



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 172/2020

Vitória, 29 de janeiro de 2020

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
representado por [REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender à solicitação de informações técnicas da Vara Especializada da Infância e Juventude Guarapari – MM. Juiz de Direito Dr. Eliezer Mattos Scherrer Júnior – sobre os medicamentos: **Lisdexanfetamina e Aripiprazol**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e laudo médico juntado aos autos o Menor [REDACTED] [REDACTED] foi diagnosticado com deficiência intelectual (F 71.0), transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (F 90.0), transtorno opositivo-desafiador (F 91.3) e transtorno de conduta (F 91.2). O quadro clínico é grave, com importante repercussão social e para o aprendizado. Já fez uso de diversas medicações, tais como risperidona, pimozida, clorpromazina, haloperidol, olanzapina, carbamazepina, ácido valpróico, fluoxetina, metilfenidato, etc., sem melhora. As únicas medicações que promoveram melhora significativa e mantida do quadro foram o aripiprazol, na dose de 30 mg por dia, associado à lisdexanfetamina - 70 mg pela manhã. Deverá manter o uso dessa medicação por tempo indeterminado, sob pena de graves consequências para o convívio social (piora do comportamento, agressividade), do autocuidado (lesões acidentais ou intencionais) e da aprendizagem.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2. Às fls 12 consta documento do município de Guarapari emitido em 26/11/19 informando que o paciente já recebe o medicamento Metilfenidato na farmácia de alto custo e que solicitou junto a SESA a inclusão dos medicamentos aripiprazol e lisdexanfetamina em 06/09/19.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.

4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
5. O Estado do Espírito Santo dispõe de **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Dispensação de Metilfenidato instituído por meio da Portaria 167-R de 29/09/10**. A mesma traz que *“a apresentação disponível do metilfenidato para os pacientes que atenderem os critérios definidos é a de 10mg. Além desta, também serão disponibilizadas as apresentações de 20mg, 30mg e 40mg, apenas para os casos que apresentem problemas de adesão ao tratamento com comprometimento de eficácia.”*

DA PATOLOGIA

1. Existe uma variedade de termos que vêm sendo utilizados para descrever crianças e adolescentes que apresentam comportamentos antissociais, de acordo com a revisão bibliográfica realizada por Pacheco et al. (2005). Na literatura da área de psicologia é possível encontrar os termos: **transtorno da conduta**, hiperatividade, problemas de externalização, problemas de comportamento e comportamento antissocial.
2. O **transtorno da conduta e o transtorno desafiador de oposição** são categorias diagnósticas usadas para crianças e adolescentes, enquanto o transtorno de personalidade antissocial aplica-se aos indivíduos com 18 anos ou mais.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

3. O **transtorno desafiador de oposição (TDO)** é um transtorno disruptivo, caracterizado por um padrão global de desobediência, desafio e comportamento hostil. Os pacientes discutem excessivamente com adultos, não aceitam responsabilidade por sua má conduta, incomodam deliberadamente os demais, possuem dificuldade em aceitar regras e perdem facilmente o controle se as coisas não seguem a forma que eles desejam. A prevalência de TDO em amostras da comunidade está em torno de 6%. O **transtorno de conduta (TC)** é definido por violações mais graves como roubo, agressão e crueldade com animais e pessoas. Embora o TDO esteja fortemente correlacionado ao TC do ponto de vista longitudinal, um considerável subgrupo de pacientes não evolui dessa forma. O TDO é também altamente comórbido com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), estando presente em cerca de 50% desses pacientes.
4. O **Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH)** é uma síndrome caracterizada por desatenção, hiperatividade e impulsividade causando prejuízos a si mesmo e aos outros em pelo menos 2 (dois) contextos diferentes (geralmente em casa e na escola/trabalho).
5. Os estudos nacionais e internacionais situam a prevalência do transtorno de deficit de atenção/hiperatividade (TDAH) entre 3% e 6%, sendo realizados com crianças em idade escolar na sua maioria.
6. Independentemente do sistema classificatório utilizado, as crianças com TDAH são facilmente reconhecidas em clínicas, em escolas e em casa. A desatenção pode ser identificada pelos seguintes sintomas: dificuldade de prestar atenção a detalhes ou errar por descuido em atividades escolares e de trabalho; dificuldade para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas; parecer não escutar quando lhe dirigem a palavra; não seguir instruções e não terminar tarefas escolares, domésticas ou deveres profissionais; dificuldade em organizar tarefas e atividades; evitar, ou relutar, em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante; perder coisas necessárias para tarefas ou atividades; e ser facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa e



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

apresentar esquecimentos em atividades diárias.

