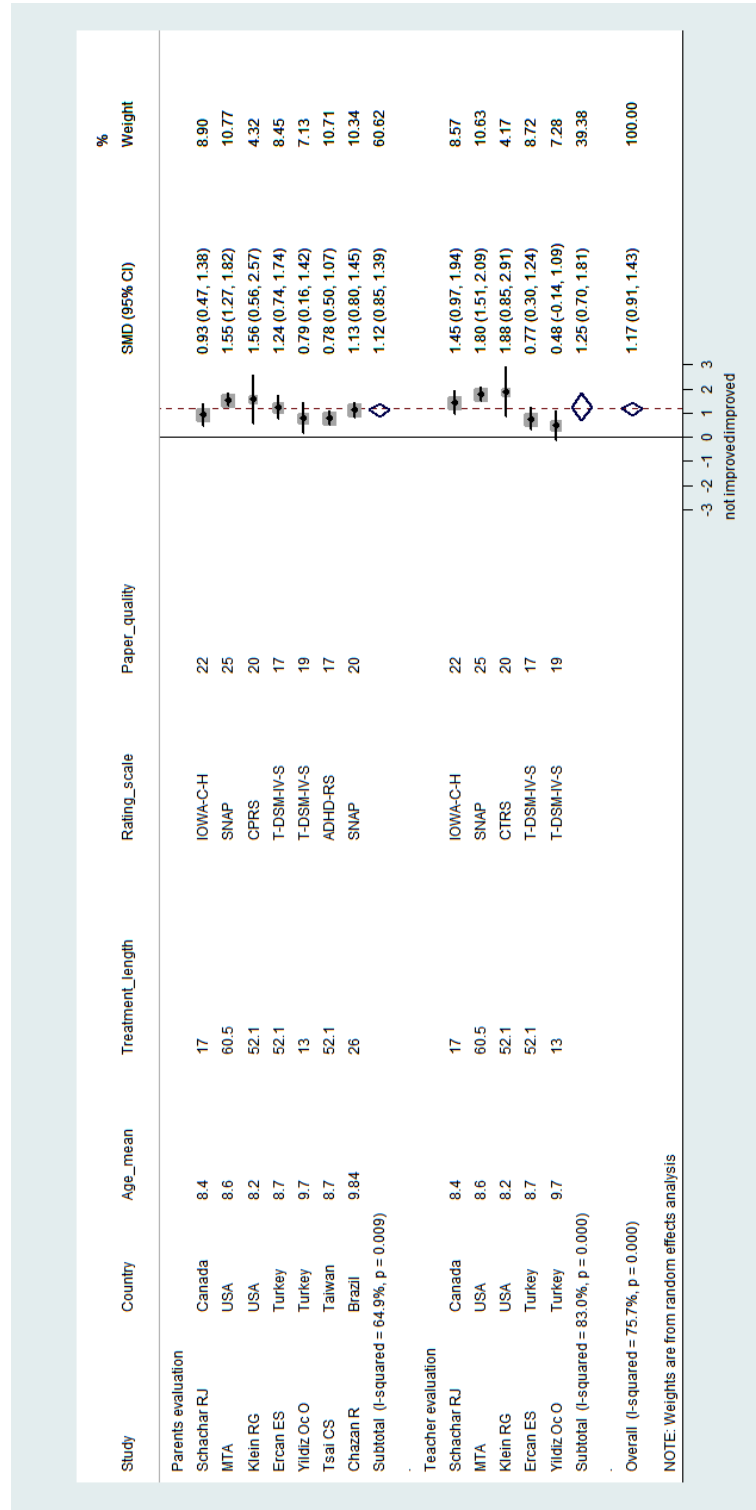


Figure3: Forest plot of hyperactivity/impulsivity rating scales measures

The covariates “age”, “paper quality”, and “treatment length” were included in the multivariate meta-regression model, as shown in table 2. The analysis of teachers’ ratings was not possible due to the small number of observations in inattention symptoms and the relative constraints of the STATA software with such a limited number of observations. The test of all covariates for parent-rated Inattention and H/I, and for teacher-rated H/I indicated no evidence of a significant influence of any of the above covariates on the effect size.

Table 02: Covariates and information source: effect on Standard Mean Difference in metaregression analysis

Source	Variable:	Covariate	Coefficient	sd	<i>p</i>
Parents	Inattention*	Age mean	1.65	0.62	0.23
		Paper quality	0.04	0.3	0.36
		Treatment length	0.05	0.02	0.25
	Hyperactivity/ Impulsivity**	Age mean	0.11	0.21	0.62
		Paper quality	0.067	0.03	0.14
		Treatment length	0.009	0.006	0.27
Teachers	Hyperactivity/ Impulsivity***	Age mean	-0.55	0.31	0.32
		Paper quality	0.11	0.03	0.2
		Treatment length	0.001	0.006	0.44

Obs: For teachers all covariates in Inattention symptoms were not included due to insufficient observations.

* $\tau^2 = 0$; $p = 0.27$

** $\tau^2 = 0.02$; $p = 0.27$

*** $\tau^2 = 0$; $p = 0.25$

Adherence to treatment and adverse events were not clearly reported in the majority of papers. Three studies measured adverse events with a rating scale, and reported explicitly the existence of drop-outs due to adverse events (41, 42, 45, 49).

Klein (40) reported 10 dropouts from the MPH-treated group in the first year of treatment, but no additional data were provided.

With regards to adherence, the MTA (41) reported that missing data were accounted by Last Observation Carried Forward analyses, and only Chazan et al (48) used the Mixed Effect Model approach to deal with missing data.

Therefore, due to the heterogeneity of data presented in the papers, and the lack of information in most of the studies, it was not possible to combine outcomes on adverse events, tolerability or adherence.

Discussion

To our knowledge, this is the first meta-analysis that assessed the efficacy of MPH-IR for childhood ADHD treatment in a long-term regimen (≥ 12 weeks). A robust effect of MPH for both parents' and teachers' reports was found for inattentive as well as hyperactive-impulsive symptoms. Previous reviews have clearly documented the efficacy of stimulants for ADHD in the short-term (12, 21, 22). In line with previous meta-analyses of combined psychosocial and pharmacological treatments (50), and of stimulants for ADHD (12) we found a large effect size for MPH-IR.

Different of most systematic reviews and meta-analysis (12, 13, 22), the core symptoms from rating scales, and raters' evaluations in our study were all analyzed separately. This confers strength in our analyses and allows more accurate comparisons between raters. In a previous meta-analysis testing MPH and psychosocial treatments (51), the authors found higher effect sizes for teacher

ratings compared to parents ones. The robust effect sizes for both parents and teachers in our study were independent of the symptomatic dimension assessed. This reinforces the notion that both home and school environments provide important data from different moments of the day. Also, it is important to bear in mind that variability of effect sizes for MPH effects by different information sources might translate the noise introduced by using different instruments to gather data from the same information source among different studies.

As stated by Higgins (52), I^2 values exceeding 56% could "induce considerable caution", and values below 31% "might cause little concern". Based on this, we can assume that parents' heterogeneity was found around the expected values, but teachers exceeded the cutoff proposed by Higgins. On the other hand, the exclusion of the MTA from the analysis demonstrated a robust change in the heterogeneity of the scores only for parent's H/I (from $I^2=64.9%$, $p=0.009$ to $I^2=7%$, $p=0.372$).

Our findings must be interpreted in light of several limitations. First, we did not collect data exclusively from randomized placebo controlled studies, and we allowed the inclusion of uncontrolled clinical trials. However, exclusively RCTs would have more than halved the number of studies included in the meta-analysis, could generate uncertainty regarding our results. We noted that no difference between a rigorous double-blind placebo-controlled design and a study conducted in an outpatient community to evaluate the MPH dose effect in ADHD patients has been reported (15). Moreover, meta-analysis of observational studies without control groups is a common procedure that is recommended by the Cochrane group to provide evidence of effects for long-term outcomes (53). In addition, and importantly,

as shown in sensitivity analyses of previous studies, the inclusion of open clinical trials does not alter the effect size (54, 55). Second, we did not use the state-of-the-art tool to evaluate bias, i.e. the Cochrane risk of bias assessment tool (56), or the Jadad's instrument, yet one of the most widely-used scales (57) to assess bias. However, since only three of the studies included here were RCT, such tool would have not been applicable to all studies. Third, both reviewers (C.R.M.M. and A.C.) who made the extraction and data revision were not blind to paper identification. However, this procedure was tested and proved to be unnecessary for conducting a meta-analysis (58). Fourth, we were not able to collect information about missing data from all papers. However, we noted that a meta-analysis on stimulants for children (21) demonstrated no significant difference with or without the LOCF approach. Lastly, we did not provide the treatment effect according to MPH-IR daily dose due to small number of papers containing these data (five studies).

Despite of the mentioned limitations, our findings provide robust evidence for the efficacy of MPH-IR in treating children and adolescents with ADHD longer than 12 weeks. Our data support the notion that investing in one of the least expensive pharmacological treatments for ADHD can be highly effective. Our findings certainly need to be tested in larger samples. Additionally, further comparative meta-analyses are needed to establish the pooled head-to-head long-term efficacy of available drugs for ADHD.

Thus, this study may be the first step for encouraging decision makers and grant funders to invest in head-to-head long-term studies comparing MPH-IR and the new generation of ADHD medications, as was done for second and third generation antipsychotics (59, 60).

Supplementary table 1:

Supplementary table 1: Excluded studies

Author/year	Country	Funding	n	Age mean	Duration of trial	Reason for exclusion
Horn, 1991	USA	N/I	96	N/I	9 months	<20 patients per arm
Ialongo, 1993	USA	Government	136	10.7*	16 weeks	Additional information not available
Tourette's Syndrome Study Group, 2002	Austria France Iceland The Netherlands					
Ralston, 2004	Switzerland	Industry sponsored	1573	9.0	24 months	Additional information not available
Preuss, 2006	Denmark Germany Italy Norway UK					
Rohdes, 2005	UK	Private Research Support	75	N/I**	12 weeks	6 weeks of pharmacological treatment (cross-over)
Coghill, 2007						Additional information not available
Palumbo, 2008	USA	Government	122	9.4*	16 weeks	Additional information not available
So, 2008	China	Government	90	8.0	12 months	Additional information not available
	Czech Republic Hungary Romania Slovakia					
Goetz, 2010	Turkey	Industry sponsored	977	9.0	12 months	Additional information not available
Goetz, 2012	China Korea Taiwan					
Peyre, 2012	France	Government	173	10.9	3 months	Long-acting MPH included
Brossard-Racine, 2012	Canada	Government	49	8.4	3 months	Long-acting MPH included
van der Oord, 2012	The Netherlands	N/I	24	9.43	4.5 to 7.5 years	Long-acting MPH included
Yatsuga, 2013	Japan	Government	50	9.7	3 months	Long-acting MPH included
Li, 2013	China	Government	32	10.8	6 months	Additional information not available
Golubchik, 2013	Israel	N/I	47	13.2	12 weeks	Additional information not available
Golubchik, 2014						Additional information not available
Germinario, 2013	Italy	Government	590	N/I	24 months	Additional information not available
Hébert, 2013	Canada	N/I	33	8.78	3 months	Long-acting MPH included
	Russia China Taiwan					
Altin, 2013	Egypt United Arab Emirates Lebanon Spain France Turkey	Industry sponsored	546	9.6	12 months	Additional information not available
	Belgium Italy UK Ireland Norway Mexico					
Fuentes, 2013		Industry sponsored	398	9.3	12 months	Additional information not available
Meisel, 2013	Spain	Government	30	N/I	6 months	<20 patients per arm
Pasini, 2013	Italy	N/I	108	9.88	24 weeks	Additional information not available
Döpfner, 2014	Germany	Government	75	8.3	18 months	Additional information not available

*Age mean provided for the IR-MPH group.