7. O TDAH pode persistir na idade adulta. Conforme estudos de seguimento, a doença pode persistir em 40 a 60% das crianças diagnosticadas com a TDAH. Diversas comorbidades se manifestam em adultos com TDAH: abuso de substâncias (27 a 46%), transtornos de ansiedade (acima de 50%) e transtorno de personalidade antissocial (12 a 27%). Transtornos de humor ocorrem em 15 a 20% das crianças com TDAH e com prevalência similar em adultos. O diagnóstico em adultos pode ser difícil uma vez que o critério afirma que devem existir evidências do distúrbio antes dos 7 anos de idade. O tratamento de adultos não é tão bem estudado como em crianças, mas é essencialmente o mesmo.
8. A hiperatividade se caracteriza pela presença frequente das seguintes características: agitar as mãos ou os pés ou se remexer na cadeira; abandonar sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado; correr ou escalar em demasia, em situações nas quais isto é inapropriado; pela dificuldade em brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer; estar frequentemente "a mil" ou muitas vezes agir como se estivesse "a todo o vapor"; e falar em demasia. Os sintomas de impulsividade são: frequentemente dar respostas precipitadas antes das perguntas terem sido concluídas; com frequência ter dificuldade em esperar a sua vez; e frequentemente interromper ou se meter em assuntos de outros.
9. É importante salientar que a desatenção, a hiperatividade ou a impulsividade como sintomas isolados podem resultar de muitos problemas na vida de relação das crianças (com os pais e/ou com colegas e amigos), de sistemas educacionais inadequados, ou mesmo estarem associados a outros transtornos comumente encontrados na infância e adolescência. Portanto, para o diagnóstico do TDAH é sempre necessário contextualizar os sintomas na história de vida da criança.
10. As pesquisas têm demonstrado que sintomas de desatenção, de hiperatividade ou de impulsividade acontecem mesmo em crianças normais, uma vez ou outra ou até mesmo frequentemente em intensidade menor. Portanto, para o diagnóstico de TDAH, é



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

fundamental que, pelo menos, seis dos sintomas de desatenção e/ou seis dos sintomas de hiperatividade/impulsividade descritos acima estejam presentes frequentemente (cada um dos sintomas) na vida da criança.

11. Pesquisas mostram que, em média, 67% de crianças diagnosticadas com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) continuam tendo os sintomas quando adultos, interferindo na vida acadêmica, profissional, afetiva e social.

DO TRATAMENTO

1. Quanto aos transtornos descritos como **transtorno da conduta**, hiperatividade, problemas de externalização, problemas de comportamento e comportamento antissocial, considerando-se que as causas dos transtornos são múltiplas, faz-se necessária uma intervenção comprometida com a transformação de tais situações e não somente na utilização de fármacos e em uma suposta cura da enfermidade. No âmbito das intervenções psicossociais, o primeiro passo deve ser educacional, através de informações claras e precisas à família a respeito do transtorno. O tratamento farmacológico de adultos deve ser sempre parte de um programa de tratamento abrangente que compreenda as necessidades psicológicas, comportamentais e educacionais ou ocupacionais.
2. Bordin e Offord (2000) e Hallahan (2009) citam que são encontrados na literatura diversos tratamentos para tais distúrbios e que, entre eles, destacam-se a intervenção junto à família e à escola, a psicoterapia familiar e individual, a orientação de pais, as comunidades terapêuticas e o treinamento de pais e professores em técnicas comportamentais. Esses autores também apresentam que quanto mais precocemente iniciados e mais jovem for o paciente, melhores os resultados obtidos.
3. Já o tratamento com psicofármacos, para esses autores, se faz necessário em ocasiões nas quais os sintomas-alvo e outros transtornos psiquiátricos estão presentes, como na presença de quadros com ideias paranoides associadas, quadros convulsivos, TDAH e depressão. A hospitalização será indicada quando forem verificados quadros de risco



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

iminente para o paciente, como tentativas de autoagressão, suicídio e homicídio.