Abbreviations: n: number of cases; N/I: not informed; UK: United Kingdom; USA: United States of America

** Age informed as a range between 7-15 years old.

REFERENCES

1. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
3. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 2006;36(2):159-65.
4. Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J, et al. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):990-1002 e2.
5. Le HH, Hodgkins P, Postma MJ, Kahle J, Sikirica V, Setyawan J, et al. Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013.
6. Pliszka S, Issues AWGoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.

7. Kendall T, Taylor E, Perez A, Taylor C. Diagnosis and management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;337:a1239.
8. Hodgkins P, Sasane R, Meijer WM. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: incidence, prevalence, and treatment patterns in the Netherlands. *Clin Ther*. 2011;33(2):188-203.
9. Brault MC, Lacourse E. Prevalence of prescribed attention-deficit hyperactivity disorder medications and diagnosis among Canadian preschoolers and school-age children: 1994-2007. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2012;57(2):93-101.
10. Pottegard A, Bjerregaard BK, Glintborg D, Hallas J, Moreno SI. The use of medication against attention deficit hyperactivity disorder in Denmark: a drug use study from a national perspective. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(10):1443-50.
11. Zoega H, Furu K, Halldorsson M, Thomsen PH, Sourander A, Martikainen JE. Use of ADHD drugs in the Nordic countries: a population-based comparison study. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(5):360-7.
12. Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. *P T*. 2009;34(12):678-94.
13. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):754-63.

14. Schachar R, Jadad AR, Gault M, Boyle M, Booker L, Snider A, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder: critical appraisal of extended treatment studies. *Can J Psychiatry*. 2002;47(4):337-48.
15. Sprafkin J, Gadow KD. Double-blind versus open evaluations of stimulant drug response in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1996;6(4):215-28.
16. Huang YS, Tsai MH. Long-term outcomes with medications for attention-deficit hyperactivity disorder: current status of knowledge. *CNS Drugs*. 2011;25(7):539-54.
17. van de Loo-Neus GH, Rommelse N, Buitelaar JK. To stop or not to stop? How long should medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder be extended? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(8):584-99.
18. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(2 Suppl):26S-49S.
19. Jadad AR, Booker L, Gault M, Kakuma R, Boyle M, Cunningham CE, et al. The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: an annotated bibliography and critical appraisal of published systematic reviews and metaanalyses. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 1999;44(10):1025-35.
20. Ferguson JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Diagnosis and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity

Disorder (ADHD). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000;39(2):182-93.

21. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(4):353-64.

22. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed*. 2006;8(4):4.

23. Kraemer HC, Gardner C, Brooks III JO, Yesavage JA. Advantages of excluding underpowered studies in meta-analysis: Inclusionist versus exclusionist viewpoints. *Psychol Methods*. 1998;3(1):23.

24. Turner RM, Bird SM, Higgins JP. The impact of study size on meta-analyses: examination of underpowered studies in Cochrane reviews. *PLoS One*. 2013;8(3):e59202.

25. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of epidemiology and community health*. 1998;52(6):377-84.

26. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992;112(1):155-9.

27. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity D, Committee on Quality I. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108(4):1033-44.

28. Turgay A, Jain U, Weiss M, Hechtman L, Quinn D, Yaremko J, et al. CADDRA Guidelines Steering Committee Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-G).
29. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugue M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010;10:67.
30. NICE. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Leicester (UK)2009.
31. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity D, Steering Committee on Quality I, Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-22.
32. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
33. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1986;7(3):177-88.
34. Saltelli A. Sensitivity analysis for importance assessment. *Risk Anal*. 2002;22(3):579-90.
35. Wu C-FJ. Jackknife, bootstrap and other resampling methods in regression analysis. *the Annals of Statistics*. 1986;14(4):1261-95.

36. Stata S. Release 11. Statistical Software. 2009.
37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Reprint--preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Phys Ther.* 2009;89(9):873-80.
38. Ercan ES, Amado S, Somer O, Çıkoğlu S. [Development of a test battery for attention deficit hyperactivity and disruptive behavior disorders]. *Journal of Child and Adolescent Mental.* 2001;8.
39. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(2):168-79.
40. Klein RG, Abikoff H, Hechtman L, Weiss G. Design and rationale of controlled study of long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(7):792-801.
41. MTA. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(12):1073-86.
42. Ercan ES, Varan A, Deniz U. Effects of combined treatment on Turkish children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary report. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(2):203-19.

43. Ercan ES, Ardic UA, Kutlu A, Durak S. No beneficial effects of adding parent training to methylphenidate treatment for ADHD + ODD/CD children: a 1-year prospective follow-up study. *Journal of attention disorders*. 2014;18(2):145-57.
44. Yildiz Oc O, Agaoglu B, Sen Berk F, Komsuoglu S, Karakaya I, Coskun A. Evaluation of the effect of methylphenidate by computed tomography, electroencephalography, neuropsychological tests, and clinical symptoms in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A prospective cohort study. *Current Therapeutic Research*. 2007;68(6):432-49.
45. Schachar RJ, Tannock R, Cunningham C, Corkum PV. Behavioral, situational, and temporal effects of treatment of ADHD with methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(6):754-63.
46. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1073-86.
47. Tsai CS, Huang YS, Wu CL, Hwang FM, Young KB, Tsai MH, et al. Long-term effects of stimulants on neurocognitive performance of Taiwanese children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry*. 2013;13(330).
48. Chazan R, Borowski C, Pianca T, Ludwig H, Rohde LA, Polanczyk G. Do phenotypic characteristics, parental psychopathology, family functioning, and environmental stressors have a role in the response to methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder? A naturalistic study from a developing country. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(3):309-17.

49. Wang LJ, Hsiao CC, Huang YS, Chiang YL, Ree SC, Chen YC, et al. Association of salivary dehydroepiandrosterone levels and symptoms in patients with attention deficit hyperactivity disorder during six months of treatment with methylphenidate. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(8):1209-16.
50. Majewicz-Hefley A, Carlson JS. A meta-analysis of combined treatments for children diagnosed with ADHD. *Journal of attention disorders*. 2007;10(3):239-50.
51. Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, Emmelkamp PM. Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2008;28(5):783-800.
52. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
53. Reeves BC, Deeks JJD, Higgins JPT, Wells GA. Including non-randomized studies. 2011. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. The Cochrane Collaboration. Available from: http://handbook.cochrane.org/chapter_13/13_including_non_randomized_studies.htm [Last access: April/2014].
54. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2011;11:176.

55. Balk EM, Bonis PA, Moskowitz H, Schmid CH, Ioannidis JP, Wang C, et al. Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials. *JAMA*. 2002;287(22):2973-82.
56. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias. 2011. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. The Cochrane Collaboration. Available from: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm [Last access: April/2014].
57. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials*. 1996;17(1):1-12.
58. Berlin JA. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? University of Pennsylvania Meta-analysis Blinding Study Group. *Lancet*. 1997;350(9072):185-6.
59. Fraguas D, Correll CU, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(8):621-45.
60. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(7):721-30.

7.3. Artigo 3

Submetido ao *European Child & Adolescent Psychiatry*

Título:

Análise de custo-utilidade do metilfenidato de liberação imediata para crianças e adolescentes com Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade em um país de renda média/baixa.

Autores:

Carlos Renato Moreira Maia¹; Steffan Frosi Stella²; Thiago Gatti Pianca¹; Fernanda Valle Krieger³; Luciane Nascimento Cruz²; Guilherme Vanoni Polanczyk⁴; Luís Augusto Rohde⁵; Carísi Anne Polanczyk⁶.

1) Doctoral Student in Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, RS/Brazil;

2) Associate Researcher, National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS) /Brazil;

3) Doctoral Student in Psychiatry, USP, São Paulo, SP/Brazil;

4) Assistant Professor of Child & Adolescent Psychiatry, USP, São Paulo SP/Brazil;

5) Full Professor of Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, RS/Brazil;

6) Associate Professor of Internal Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS; National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS) /Brazil.

Autor correspondente: Carlos Renato Moreira Maia, M.D.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Tel (Fax): 55 51 3359 8094

E-mail: crm.maia@gmail.com

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2350, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Porto Alegre-RS-Brasil – CEP: 90035-003.

Resumo:

Introdução: O Metilfenidato de Liberação Imediata (MFD-LI) é um dos fármacos mais utilizados no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção (TDAH) em todo o mundo. Entretanto, existem poucas análises de custo-utilidade (ACU) com MPH-LI para o TDAH realizadas em países de renda média baixa (LMIC).

Objetivo: Realizar uma ACU com o MFD-LI para o tratamento do TDAH em crianças e adolescentes no Brasil.

Método: Foi construído um modelo de Markov para comparar o MFD-LI versus nenhum tratamento para crianças e adolescentes com TDAH. Para tanto, realizou-se um estudo naturalístico de 24 semanas com o objetivo de coletar as probabilidades de transição e utilities. A efetividade foi expressa em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ), e os custos são informados em dólares internacionais/2014. As análises foram realizadas a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde, utilizando-se um horizonte temporal de 6 anos. Também foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas.

Resultado: De 171 pacientes triados, 73 forneceram informações no *baseline*, e 56 na 24^a semana. Para o caso-base, considerando-se o custo mensal do MPH-IR como I\$ 38 e um custo incremental de não-tratamento como I\$ 8, a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de tratamento foi de I\$ 9,103/AVAQ para as crianças e I\$ 11,883/AVAQ para adolescentes. Análises de sensibilidade *one-way* demonstraram que, com uma taxa de adesão superior a 70%, o RCEI foi abaixo de I\$ 30,000/AVAQ para crianças e adolescentes. Na análise de sensibilidade *two-way*,

considerando a disposição a pagar (*Willingness to pay*) de 1 Produto Interno Bruto per capita (I\$11,530), e o custo do não-tratamento inferior a I\$ 45/mês tornariam o MFD-LI a estratégia de tratamento de menor custo.

Conclusões : O tratamento com MPH-IR para crianças e adolescentes com TDAH a partir da perspectiva do sistema público de saúde brasileiro é custo-efetivo. Com base em pressupostos conservadores, os pacientes e o sistema de saúde pública brasileiro podem se beneficiar de tal estratégia.

Palavras chave: Custos e Análise de Custo; Análise Custo-Benefício; Efeitos Psicossociais da Doença; Avaliação de Custo-Efetividade; Metilfenidato; Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade; TDAH; Países em Desenvolvimento.

Title:

Cost-utility Analysis of Methylphenidate for Children and Adolescents with ADHD in a Low-Middle Income Country

Authors:

Carlos Renato Moreira Maia¹; Steffan Frosi Stella²; Flavia Wagner³; Thiago Gatti Pianca¹; Fernanda Valle Krieger⁴; Luciane Nascimento Cruz²; Guilherme Vanoni Polanczyk⁵; Luís Augusto Rohde⁶; Carísi Anne Polanczyk⁷.

1) Doctoral Student in Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, RS/Brazil;

2) Associate Researcher, National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS) /Brazil;

3) Doctoral Student in Psychology, UFRGS, Porto Alegre, RS/Brazil.

4) Doctoral Student in Psychiatry, USP, São Paulo, SP/Brazil;

5) Assistant Professor of Child & Adolescent Psychiatry, USP, São Paulo SP/Brazil;

6) Full Professor of Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, RS/Brazil;

7) Associate Professor of Internal Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS; National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS) /Brazil.

Running Head: Cost-utility of methylphenidate in a developing country

Corresponding Author: Carlos Renato Moreira Maia, M.D.

Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

Tel (Fax): 55 51 3359 8094

E-mail: crm.maia@gmail.com

Address: Rua Ramiro Barcelos, 2350, Hospital de Clinicas de Porto Alegre; Porto Alegre-RS-Brazil – ZIP: 90035-003.

ABSTRACT

Background: Methylphenidate-Immediate Release (MPH-IR) is one of the most used treatments for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) worldwide. Few cost-utility analyses (CUA) of MPH-IR for ADHD were conducted in Low-middle Income Countries (LMIC).

Objective: To perform a CUA on the treatment of ADHD with MPH-IR in children and adolescents from Brazil.

Method: A Markov model was constructed to compare MPH-IR versus no treatment for children and adolescents with ADHD. A 24-week naturalistic study was conducted to collect transition probabilities and utility data. Effectiveness was expressed as quality-adjusted life-years (QALY), and costs are reported in 2014 international dollars. Analyses were conducted from the perspective of the Brazilian Public Health System over a 6-year time-horizon. Deterministic sensitivity analyses were performed.

Result: From 171 patients screened, 73 provided information at the baseline, and 56 at the 24th week. For the base-case, considering the MPH-IR monthly cost of I\$38 and the incremental cost of no treatment of I\$8, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of treatment would be I\$9,103/QALY for children and I\$11,883/QALY for adolescents. One-way sensitivity analysis demonstrated that, with an adherence rate higher than 70%, the ICER was below I\$30,000/QALY for both children and

adolescents. In two-way sensitivity analysis, considering one Gross National Product *per capita* (I\$11,530) as Willingness-to-pay, cost of no treatment lower than Int\$45/month would render MPH-IR a cost-saving strategy.

Conclusions: MPH-IR treatment for children and adolescents is cost-effective for ADHD patients from the Brazilian public health system perspective. Under conservative assumptions and plausible ranges, both patients and the healthcare system might benefit from such strategy.

Keywords: ADHD, cost-effectiveness analyses, Utility, Low-Middle Income countries, methylphenidate.

INTRODUCTION

Methylphenidate Immediate Release (MPH-IR) is one of the most supported stimulant drug for the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children and adolescents [1-6]. Despite of this, MPH is not an available treatment for many people in Low-Middle Income Countries (LMIC), such as Brazil (PMID: 20191221). The decision to provide treatment in the public health system is attributed to healthcare managers [7].

ADHD is characterized by non-episodic inattention and/or hyperactivity/impulsivity behavior pattern occurring more frequently than expected for the patient's age [8]. Thus, it is usual to find economic losses resulting from academic difficulties [9,10], accidents [11,12] or even criminal problems [13], requiring expensive care. Moreover, comorbidities, such as Conduct Disorder (CD), Oppositional Defiant Disorder (ODD), Major Depression (MD), Bipolar Disorder (BD), Anxiety Disorders (AD), and enuresis are extremely frequent [14], increasing difficulties for patients and their families. Additionally, untreated ADHD hyperactive boys are at increased risk for conduct disorder [15], unsatisfactory social relationships [16], poorer self-esteem in adulthood [17], and are exposed to high risk of substance use disorders and impairment [18].

The burden of ADHD must be analyzed not only in an individual context, but also in the collective. The economic consequences of the lack of ADHD treatment for society can result in very high losses. An ADHD patient can cost to the public system about USD\$4,181/year due to special academic needs [10], USD\$7,424 to USD\$36,076/year due to criminal activities [13], and about USD\$1,151/year due to health care use [19]. Recently, the USA incremental cost of ADHD in all age groups

was estimated to range from USD\$143 to USD\$266 billion/year. The educational and health care fractions of this cost for children ranged from USD\$ 15 to 25 billion/year and from USD\$21 to USD\$44 billion/year, respectively [20]. In Brazil, an extremely conservative analysis, considering an ADHD prevalence of 0.9% (the lowest described in the country), reveals at least 257,662 untreated patients, totaling an estimated annual cost of R\$1.6 billion/year in two main areas: grade repetition and emergency department use [21]. In the same study, the authors predicted an annual saving of around R\$1 billion/year if patients could have access to the treatment with MPH-IR 30 mg/day, as suggested by the World Health Organization [22]. Paradoxically, economic analyses in the Brazilian Mental Health System are uncommon. Moreover, no Cost-utility Analysis (CUA) for medications to treat ADHD in LMIC is found in the literature.

In contrast, countries like the UK [23,24], the USA [25,26], Australia [27], Germany [28], Belgium [29] and Spain [30] are largely focusing on economic analysis and health policy for the ADHD treatment. Unfortunately, the applicability of these data to LMIC is limited because these studies are country specific. This is the case for utilities measures that are derived from health related quality of life instruments for which cross-cultural differences clearly impact on the kind of information that can be obtained [31,32]. In addition, multinational studies seem to present limitations to transfer their findings for an individual health care context due to populational and methodological characteristics [33].

Thus, the objective of this study is to provide a CUA, considering the perspective of the public health system from a LMIC as the payer. To implement this analysis, we conducted a 24-week naturalistic study, a Delphi panel of Brazilian

experts on ADHD treatment, and a deterministic Markov model retracing the pathway of an ADHD patient.

METHOD

The study was performed in six stages: 1) the definition of the base-case; 2) a 24-week naturalistic study; 3) a Delphi Panel; 4) the decision tree; 5) the determination of variables scores; and 6) the cost-utility analysis with a Markov analytical model.

The Base-case

For the base-case, we chose a MPH-IR dose of 30mg/day as recommended by the WHO [22] for both children and adolescents. A 6-year time horizon was proposed, and I\$7.93/month of incremental cost was attributed to patient that had their treatment interrupted (details in the “Costs” item). The perspective adopted was the public health system as payer.

The 24-week Naturalistic Study

The main objective of the naturalistic study was to collect information on transition probabilities and utilities to be applied in the decision model. The sample was selected by telephone call to former ADHD patients from the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (ProDAH) dataset, who were on MPH-IR treatment for a minimum of 24 weeks and maximum of one year, and by patients whose seek a psychiatric evaluation due to ADHD symptoms. Patients from 6 to 17 years were invited to participate. To be included, patients must have had an ADHD diagnosis (any

subtype) according to the DSM-IV criteria [34], and IQ > 80. The only exclusion criteria were hypersensitivity to MPH or a medical condition against MPH-IR use. To increase the external validity for a public health system perspective, psychiatric comorbidities were not considered as exclusion criteria.

Parents of children and adolescents enrolled in the study provided written informed consent to participate. Children provided verbal assent to be included. The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of our University Hospital (approved as an IRB by the Office for Human Research Protections, United States of America — IRB 00000921). The study was also registered at the ClinicalTrials.gov with the number: NCT01705613.

The evaluation process was composed of a five-step protocol: 1) in the baseline: clinical evaluation by three experienced child and adolescent psychiatrists; 2) psychometric assessment [35-37](WISC-III, CPT and Stroop test; 3) psychopedagogic evaluation to detect learning disabilities; 4) semi-structured interview: KSADS-PL applied by trained research assistant; 5) fulfillment of the following scales: CBCL [38], TRF, Barkley Side-effect rating scale (SERS) [39], and SNAP-IV (parents) [40]. At the baseline and 24th week of the study protocol, all parents/caregivers were asked to fill in the Health Utility Index (HUI®) questionnaire (proxy assessment) [41,42] (more details in the “Utility Data” topic).

Treatment with MPH-IR was initiated after ADHD diagnosis, and doses were progressively increased up to no more room for improvement or presence of significant adverse events. Medication was paid by the parents/caregivers, and no financial benefit was offered for participation. After baseline, patients were evaluated at two time points: 4th and 24th week. The SNAP-IV, Barkley SERS were filled in by

the parents/caregivers at all visits. The flowchart for the study is presented in supplementary figure 1.

Probabilities and utility data were both estimated according to the treatment effect/adherence and adverse events detected. Treatment effect was set as a symptom reduction $\geq 30\%$ in the SNAP-IV rating scale [40] (inattention and hyperactivity/impulsivity) between baseline and the 4th week, and from the 4th to 24th week of follow-up. Similarly, adverse events were evaluated by means of the Barkley's SERS. An adverse event was rated as positive when a difference of two or more points in its score was detected between two visits.

The Delphi Panel

Since there were not enough subjects in the natural course (NC) condition to provide transition probabilities at the 24th week, a Delphi Panel with 26 ADHD Brazilian experts was created. They all had experience at the public health system, and/or had experience in supervision of residents attending patients in the same conditions. An anonymous questionnaire was created in the SurveyMonkey.com platform, composed of 4 questions about ADHD natural course. The link to the questionnaire was sent by email.

The Decision Tree Model Structure Organizational Data

The economic evaluation employed a CUA to calculate the incremental cost by Quality Adjusted Life-year (QALY) gained with MPH-IR for six years compared to no treatment. A Markov model was created with two hypothetical cohorts of ADHD patients: one for children (aged from 6 to twelve years old), and one for adolescents (aged from 13 to eighteen years old). The analysis was performed in two age groups

since utility measures could be different between children and adolescents [43,44].

The decision model was as close as possible to the day-by-day of a public outpatient service.