4. Kolko et al demonstraram em crianças com TDAH e TDO ou TC graves que o metilfenidato diminuía os sintomas opostos do paciente. Os antipsicóticos e os estabilizadores de humor têm sido estudados em vários transtornos disruptivos graves, agrupando indistintamente TC e TDO. Campbell et al demonstraram a eficácia de haloperidol e lítio em casos de agressão, não aderência ao tratamento e explosões de cólera em pacientes agressivos. O ácido valpróico foi testado em pacientes com TDO ou TC com ímpetos explosivos e labilidade de humor. A risperidona foi investigada em relação a transtornos disruptivos, especialmente em pacientes com baixo QI, e foi considerada como significativamente eficaz para a melhoria da “calma ou adesão”.
5. O tratamento do **TDAH** envolve uma abordagem múltipla, englobando intervenções psicossociais e psicofarmacológicas.
6. No âmbito das intervenções psicossociais, o primeiro passo deve ser educacional, através de informações claras e precisas à família a respeito do transtorno.
7. O tratamento farmacológico de adultos deve ser sempre parte de um programa de tratamento abrangente que compreenda as necessidades psicológicas, comportamentais e educacionais ou ocupacionais.
8. Em relação às intervenções psicofarmacológicas a literatura apresenta os estimulantes como as medicações de primeira escolha. No Brasil, são encontrados no mercado os estimulantes Metilfenidato, sob nomes comerciais RITALINA[®] ou CONCERTA[®] e a Lisdexanfetamina, sob o nome comercial VENVANSE[®].
9. Há muitos relatos do efeito da medicação em caso de oposição e agressão, mas especialmente em pacientes que de fato têm **transtorno de conduta ou TDAH** comórbido. Além da questão da comorbidade, a maioria dos estudos está focada na agressão ou nos sintomas de TDO não necessariamente em pacientes com um diagnóstico de TDO.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

10. Kolko et al demonstraram em crianças com TDAH e TDO ou TC graves que o metilfenidato diminuía os sintomas opostos do paciente. Serra-Pinheiro et al encontraram que o metilfenidato era capaz de diminuir em 63% o preenchimento de critérios de TDO em pacientes com TDO comórbido com TDAH. Os antipsicóticos e os estabilizadores de humor têm sido estudados em vários transtornos disruptivos graves, agrupando indistintamente TC e TDO. Campbell et al demonstraram a eficácia de haloperidol e lítio em casos de agressão, não aderência ao tratamento e explosões de cólera em pacientes agressivos. O ácido valpróico foi testado em pacientes com TDO ou TC com ímpetos explosivos e labilidade de humor. Oitenta por cento dos pacientes responderam em comparação a nenhum com placebo. A risperidona foi investigada em relação a transtornos disruptivos, especialmente em pacientes com baixo QI, e foi considerada como significativamente eficaz para a melhoria da “calma ou adesão”. Uma série de casos relatou melhora em 82% dos pacientes com TDAH e TDO tratados com buspirona para seus sintomas de TDO. No entanto, ao que sabemos, a eficácia dessas drogas em um diagnóstico de TDO não foi sistematicamente testada.

DO PLEITO

1. **Lisdexanfetamina:** tem como substância ativa a Lisdexanfetamina, que é um pró-fármaco da dextroanfetamina. Após administração por via oral, é absorvida rapidamente a partir do trato gastrointestinal e convertida em dextroanfetamina, responsável pela atividade do fármaco, que segundo estudos demora 2 horas após administração. O modo de ação terapêutica no TDAH não é conhecido. Acredita-se que as anfetaminas bloqueiem a recaptação de norepinefrina e dopamina no neurônio pré-sináptico e aumentem a liberação destas monoaminas para o espaço extraneuronal.