Patients entered in the model after the complete evaluation mentioned above, and medication treatment initiated (Figure 1). It was assumed that all ADHD patients received the initial 4 weeks MPH-IR treatment. After this point, the patient could stay on treatment, or decide to stop using MPH-IR due to a spontaneous improvement or not, and will stay in this situation, which is called "Natural Course" (NC). For those NC experiencing negative outcome, a health state node was considered due to the chronic condition - all stayed at this stage until the end of the cycle. If a spontaneous improvement was identified, the patient could stay at this stage, or migrate to the opposite node: no spontaneous improvement.

Once in treatment, patients could remain on MPH-IR use for 24 weeks. If they persist on treatment, patients can experience success or not, with or without adverse event. In case of adverse event, the patient could choose to stay in treatment or not.

TreeAge Pro 2013 software was used for the decision tree construction and cost-utility analysis [45].

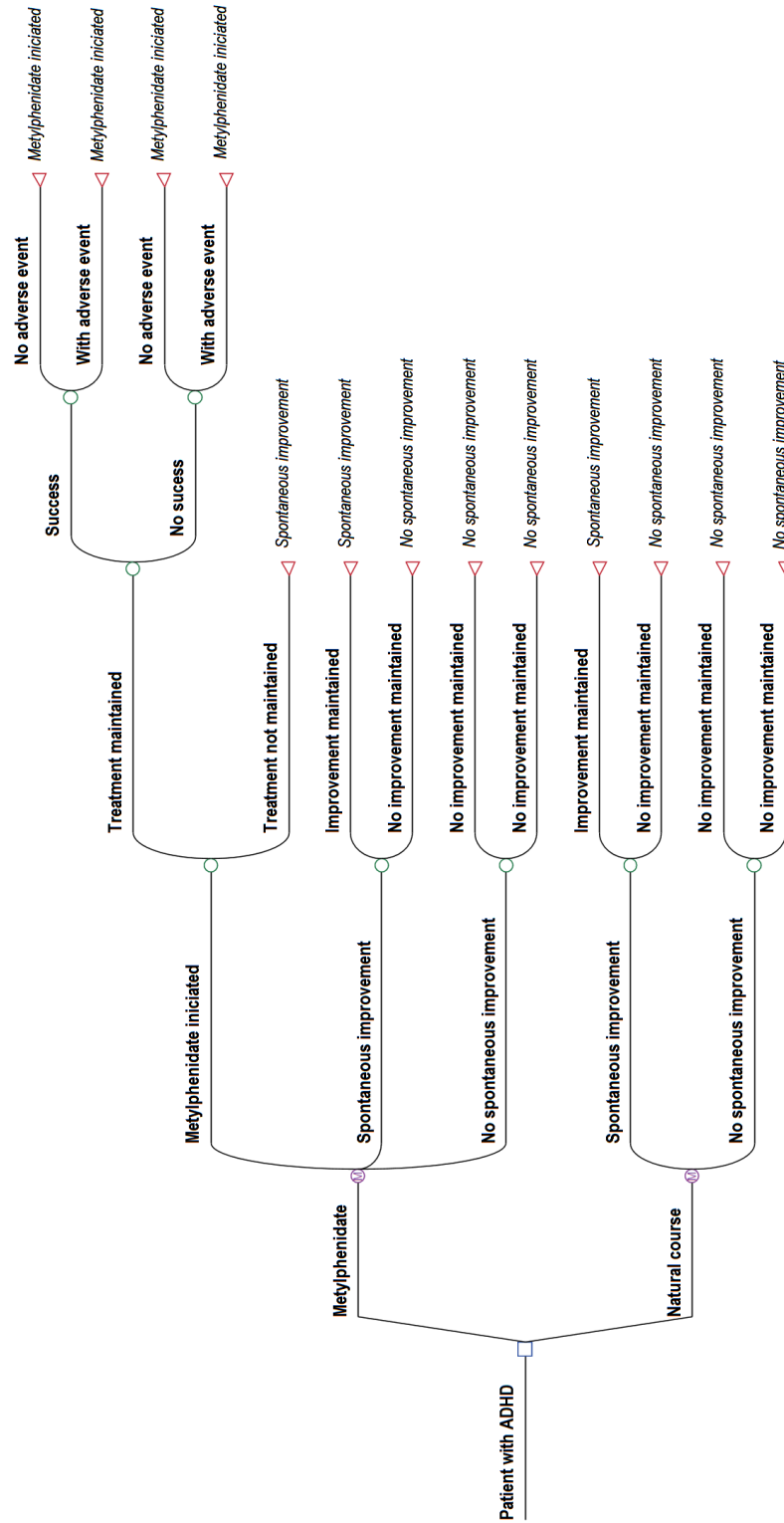


Figure1: The Decision Tree

Model Variables

Costs

The perspective was from the Brazilian public health system as the payer. Prices for medications were obtained by the *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA), which is the Brazilian Federal Agency in charge to supervise and regulates all health products. MPH-IR 10mg (20 pills) is acquired by the public health system at a maximum price of I\$8.43 (including taxes), equivalent to I\$0.42/pill (this price does not include distribution costs). Considering the WHO suggestion on MPH-IR doses (3 pills/day), the treatment cost for a patient was estimated on I\$37.8/month.

The cost of one psychiatric outpatient visit, as informed by the Brazilian public health system was I\$5.37.

Costs for the natural course were obtained from the most recent data published in the literature. Braun et al. [46] described the resource utilization and treatment costs of German patients from 6 to 17 years old. It was considered as cost of disease the difference between the median of 12-month resource consumption spent by an ADHD patient who was drug treatment-persistent (I\$1,999) and nondrug treatment persistent (I\$2,094) [46]. The total amount was I\$7.93/month after conversion from Euro to 2014 to International Dollar (I\$). Discounts were applied for the 6-year of follow-up and corresponds to 5% in a year.

Transition Probabilities

Transition probabilities for the Markov model are presented in table 1 as percentages. Data were derived from the 24-week naturalistic and from the Delphi Panel, both described herein.

The statistical analysis was performed with the SPSS 21.0 statistic software [47].

Utility Data

The Health Utilities Index (HUI®) is a paper-and-pencil questionnaire to be filled in by parents or caregivers. It's a multi-attribute health-status classification system, which collects information for health-related quality of life (HQRL) and generates utility measures for calculating the Quality Adjusted Life Years (QALYs). It is composed of HUI® Mark 2 (HUI®2) and HUI® Mark 3 (HUI®3) instruments. The HUI®2 includes 7 attributes (Sensation, Mobility, Emotion, Cognition, Self-Care, Pain and Fertility), with 3 to 5 levels, which describes 24,000 health states. The HUI®3 has 8 attributes (Vision, Hearing, Speech, Ambulation, Dexterity, Emotion, Cognition and Pain) with 5 to 6 levels, which defines 972,000 health states [48,41]. Both instruments were translated and validated to be used for Brazilian children and parents/caregivers by Shimoda et al [49,50].

The instrument was given along with the other questionnaires at baseline. The HUI® were given again at the 24th week visit, and the parent/caregivers were encouraged to fill in the instruments based on symptoms of the last 4 weeks.

The HUI® were coded with an algorithm, and the utility was calculated with a specific formula provided by the HUI Inc. If any question was left empty, or a double answer was detected, the instrument was discarded from the study.

The statistical analysis was performed with the SPSS 21.0 statistic software [47].

Sensitivity analysis

One-way sensitivity analyzes were performed to access the effect of cost of MPH-IR and natural course, MPH compliance, and MPH effectiveness on ICER. It was also performed two-way sensitivity analyzes for MPH-IR cost and natural course, considering with a willingness-to-pay (WTP) of one Brazilian Gross National Product (GNP) *per capita* = I\$11,530.

Table 01 – Socio-demographics characteristics, utility measures, and transition probabilities for children and adolescents at baseline*

		Children (n=62)	Adolescents (n=28)
Age mean(SD)		8.62 (1.7)	13.67 (1.61)
IQ mean(SD)		89.37 (14.05)	84.82 (14.52)
Male n(%)		46 (74.2)	25 (89.3)
Ethnicity n(%)	Caucasian	44 (71)	21 (80.8)
Stimulant-naïve n(%)		45 (72.6)	16 (59.3)
Socio-economic status n(%)§	A + B	3 (15)	4 (36.4)
	C + D	17 (85)	7 (63.6)
ADHD subtype n(%)	Combined	43 (69.4)	13 (46.4)
	Inattentive	13 (21)	10 (35.7)
	Hyperactivity/impulsivity	3 (4.8)	1 (3.6)
	Subthreshold	3 (4.8)	4 (14.3)
Comorbidity n(%)	ODD	25 (40.3)	14 (50.0)
	Conduct Disorder	3 (4.8)	3 (10.7)
	Anxiety disorder	5 (8.1)	5 (17.9)
	Mood disorder	1 (1.6)	1 (3.6)
Transitions probabilities	MPH-IR initiating	1.0	1.0
	MPH-IR use 4 st week	0.7769	0.7697
	MPH-IR success 4 st week	0.8941	0.9422
	MPH-IR probability of AE in non success patients/24 th week	0.406 [#]	0.321 ^{##}
	MPH-IR probability of AE in success patients/24 th week	0.333 [#]	0.091 ^{##}
	Spontaneous improvement 6 th month	0.09	0.09
Utility measures	Baseline utility	0.69	0.66
	Utility gained with MPH-IR	0.1	0.09
	Utility gained for spontaneous improvement	0.04	0.04
	Disutility for AE	-0.04	-0.04
Costs per/month, I\$ (range)	Cost MPH-IR (WHO)	37.8 (0.00 – 150.00)	
	Cost 01 consultation	5.37 (10.00 – 25.00)	
	Cost NC	7.93 (0.00 – 150.00)	
Discount per/month		0.004265319	

*Note: AE: Adverse Event; IQ: Intelligence Quotient; MPH-IR: Methylphenidate Immediate Release; NC: Natural Course; ODD: Oppositional Defiant Disorder; SD: Standard Deviation; WHO: World Health Organization.

All costs were converted to International Dollar. The 2013 conversion factor is R\$ 1,86. For more information, please visit The World Bank (<http://www.worldbank.org/>) [Last Access: April/2014]

§Brazilian Economic Classification Criteria (<http://www.abep.org/new/Servicos/Download.aspx?id=05>) [Last Access: April/2014]

[#]Number of children in the 24th week: 37

^{##}Number of adolescents in the 24th week: 19

RESULTS

The naturalistic study

From 87 former patients contacted by phone (52 children and 35 adolescents), 70 were not found, resulting in 17 subjects available for a re-evaluation for 24 weeks or more from the ProDAH dataset. Regarding those that were firstly evaluated in our program, 11 did not return to complete the diagnostic process, resulting in 73 patients in the baseline. From this total, 34 were lost in the follow-up and no information was available, resulting 39 children and adolescents in the 24th week.

Socio-demographic characteristics, utility measures, transition probabilities, and costs are presented on table 1.

Delphi Panel

From 26 ADHD experts, 14 have filled in the online questionnaire. As result, the probability of being diagnosed with ADHD and staying without treatment and no spontaneous improvement in the 24th week was 91%, and for spontaneous improvement 9%.

Base-case Analysis

The introduction of MPH-IR in doses as recommended by the WHO resulted in total costs of I\$629.85 and 3,53 per QALY for children, considering an incremental costs for NC of I\$7.93. As result, the ICER to implement the pharmacological treatment for this age group was I\$9,103/QALY. For adolescents, although cost differences (Delta) were lower than the one for children, the utility measure also

presented a decrease, yielding an ICER of I\$11,883/QALY. One-way sensitivity analyzes and base-case comparisons between age groups are depicted in table 2.

Table 2: One-way sensitivity analysis for MPH-IR and Natural Course (I\$7.93) in 6 years*

	CHILDREN		
	MPH-IR	Natural Course	Δ
Total Cost (I\$)	629.85	491.77	138.08
Total QALY	3.53	3.52	0.01
ICER (I\$/QALY)	9,103	-	-
	ADOLESCENTS		
	MPH-IR	Natural Course	Δ
Total Cost (I\$)	625.05	491.77	133.28
Total QALY	3.42	3.41	0.01
ICER (I\$/QALY)	11,883	-	-

It was also tested for the base-case a NC with no incremental cost (I\$0,00). As result, the ICER for treatment with MPH-IR increased, reaching I\$11,151/QALY and I\$14,556/QALY for children and adolescents, respectively.

Sensitivity analysis

One-way sensitivity analyzes for MPH-IR tested the 6 years adherence rate (from 50 to 100%) for both age groups, with NC fixed in I\$7.93. All (figure 2) conditions presented an ICER under I\$15,000/QALY when the adherence rate ranged from 70 to 100%.

Additionally, as MPH-IR success decrease, the ICER became less favorable, reaching the higher value of I\$95,164/QALY (figure 3) for adolescents with 50% of

success in the treatment. In common, both one-way sensitivity analyses demonstrated that, if MPH-IR treatment reaches more than 60% of success or use rate, the ICER will be less than I\$34,590/QALY (3 times the Brazilian GDP), which is considered cost-effective. In addition, even with the lower rate of adhesion (50%), the MPH-IR treatment cost were I\$28,698 per QALY.

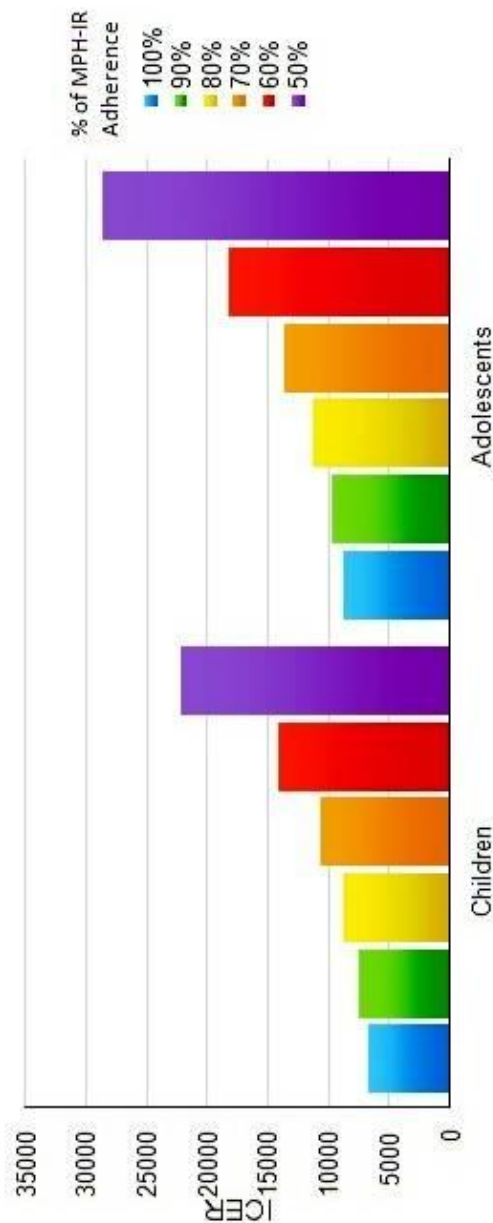


Figure 2: One-way Sensitivity Analysis of Incremental ICER for Probability of MPH Adherence for 6 Years

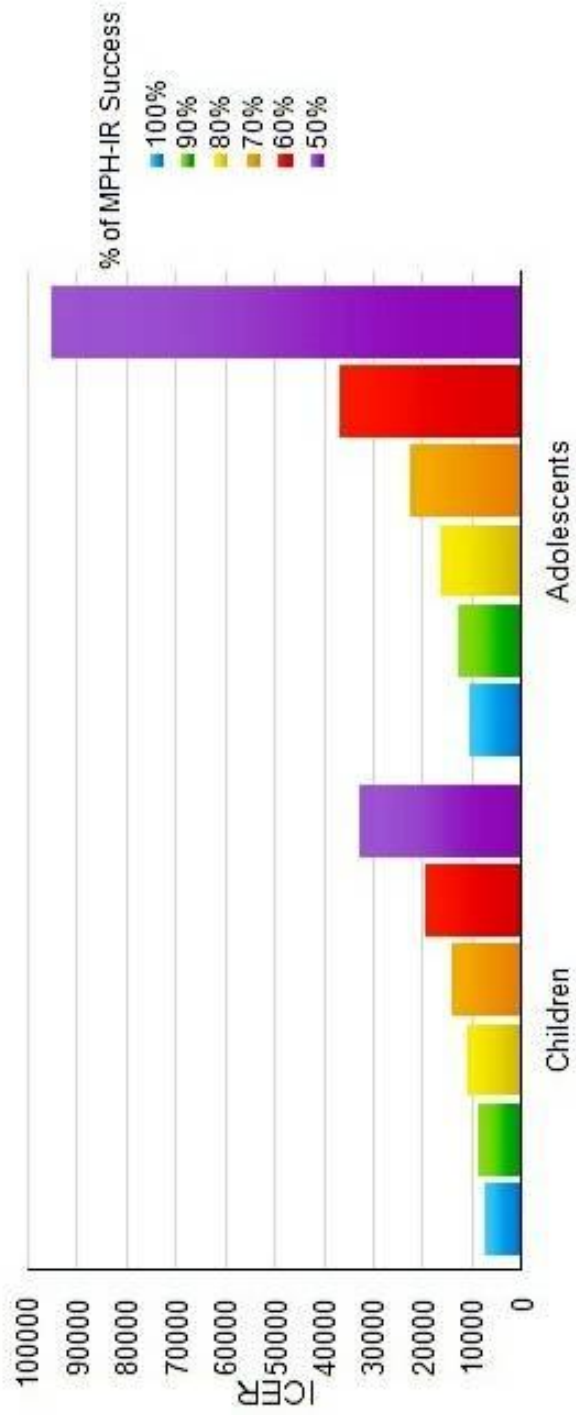


Figure 3: One-way Sensitivity Analysis of Incremental ICER for Probability of MPH Success for 6 Years

Considering a WTP threshold of I\$11,530, and a cost variation for both NC and MPH-IR from I\$0 to I\$150 in the base-case, the two-way sensitivity analysis demonstrated similar pattern for children and adolescents. For MPH-IR costs under I\$37/month (children) or I\$30/month (adolescents), any cost attributed to the natural course seems to be cost-effective, as shown in figure 4A and 4B.

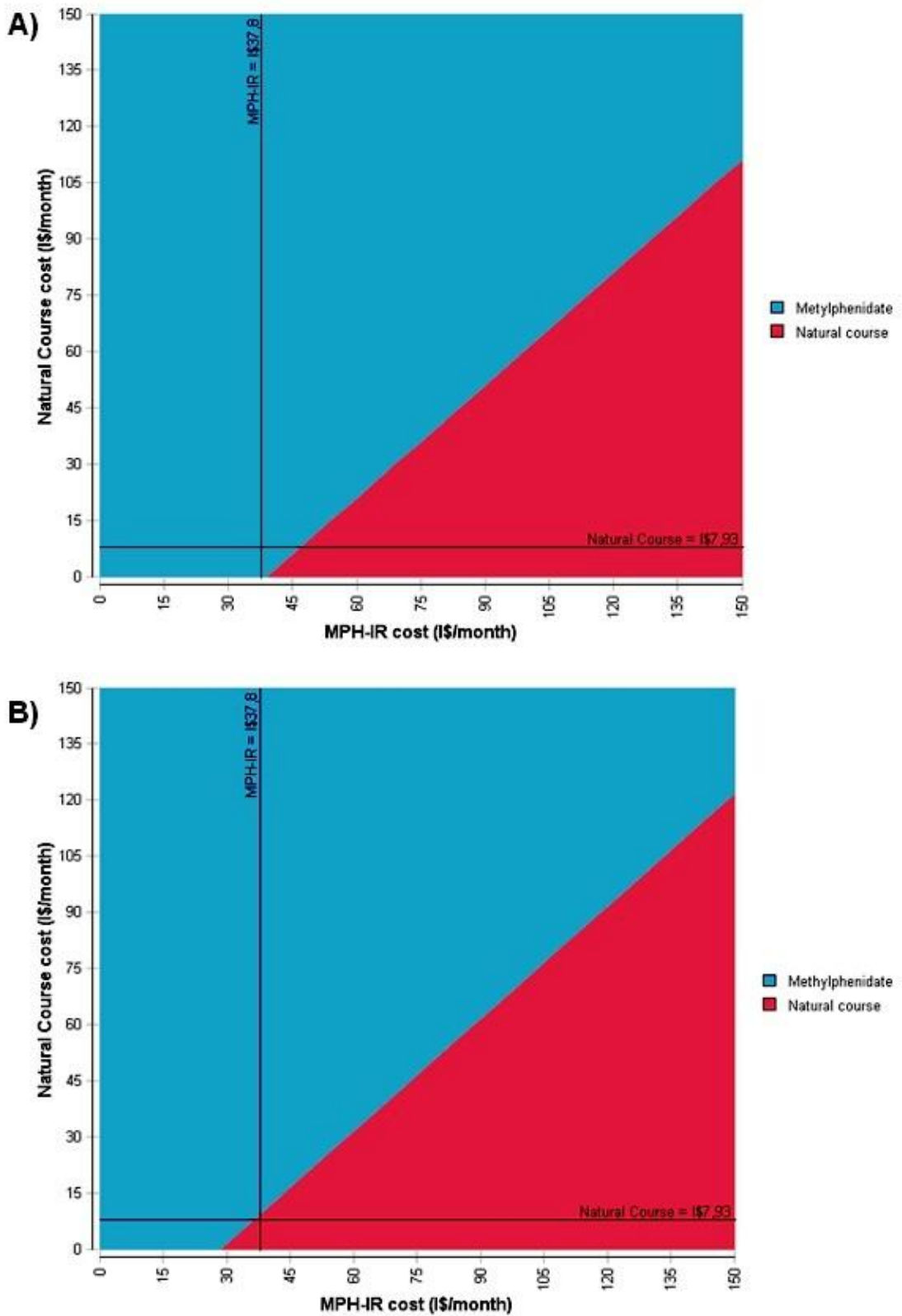


Fig 4A and 4B: 2-Way Sensitivity Analysis on 6y Cost of MPH-IR and Natural Course for (A) Children and (B) Adolescents

DISCUSSION

This study evaluated the cost-utility of treating ADHD children and adolescents with MPH-IR in the context of a LMIC, such as Brazil. In the base case analysis, adding the MPH-IR will represent an ICER of I\$9,103/QALY and I\$11,883/QALY for children and adolescents, respectively. When the treatment success was taken into account, the results range from I\$7,624/QALY to I\$95,164/QALY.