1.1 O medicamento é indicado como parte integrante de um programa total de tratamento do TDAH que pode incluir outras medidas (psicológicas, educacionais, sociais) para pacientes com este transtorno. O tratamento farmacológico pode não ser indicado para todos os pacientes com este



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

transtorno. Os estimulantes não são destinados para uso em pacientes que exibem sintomas secundários a fatores ambientais e/ou outros transtornos psiquiátricos primários, incluindo psicose.

1.2 A bula apresenta os seguintes dizeres: “Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos”.

2. Aripiprazol 10mg: A bula do medicamento afirma que o mesmo está indicado no tratamento da Esquizofrenia e Transtorno Bipolar. Seu mecanismo de ação, assim como ocorre com outras drogas eficazes no tratamento de Esquizofrenia e Transtorno Bipolar, é desconhecido. No entanto, foi proposto que a eficácia do Aripiprazol é mediada por uma combinação da atividade agonista parcial nos receptores D2 e 5-HT1A e da atividade antagonista nos receptores 5-HT2A.

2.1 Uma revisão Cochrane examinou a eficácia e tolerabilidade entre Aripiprazol e outros antipsicóticos de segunda geração (Olanzapina e Risperidona) para pessoas com esquizofrenia, na qual foram incluídos quatro ensaios clínicos com 1404 participantes. Quando comparado com Risperidona, **não houve diferença de eficácia entre esses dois antipsicóticos**, enquanto os efeitos adversos metabólicos foram mais reduzidos com uso de Aripiprazol, entretanto, a ocorrência de tremores foi maior no grupo de pacientes que utilizava Aripiprazol. Os autores dessa revisão concluíram que Aripiprazol pode ser menos eficaz do que a Olanzapina no que se refere ao estado mental, mas demonstrou melhor tolerabilidade em termos de efeitos adversos metabólicos e sedação. Não há evidências de diferenças de eficácia entre Aripiprazol e Risperidona, mas parece que Aripiprazol também foi mais bem tolerado quanto aos efeitos adversos como distonias, aumento dos níveis de colesterol e prolactina e prolongamento do intervalo Q-T (CEFT, 2010).



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2.2 Este fármaco é aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), sendo recomendado somente em alguns casos e não na maioria, devido às falhas metodológicas significativas presentes nos estudos aleatorizados disponíveis, incluindo amostra reduzida de pacientes.

III – DISCUSSÃO e CONCLUSÃO

1. Os medicamentos pleiteados não estão padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente, assim como não estão contemplados em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. Entretanto, esclarecemos que apesar de até o momento não haver Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento do TDAH, contemplando medicamentos a nível nacional, o **Estado do Espírito Santo** disponibiliza o **Metilfenidato** nas apresentações de **10mg (liberação imediata), 20mg, 30mg e 40mg (liberação prolongada)** segundo **Protocolo estadual específico**, descrito no tópico “Legislação”, considerado alternativa terapêutica eficaz para o tratamento do TDAH, o qual é disponibilizado através das Farmácias Cidadãs Estaduais, sem necessidade de acionar a máquina judiciária.
3. Ressaltamos que não foram localizados estudos com bom delineamento metodológico (ensaio clínico controlado, randomizado, não comparado com placebo, com amostra significativa e de longa duração) que **demonstre eficácia e segurança superior do medicamento Lisdexanfetamina (pleiteado) frente ao medicamento Metilfenidato padronizado pelo Estado.**
4. Desta forma, entende-se que, devido o medicamento Lisdexanfetamina ser um produto com escassos e limitados os estudos de eficácia e segurança, principalmente em longo prazo, o mesmo deve ficar reservado para os casos de refratariedade (falha terapêutica) comprovada ao medicamento Metilfenidato.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