Usually, the base-case is defined by researchers as the one which best represent the intervention and choices under analysis [51]. The base-case in this research fulfills almost all the precepts, but treatment regimen (mg/day). In the ADHD outpatient program sample, the maximum MPH-IR mean dose in one of the three time points was 21.14mg/day for children and 22mg/day for adolescents. However, it is important to consider that most patients did not reach their best dose due to the failure to sustain the financial cost of MPH-IR treatment. Thus, it was chosen for the base-case what the [22] WHO advocates as the best practice: 30mg/day. Additionally, the choice of a 6-year time horizon for the base case was supported by the intention to reflect the public health system scenario of ADHD treatment. As result, the sensitivity analysis demonstrated higher ICER for both age groups, due the increased number of patient that migrated to the natural course.

Some difficulties inherent to the sample characteristics lead to a low rate of MPH-IR use, as reflected in the sensitivity analysis of 6 years. For probabilities values, it was assumed that the most appropriate prevalence would be the highest number of dropouts during the 24th week treatment, and this value was 77% for children and adolescents. As comparison purposes, the German sickness fund has demonstrated a treatment persistence of 64% in 12 months considering the 71% of

the patients treated with MPH [46], while the U.S. manage care database demonstrated, in a similar time period, a stimulant use ranging from 49 to 59%/year for adolescents and children, respectively [52].

The incremental cost per QALY gained associated with MPH-IR treatment seems to be much more attractive for the Brazilian public health system when compared to the UK, where the ICER was estimated in I\$13,904/QALY [53], or to the USA (I\$18,717/QALY) [54], and even better if compared to atomoxetine treatment in Spain (I\$43,427/QALY) [30] (original costs were £9.177, USD14.758, and €34.308, respectively).

However, the study has some limitations to be considered. First, a Markov model with transition probabilities from a naturalistic study was used to simulate a real-world cohort, but it is expected that people's behavior are quite different from an decision model. In addition, it was assumed that patients who did not have benefit with treatment would not have a second chance. Despite of that, the probabilities of the Markov's model represent the local population, with high dropouts' indices, prevalent comorbidities as shown in table 1, and low rates of patients in treatment in the first years. Also, the model adopted in this study was complete compared to previous studies [23,27,55]. Second, the high values of ICER for treatment success could be even higher than those presented in the analysis. Due to the high rates of dropouts, most patients may leave the treatment due to several reasons, including lack of treatment efficacy. On the other hand, it is important to emphasize that success of treatment in this study was set at a 30% reduction in the SNAP values between time points, and not from baseline to endpoint. This means that the accumulate reduction represents a 60% reduction, leading to the highest ICER of

I\$16,539/QALY. Third, to complement probabilities from the natural course, we surveyed a group of experts (Delphi panel) to answer an online questionnaire. This was due to the very few patients in this condition in the sample. A possible alternative solution would be to assume transition probabilities derived from different countries. However, this approach would deviate from the intention of more accurately representing the Brazilian public health system, and users. It's important to bear in mind that the method is widely tested and recommended in psychiatric studies [56]. Lastly, the MPH-IR prices adopted are exclusive for the Brazilian government, which means that are lower than wholesale prices. To test the difference, an additional analysis for the base-case with the highest price in the Brazilian market as made: I\$0.56/pill, which represents I\$50.4/month. In the base-case, the ICER resulted in I\$12,357/QALY¹⁴ for children and I\$16,131/QALY¹⁴ for adolescents, still cost-effective for Brazil. In addition, it is very important to highlight that the MPH-IR treatment was cost effective with a willingness-to-pay threshold for the two-way sensitivity analysis set in one GNP *per capita* (I\$11,530).

Cost-utility studies on ADHD treatment are becoming increasingly necessary to guide decision-makers on the rational use of healthcare resource. The importance of economic analyses became greater, especially for countries with limited resources where the majority of the world's population of children is found [57]. The main importance of this first cost-utility analysis on ADHD for LMIC is to offer the opportunity of underprivileged countries to prevent financial losses and impairments. Here, it was demonstrated that the incremental cost-effectiveness for ADHD treatment with MPH-IR is affordable, mostly when adherence and success with

¹⁴ Highest price of 01 (one) box of 10mg methylphenidate immediate-release with 20 pills for consumers, with 19% of ICMS = R\$20,85 [Available at: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3d6bc2804229b8618d7dad6d490f120b/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2013-11-22.pdf?MOD=AJPERES. Accessed: February 2014].

treatment are taken in account. Future research on creative and cost-effective procedures to reduce dropouts in ADHD treatment should be encouraged by the public health system.

ACKNOWLEDGEMENTS

CRMM receive study support from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Prof Polanczyk receives research scholarship from CNPq, Brazil.

The HUI® instruments were provided by a Health Utilities Inc. grant.

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Committee on Quality Improvement (2001) Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 108 (4):1033-1044
2. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Zuddas A (2004) European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 Suppl 1:17-30. doi:10.1007/s00787-004-1002-x
3. Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, Yeung E, Ma J, Raina P, Schachar R (2011) AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. In: Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effectiveness of Treatment in At-Risk Preschoolers; Long-Term Effectiveness in All Ages; and Variability in Prevalence, Diagnosis, and Treatment. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD),
4. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2002) Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41 (2 Suppl):26S-49S

5. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D (2001) How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 165 (11):1475-1488
6. Faraone SV, Buitelaar J (2010) Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19 (4):353-364. doi:10.1007/s00787-009-0054-3
7. Vianna C, Caetano R, Ugá M (2009) Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde
8. APA (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American Psychiatric Association, Washington
9. Le HH, Hodgkins P, Postma MJ, Kahle J, Sikirica V, Setyawan J, Erder MH, Doshi JA (2013) Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry*
10. Robb JA, Sibley MH, Pelham Jr WE, Foster EM, Molina BS, Gnagy EM, Kuriyan AB (2011) The estimated annual cost of ADHD to the US education system. *School Mental Health* 3 (3):169-177
11. Barkley RA, Cox D (2007) A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *J Safety Res* 38 (1):113-128
12. Swensen A, Birnbaum HG, Ben Hamadi R, Greenberg P, Cremieux PY, Secnik K (2004) Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *J Adolesc Health* 35 (4):346 e341-349

13. Fletcher J, Wolfe B (2009) Long-term consequences of childhood ADHD on criminal activities. *J Ment Health Policy Econ* 12 (3):119-138
14. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleari M (2006) Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed* 8 (4):4
15. Satterfield JH, Faller KJ, Crinella FM, Schell AM, Swanson JM, Homer LD (2007) A 30-year prospective follow-up study of hyperactive boys with conduct problems: adult criminality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46 (5):601-610
16. Moya J, Stringaris AK, Asherson P, Sandberg S, Taylor E (2014) The impact of persisting hyperactivity on social relationships: a community-based, controlled 20-year follow-up study. *Journal of attention disorders* 18 (1):52-60
17. Harpin V, Mazzone L, Raynaud JP, Kahle J, Hodgkins P (2013 [Ahead of print]) Long-Term Outcomes of ADHD: A Systematic Review of Self-Esteem and Social Function. *Journal of attention disorders*
18. Huntley Z, Maltezos S, Williams C, Morinan A, Hammon A, Ball D, Marshall EJ, Keaney F, Young S, Bolton P, Glaser K, Howe-Forbes R, Kuntsi J, Xenitidis K, Murphy D, Asherson PJ (2012) Rates of undiagnosed attention deficit hyperactivity disorder in London drug and alcohol detoxification units. *BMC Psychiatry* 12:223
19. Chan E, Zhan C, Homer CJ (2002) Health care use and costs for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: national estimates from the medical expenditure panel survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156 (5):504-511
20. Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J, Erder MH, Neumann PJ (2012) Economic impact of childhood and adult attention-

deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51 (10):990-1002 e1002

21. Maia CRM; Stella SF; Mattos PP, GV; Polanczyk, CA; Rohde, LA (2014 (Submitted)) Brazilian Policy of Holding Treatment for ADHD is Probably Increasing Health and Social Costs. *RBP Psychiatry*

22. WHO (2014) DDD definition and general consideration. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC) 2014 (January)

23. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, Golder S, Taylor E, Drummond M, Riemsma R (2006) A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess* 10 (23):iii-iv, xiii-146

24. Wong IC, Asherson P, Bilbow A, Clifford S, Coghill D, DeSoysa R, Hollis C, McCarthy S, Murray M, Planner C, Potts L, Sayal K, Taylor E (2009) Cessation of attention deficit hyperactivity disorder drugs in the young (CADDY)--a pharmacoepidemiological and qualitative study. *Health Technol Assess* 13 (50):iii-iv, ix-xi, 1-120

25. Jensen PS, Garcia JA, Glied S, Crowe M, Foster M, Schlander M, Hinshaw S, Vitiello B, Arnold LE, Elliott G, Hechtman L, Newcorn JH, Pelham WE, Swanson J, Wells K (2005) Cost-effectiveness of ADHD treatments: findings from the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 162 (9):1628-1636

26. Meyers J, Classi P, Wietecha L, Candrilli S (2010) Economic burden and comorbidities of attention-deficit/hyperactivity disorder among pediatric patients hospitalized in the United States. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 4:31
27. Donnelly M, Haby MM, Carter R, Andrews G, Vos T (2004) Cost-effectiveness of dexamphetamine and methylphenidate for the treatment of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 38 (8):592-601
28. Braun S, Zeidler J, Linder R, Engel S, Verheyen F, Greiner W (2013) Treatment costs of attention deficit hyperactivity disorder in Germany. *European Journal of Health Economics* 14 (6):939-945
29. De Ridder A, De Graeve D (2006) Healthcare use, social burden and costs of children with and without ADHD in Flanders, Belgium. *Clin Drug Investig* 26 (2):75-90
30. Hong J, Dilla T, Arellano J (2009) A modelled economic evaluation comparing atomoxetine with methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain. *BMC Psychiatry* 9:15
31. Griebisch I, Coast J, Brown J (2005) Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: a critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics* 115 (5):e600-614
32. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, Wetzel R, Nickel J, Bullinger M (2006) Generic health-related quality-of-life assessment in children and adolescents: methodological considerations. *Pharmacoeconomics* 24 (12):1199-1220

33. Reinhold T, Brüggjenjürgen B, Schlander M, Rosenfeld S, Hessel F, Willich SN (2010) Economic analysis based on multinational studies: methods for adapting findings to national contexts. *Journal of Public Health* 18 (4):327-335
34. APA (2000) *Diagnostics and statistical manual of mental disorders, text revision DSM-IV-TR*. 4th edn. American Psychiatric Association, Washington DC
35. Wechsler D (1991) *WISC-III Manual*. The Psychological Corporation, New York, NY
36. Conners C, Staff M (2000) *Conners' Continuous Performance Test II: Computer program for Windows technical guide and software manual*. North Tonwanda, NY: Multi-Health Systems
37. Comalli PE, Jr., Wapner S, Werner H (1962) Interference effects of Stroop color-word test in childhood, adulthood, and aging. *J Genet Psychol* 100:47-53
38. Costello EJ, Edelbrock CS, Costello AJ (1985) Validity of the NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children: a comparison between psychiatric and pediatric referrals. *J Abnorm Child Psychol* 13 (4):579-595
39. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K (1990) Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 86 (2):184-192
40. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, Clevenger W, Davies M, Elliott GR, Greenhill LL, Hechtman L, Hoza B, Jensen PS, March JS, Newcorn JH, Owens EB, Pelham WE, Schiller E, Severe JB, Simpson S, Vitiello B, Wells K, Wigal T, Wu M (2001) Clinical relevance of the primary findings of

the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40 (2):168-179

41. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G (2003) The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes* 1:54

42. Furlong WJ, Feeny DH, Torrance GW, Barr RD (2001) The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. *Ann Med* 33 (5):375-384

43. Shroufi A, Chowdhury R, Aston LM, Pashayan N, Franco OH (2011) Measuring health: a practical challenge with a philosophical solution? *Maturitas* 68 (3):210-216

44. Petrou S (2003) Methodological issues raised by preference-based approaches to measuring the health status of children. *Health Econ* 12 (8):697-702

45. TreeAgeInc (2014) TreeAge Pro 2013. Williamstown, MA

46. Braun S, Russo L, Zeidler J, Linder R, Hodgkins P (2013) Descriptive comparison of drug treatment-persistent, -nonpersistent, and nondrug treatment patients with newly diagnosed attention deficit/hyperactivity disorder in Germany. *Clin Ther* 35 (5):673-685. doi:10.1016/j.clinthera.2013.03.017

47. IBM® (2012) SPSS® Statistics. 21.0 edn., Chicago, IL

48. Feeny D, Furlong W, Torrance GW, Goldsmith CH, Zhu Z, DePauw S, Denton M, Boyle M (2002) Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care* 40 (2):113-128

49. Shimoda S, Horsman J, Furlong W, Barr R, de Camargo B (2008) Disability and health-related quality of life in long-term survivors of cancer in childhood in Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol* 30 (8):563-570
50. Shimoda S, de Camargo B, Horsman J, Furlong W, Lopes LF, Seber A, Barr RD (2005) Translation and cultural adaptation of Health Utilities Index (HUI) Mark 2 (HUI2) and Mark 3 (HUI3) with application to survivors of childhood cancer in Brazil. *Qual Life Res* 14 (5):1407-1412
51. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC (1996) The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 276 (14):1172-1177
52. Hodgkins P, Sasane R, Christensen L, Harley C, Liu F (2011) Treatment outcomes with methylphenidate formulations among patients with ADHD: retrospective claims analysis of a managed care population. *Curr Med Res Opin* 27 Suppl 2:53-62
53. Gilmore A, Milne R (2001) Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10 (2):85-94
54. Narayan S, Hay J (2004) Cost effectiveness of methylphenidate versus AMP/DEX mixed salts for the first-line treatment of ADHD. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 4 (6):625-634
55. Faber A, van Agthoven M, Kalverdijk LJ, Tobi H, de Jong-van den Berg LT, Annemans L, Postma MJ (2008) Long-acting methylphenidate-OROS in youths with attention-deficit hyperactivity disorder suboptimally controlled with immediate-release

methylphenidate: a study of cost effectiveness in The Netherlands. *CNS Drugs* 22 (2):157-170

56. Ferri C, Chisholm D, Van Ommeren M, Prince M (2004) Resource utilisation for neuropsychiatric disorders in developing countries: a multinational Delphi consensus study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 39 (3):218-227

57. Kieling C, Baker-Henningham H, Belfer M, Conti G, Ertem I, Omigbodun O, Rohde LA, Srinath S, Ulkuer N, Rahman A (2011) Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *Lancet* 378 (9801):1515-1525

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Os estudos apresentados nesta tese buscam completar uma lacuna criada pela falta de análises econômicas na área da saúde mental no Brasil. Inicialmente foi estimado o quanto poderia custar ao Brasil os pacientes com TDAH não tratados, e quanto o país economizaria se estivesse oferecendo acesso facilitado ao tratamento com MFD-LI. Acredita-se que uma estimativa de custos e prejuízos financeiros causados pelo não tratamento do TDAH seja um importante alerta para gestores de saúde pública. Avaliações semelhantes já foram feitas pelos USA, onde identificaram gastos anuais de U\$266 bilhões (1) que incluíam prejuízos diretos e indiretos com o TDAH. Utilizando uma metodologia muito semelhante à empregada pelos autores americanos, buscaram-se informações para realizar uma estimativa resultante do não tratamento do TDAH no Brasil. Verificou-se que o país possa estar gastando por não oferecer tratamento a 257.662 pacientes com TDAH, aproximadamente R\$ 1.594 bilhões/ano. Por outro lado, os cálculos aqui apresentados mostraram que o tratamento com MFD-LI, a um custo anual de aproximadamente R\$377 milhões, determinaria uma economia anual estimada em R\$1 bilhão. Entretanto, segundo informações da ANVISA, as famílias Brasileiras gastaram R\$ 28 milhões em 2011 com a compra de metilfenidato (2), porém não há dados oficiais referentes aos gastos realizados pelo governo. Portanto é necessário chamar a atenção dos gestores de saúde quanto aos prejuízos financeiros e fornecer dados de análises econômicas para uma tomada de decisão correta. Espera-se também que a estimativa feita sirva como um alerta de que o TDAH não resulta exclusivamente em sofrimento humano, mas também prejuízos econômicos.

É importante destacar alguns fatores que influenciam diretamente nos custos do TDAH. No Brasil, o MFD-LI é considerado um medicamento fornecido somente em caráter excepcional. Ou seja, para ter acesso ao tratamento é necessário um processo burocrático e demorado que muitas vezes resulta em gastos ainda maiores, como citado na análise de processos judiciais contra a secretaria da saúde da cidade de São Paulo em 2009 (3). Portanto, o Brasil pode estar desperdiçando dinheiro ao menos de duas maneiras: com os custos e as consequências da TDAH não tratado, e por ações movidas para obtenção do tratamento farmacológico. Assim, faz-se necessária a criação de uma política de saúde específica para o TDAH para que se reduzam os trâmites burocráticos para obtenção do MFD-LI. Acredita-se que informações contidas nesses três artigos científicos possam fornecer argumentos necessários para essa importante etapa política.

O segundo passo foi realizar, de forma inédita, uma revisão sistemática com metanálise de estudos abertos que avaliaram os efeitos do MFD-LI entre crianças e adolescentes pelo período superior a 12 semanas. Até o momento, muitas revisões foram realizadas (4-13), porém não demonstraram os efeitos do MFD-LI em longo prazo. Com uma ampla revisão da literatura realizada entre 15.857 títulos identificaram-se apenas sete estudos que poderiam fornecer dados necessários para uma metanálise. Chegou-se, então, a uma estimativa de efeito que variou entre 0.96 (95%CI 0.60 - 1.32) a 1.25 (95% CI; 0.7 - 1.81), que segundo a classificação padronizada das médias de Jacob Cohen¹⁵ (14) é considerada de "grande magnitude".

¹⁵ Cohen (14) informa que a magnitude da diferença padronizada das médias (*standardized mean differences* - *SMD*) poderia ser classificada como pequena (*SMD*=0.2), média (*SMD*=0.5), e grande (*SMD*=0.8)

Outro ponto a ser destacado na revisão sistemática é a inclusão de estudos abertos. Essa opção é justificada pela escassez de ensaios clínicos controlados superiores a 12 semanas realizados com MFD-LI. Além disso, já se encontram diversas metanálises de estudos abertos, mostrando que a inclusão desse tipo de estudo é um procedimento bem aceito (13, 15).

No planejamento deste estudo, estabeleceu-se como meta a coleta de informações que retratassem claramente o cotidiano dos atendimentos ambulatoriais no Brasil. Isso se justifica porque já foi demonstrado que os países possuem características próprias e que condições artificiais observadas em muitos ensaios clínicos rigorosamente controlados não retratam o cotidiano dos atendimentos (16). Portanto, tomou-se o cuidado para que as probabilidades de sucesso e de uso do MFD-LI e medidas de *utilities* a serem usadas para a obtenção do QALY fossem derivadas de informações fornecidas por um ambulatório de pacientes Brasileiros. Contudo, devido ao pequeno número de pacientes na condição de curso natural da doença, foi necessário criar um painel Delphi de especialistas Brasileiros em TDAH para coletar informações referentes a indivíduos não tratados. A técnica tem sido testada e amplamente utilizada na coleta de informações para doenças neuropsiquiátricas de adultos (17) e também para o TDAH em crianças (18).

Quanto ao baixo percentual de uso do MFD-LI no sexto mês encontrado na amostra, formularam-se algumas hipóteses para justificá-lo, e ao menos três parecem mais plausíveis: 1) muitos familiares e cuidadores não administravam as doses prescritas, justificando não poder arcar com o custo de mais de uma caixa de MFD-LI/mês; 2) famílias com importantes problemas sociais; 3) e a presença de

familiares com TDAH não tratado, conseqüentemente muito desorganizados para cuidar do tratamento medicamentoso dos filhos.

Cada uma dessas etapas forneceu elementos para realização de um estudo de custo-efetividade para o tratamento do TDAH com MFD-LI para crianças e adolescentes. Foi escolhido para o caso-base o “pior cenário” com o objetivo de testar a relação de custo-efetividade do tratamento em condições desfavoráveis e dispendiosas: doses fixas de MFD-LI em 30mg/dia; sucesso no tratamento com redução de 30% na *Swanson, Nolan, and Pelham-IV Questionnaire* (SNAP) (19); presença de evento adverso como a mudança de dois pontos ou mais na *Barkley’s Side Effect Rating Scale* (SERS) (20); custo do *Natural Course* = I\$7.93/mês; horizonte temporal de 06 anos; escolha do custo mais alto do MFD-LI para compras pelo governo Brasileiro; e WTP = I\$11,530, ou um Produto Interno Bruto (PIB) *per capita*. Os resultados encontrados, I\$9,103/QALY para crianças e I\$11,883/QALY para adolescentes, contrastam pelo baixo custo se comparados a outros estudos internacionais com o MFD-LI: I\$21,433/QALY (UK) (21) e I\$23,500/QALY (USA) (22). Se compararmos a tratamentos como a atomoxetina, o contraste é ainda maior: I\$57,738/QALY, como o estimado para a Espanha (23).