5. Reforçamos que **não consta relato de indicação ou adesão ao tratamento não farmacológico**, como por exemplo, tratamento coadjuvante de psicoterapia e terapia ocupacional, considerados clinicamente relevantes para o sucesso do tratamento.
6. Quanto ao medicamento **Aripiprazol**, informamos que estão padronizados na RENAME, sob a competência de fornecimento da rede municipal de saúde, medicamentos **pertencentes à mesma classe terapêutica (antipsicóticos)**, quais sejam **Clorpromazina e Haloperidol**, bem como os medicamentos estabilizadores do humor **Ácido Valpróico e Carbonato de lítio** (citados no tópico “tratamento” do presente parecer técnico-científico).
7. **Considerando os documentos juntados aos autos, trata-se de paciente com deficiência intelectual, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, transtorno opositivo-desafiador e transtorno de conduta. Neste caso, a utilização de medicamentos antipsicóticos como o Aripiprazol pode estar indicado.**
8. É importante esclarecer que em relação às intervenções psicofarmacológicas no tratamento da condição que aflige o Requerente, segundo os documentos remetidos, conforme já citado no tópico “Tratamento” deste Parecer, a literatura apresenta os psicoestimulantes como medicamentos utilizados. Existem inúmeros estudos controlados, demonstrando a eficácia desses fármacos, destacando o metilfenidato como o fármaco mais estudado.
9. De forma geral, apesar de constar em laudo que o paciente “já fez uso de diversas medicações, tais como risperidona, pimozida, clorpromazina, haloperidol, olanzapina, carbamazepina, ácido valpróico, fluoxetina. metilfenidato. etc., sem melhora”, nos documentos remetidos a este Núcleo, não há detalhamento dos esquemas farmacológicos previamente utilizados, com descrição do tempo de uso e os ajustes posológicos realizados (tentativa de dose máxima por exemplo), bem como não constam informações técnicas consideradas relevantes, por exemplo, quais os manejos



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

clínicos e demais tomadas de decisões clínicas realizadas (se existiram, quais foram estas, por exemplo uso de abordagem não farmacológica), informações que poderiam demonstrar contraindicação absoluta aos medicamentos padronizados, e embasar justificativa para a aquisição de medicamento não padronizado pela rede pública de saúde.

10. Ressalta-se que a aquisição de apresentações farmacêuticas e medicamentos não padronizados pelo serviço público de saúde **deve ficar reservada apenas aos casos de falha terapêutica comprovada ou contraindicação absoluta a todas as opções disponibilizadas na rede pública**, desde que o produto ou medicamento solicitado tenha comprovadamente evidências científicas robustas quanto ao seu uso e não para as escolhas individuais, principalmente levando em consideração a gestão dos recursos públicos.
11. Frente ao exposto, apesar dos medicamentos pleiteados se constituírem em alternativas terapêuticas para o caso em tela, **este Núcleo entende que, baseado apenas nas informações anexadas aos autos, não é possível afirmar refratariedade a todas as alternativas terapêuticas disponibilizadas na rede pública de saúde.**





Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita & FERREIRA, Maria Beatriz C. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. p. 126.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

ORTEGA, F.; et al. **A ritalina no Brasil**: produções, discursos e práticas. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/icse/2010nahead/aop1510.pdf>>. Acesso em: 29 janeiro 2020.

ESPÍRITO SANTO. Secretaria de Estado da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Dispensação do Metilfenidato**. Disponível em: <http://farmaciacidade.saude.es.gov.br/download/Protocolo_Clinico_Diretrizes_Terapeuticas_Dispensacao_Metilfenidato.pdf>. Acesso em: 29 janeiro 2020.

BORDIN, Isabel AS; OFFORD, David R. Transtorno da conduta e comportamento anti-social. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo , v. 22, supl. 2, p. 12-15, Dec. 2000 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000600004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 29 janeiro 2020.

SERRA-PINHEIRO, M.A; SCHMITZ, Marcelo; MATTOS, Paulo; SOUZA, Isabella. Transtorno desafiador de oposição: uma revisão de correlatos neurobiológicos e ambientais, comorbidades, tratamento e prognóstico. **Rev Bras Psiquiatr** 2004;**26(4):273-6** . Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v26n4/a13v26n4.pdf>. Acesso em: 29 janeiro 2020.