Ainda no cenário mais desfavorável ao MFD-LI, também foi calculado o ICER com o custo máximo cobrado ao consumidor em farmácias Brasileiras: I\$0.56 por comprimido, que representaria o custo de I\$50.4/mês. Para o caso base o ICER resultou em I\$12,357/QALY para as crianças, e I\$16,131/QALY para os adolescentes.

Pesquisas na área da saúde pública e tecnologias da saúde apresentam muitas dificuldades. Linhas de pesquisa nessas áreas aplicadas à psiquiatria são escassas,

portanto é necessário incentivar pesquisadores e gestores em saúde a repetir algumas iniciativas como as apresentadas nesses estudos. Para o TDAH, ainda de identifica a necessidade de: a) estudos semelhantes aos apresentados nesta tese dirigidos aos adultos; b) estimar os custos diretos e indiretos com informações de custos referentes à população Brasileira; c) criar estratégias para aumentar a adesão ao tratamento de pacientes com TDAH, e medir o impacto orçamentário da implantação das mesmas; d) realizar estudos de custo-efetividade com metilfenidato de liberação prolongada e novos tratamentos que surgirem no mercado. Ou seja, há necessidade de abrir um importante campo de pesquisa de análises econômicas e tecnologias de saúde para o TDAH, e para todos os outros transtornos psiquiátricos.

Enfim, foi mostrado que o MFD-LI em estudos com tempo superior a 12 semanas apresenta um tamanho de efeito adequado; construiu-se uma árvore de decisão com as possibilidades de tratamento de pacientes com TDAH; realizamos um estudo naturalístico para coletar medidas de *utilities* específicas de uma amostra Brasileira, e também foram coletadas informações de uso e sucesso no tratamento da mesma amostra; Foi realizado um painel de experts para complementar os dados faltantes; e finalmente, realizou-se uma análise de custo-efetividade com o MFD-LI. Os resultados ficam assim disponíveis para os gestores de saúde e demais interessados.

*Se não houver frutos, valeu a beleza das flores;
Se não houver flores, valeu a sombra das folhas;
Se não houver folhas, valeu a intenção da semente.*

Henfil.

9. BIBLIOGRAFIA – CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

1. Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J, et al. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):990-1002 e2.
2. ANVISA. Prescrição e Consumo de Metilfenidato no Brasil: Identificando Riscos para o Monitoramento e Controle Sanitário. SNGPC Boletim de Farmacoepidemiologia [Internet]. 2012 [cited 2013 December]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2012/boletim_sngpc_2_2012_corrigido_2.pdf.
3. Vieira FS, Zucchi P. [Judicial demands and therapeutic assistance in the Brazilian Public Health System]. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(6):672-83.
4. Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. *P T*. 2009;34(12):678-94.
5. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):754-63.
6. Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effectiveness of Treatment in At-Risk Preschoolers; Long-Term Effectiveness in All Ages; and Variability in Prevalence, Diagnosis, and Treatment. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.

7. Schachar R, Jadad AR, Gauld M, Boyle M, Booker L, Snider A, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder: critical appraisal of extended treatment studies. *Can J Psychiatry*. 2002;47(4):337-48.
 8. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(4):353-64.
 9. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed*. 2006;8(4):4.
 10. Majewicz-Hefley A, Carlson JS. A meta-analysis of combined treatments for children diagnosed with ADHD. *J Atten Disord*. 2007;10(3):239-50.
 11. Faraone SV, Biederman J, Roe C. Comparative efficacy of Adderall and methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(5):468-73.
- Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, Emmelkamp PM. Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2008;28(5):783-800.
13. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2011;11:176.
 14. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Psychology Press; 1988.

15. Balk EM, Bonis PA, Moskowitz H, Schmid CH, Ioannidis JP, Wang C, et al. Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials. *JAMA*. 2002;287(22):2973-82.
16. Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technol Assess*. 2004;8(49):iii-iv, 1-192.
17. Ferri C, Chisholm D, Van Ommeren M, Prince M. Resource utilisation for neuropsychiatric disorders in developing countries: a multinational Delphi consensus study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39(3):218-27.
18. Vanoverbeke N, Annemans L, Ingham M, Adriaenssen I. A cost analysis of the management of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children in the UK. *J Med Econ*. 2003;6(1-4):79-94.
19. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):168-79.
20. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*. 1990;86(2):184-92.
21. Gilmore A, Milne R. Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(2):85-94.

22. Narayan S, Hay J. Cost effectiveness of methylphenidate versus AMP/DEX mixed salts for the first-line treatment of ADHD. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2004;4(6):625-34.

23. Hong J, Dilla T, Arellano J. A modelled economic evaluation comparing atomoxetine with methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain. *BMC Psychiatry.* 2009;9:15.

10. ANEXO 1 - Termo de Consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

"Estudo de custo-efetividade do tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade (TDAH) com metilfenidato de liberação imediata no Brasil"

Você e seu filho (a) estão sendo convidados a participar de um estudo desenvolvido pelo Programa de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (ProDAH). Este estudo é uma análise econômica, e nosso objetivo é avaliar o impacto financeiro do tratamento e a falta de tratamento medicamentoso do TDAH. O TDAH é uma condição psiquiátrica que afeta crianças, adolescentes e adultos, e tem como características principais um excesso de hiperatividade e impulsividade, e dificuldade em manter a atenção durante as atividades diárias. O TDAH pode causar prejuízos no convívio familiar/social, e fraco desempenho escolar. O tratamento do TDAH envolve custos não somente ao indivíduo, como também aos seus familiares e ao serviço público. Através deste estudo, analisaremos as suas respostas (e/ou de seu filho/a) através de questionários que medem o comportamento e a qualidade de vida.

A sua participação (e de seu filho/a) é voluntária, e você pode desistir no momento em que desejar. A nossa equipe assume um compromisso com você de absoluto sigilo das informações. Você tem o direito de não participar desta pesquisa. Também, uma vez participando desta pesquisa, você tem o direito de desistir a qualquer momento do estudo, se assim o desejar. A desistência não resulta em prejuízos de qualquer natureza ao paciente e/ou seus familiares.

Ao aceitarem participar do estudo, seu filho (a) será avaliado por um psiquiatra da infância e adolescência. A avaliação consiste em uma entrevista, quando serão entregues alguns questionários a serem preenchidos pelo indivíduo (quando menores de 12 anos), seus familiares e professores. Em alguns casos, poderão ser solicitadas avaliações com outros profissionais do ProDAH, como avaliação psicológica, avaliação psicopedagógica e uma entrevista (aplicação de um questionário) com um de nossos assistentes de pesquisa. Havendo um diagnóstico positivo de TDAH, o médico da equipe irá sugerir o tratamento mais adequado para o caso, que poderá ser o uso de metilfenidato. Se houver contra indicação ao uso, poderemos optar por outros medicamentos, os quais não fazem parte deste projeto.

O metilfenidato, ou Ritalina®, é um remédio muito conhecido por médicos e população brasileira. Ele é capaz de diminuir os sintomas de desatenção (esquecimentos, distração e pouca concentração, etc.), a hiperatividade (mexer-se muito, pular de uma atividade para outra e falar demais) e a impulsividade (respostas precipitadas, interromper os outros) presentes no TDAH. É uma medicação segura e, em geral, sem efeitos colaterais graves. Os principais efeitos colaterais são diminuição no apetite e insônia.

Nossa equipe fornecerá a(s) receita(s) necessária(s) para a aquisição do medicamento. Os familiares poderão comprar os medicamentos em farmácias de sua preferência, ou buscar gratuitamente nas farmácias da rede pública (nesse caso, os responsáveis legais deverão providenciar na rede pública) se houver boa adaptação ao tratamento. A equipe do ProDAH não se compromete em fornecer os medicamentos necessários ao tratamento, nem se responsabiliza pelo tempo de espera na obtenção do

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

09/05/2011

10-0540

medicamento através da rede pública. O ProDAH também não se responsabiliza por despesas de qualquer natureza relacionadas com o paciente e/ou seus familiares (Ex: passagens de ônibus, refeições, etc.).

Os atendimentos serão realizados no ambulatório do ProDAH, e nossa equipe se compromete com as avaliações periódicas que ocorrerão na seguinte ordem: consulta atual (hoje), devolução dos resultados de nossas avaliações e sugestão de tratamento quando for o caso, avaliação de primeiro mês, avaliação de terceiro mês, e avaliação de sexto mês de tratamento. Em cada uma das consultas o paciente será atendido por um médico psiquiatra da infância e adolescência. Em cada encontro, serão entregues novos questionários a serem preenchidos por familiares e/ou pelo próprio paciente. Ao final do sexto mês forneceremos um resumo das avaliações e dos atendimentos que poderão ser entregues ao médico que dará a continuidade ao tratamento.

As suas informações são absolutamente sigilosas e serão usadas exclusivamente para o estudo de custo-efetividade, apresentados em publicações científicas e congressos. Os resultados serão incluídos em um banco de dados, onde seu filho (a) será identificado por um número.

Você e seu filho (a) estarão contribuindo com um estudo inédito em nosso meio, que poderá ajudar os gestores públicos nas tomadas de decisões. Você também receberá uma avaliação psiquiátrica realizada por uma equipe com ampla experiência na saúde mental, sobretudo o TDAH em crianças e adolescentes.

Após este período de seis meses, seu filho (a) será encaminhado para outros serviços de Saúde Mental da rede pública, ou para o profissional de sua preferência. Você receberá um relatório clínico descrevendo o resultado das avaliações de seu filho (a), e a evolução do tratamento.

Em caso de dúvidas, você poderá entrar em contato com o Dr. Carlos Renato Moreira Maia (51-9999-0081) ou com o Dr. Luis Augusto Rohde, pesquisadores responsáveis por esse projeto, pelo telefone 51 – 3359-8094 (horário comercial), ou 3359-8272 todas as sextas-feiras das 13:30 às 16:30h. Se desejar esclarecimentos quanto a questões de ética em pesquisa, você poderá telefonar ao Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA no telefone 3359-7640 das 8 às 17h.

Declaro estar de acordo com os termos aqui expostos e aceitar participar deste estudo.

Nome completo da criança

Assinatura

Nome completo do responsável

Assinatura do responsável

Assinatura do pesquisador

Porto Alegre, ____/____/____.

DOCUMENTO EM DUAS VIAS: 1ª FICA COM O PACIENTE E 2ª COM O PESQUISADOR

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA 2

VERSÃO APROVADA

09/05/2011
(C. C. S. 40) *afp*