

Ação nº: XXXXX

Requerente: XXXXX

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo laudo médico, o requerente é portador de Transtorno de déficit de atenção com Hiperatividade (CID10: 90 – Transtornos hipercinéticos) e Distúrbio de aprendizagem (CID10: F81 – Transtornos especificados do desenvolvimento das habilidades escolares). Solicita o medicamento Lisdexanfetamina 30mg (Venvanse) para o seu tratamento.

O **Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH)**, também chamado de Síndrome Hipercinética, é uma desordem comportamental que tem origem na infância. Suas características essenciais são sinais de impulsividade, hiperatividade ou inquietude e desatenção inconsistentes com o nível de desenvolvimento. Embora muitos indivíduos tenham sintomas tanto de desatenção como de hiperatividade-impulsividade, um ou outro padrão pode ser predominante. O transtorno é mais frequente entre o sexo masculino. Segundo definição dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), os sintomas geralmente são atenuados no fim da adolescência, embora uma minoria experimente o quadro completo até o meio da idade adulta. Já a Associação Brasileira de Déficit de Atenção assume que o TDAH é um transtorno neurobiológico, de causas genéticas, que aparece na infância e frequentemente acompanha o indivíduo por toda a sua vida .

O diagnóstico do TDAH é essencialmente clínico e subjetivo, baseado exclusivamente no histórico do comportamento, devendo ser feito pela exclusão de outras doenças ou problemas socioambientais. Os sintomas levam, obrigatoriamente, a algum tipo de dificuldade ou impedimento para a realização de tarefas.

De acordo com o CID-10, o diagnóstico desse transtorno requer níveis anormais de hiperatividade, desatenção e impulsividade durante pelo menos seis meses. Os transtornos podem ser acompanhados de outras anomalias. As crianças hipercinéticas são frequentemente imprudentes e impulsivas, sujeitas a acidentes e incorrem em problemas disciplinares, mais por infrações não premeditadas de regras que por desafio deliberado. Suas relações com os adultos são geralmente marcadas por uma ausência de inibição social, com falta de cautela e reserva normais. São impopulares com as outras crianças e podem se tornar isoladas socialmente. Estes transtornos são acompanhados, frequentemente, de um déficit cognitivo e de um retardo específico do desenvolvimento da motricidade e da linguagem. As complicações secundárias incluem comportamento dissocial e perda de autoestima.

Sintomas sugestivos de TDAH são frequentemente identificados em crianças e jovens por seus médicos ou professores. Não existe um teste único para detecção do TDAH. As escalas de avaliação ou questionários são instrumentos valiosos para observações de comportamento e são úteis para esclarecer possíveis dúvidas sobre os sintomas. No entanto, a fim de garantir um diagnóstico correto, recomenda-se não detectar o TDAH apenas com base nos questionários ou observações de comportamento, e sim realizar uma avaliação completa, clínica e psicossocial, com o auxílio de um profissional de saúde com formação especializada e experiência nesse transtorno.

O TDAH deve ser diferenciado de outros sinais e comportamentos apropriados à idade em crianças ativas e de sintomas de desatenção, comuns entre crianças com baixo QI (quociente de inteligência) ou entre crianças muito inteligentes.

Crianças com TDAH podem apresentar outras comorbidades, como depressão, ansiedade, transtorno de conduta e abuso de substâncias. A prevalência destas condições em crianças com

TDAH varia de 15% a 30%. Assim, o diagnóstico de TDAH deve ser excluído se os sintomas forem melhor explicados por outro transtorno mental. ([http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Tecnologias+em+Sa%C3%BAde+\(BRATS\)+n%C2%BA+23/fd71b822-8c86-477a-9f9d-ac0c1d8b0187?version=1.1](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Tecnologias+em+Sa%C3%BAde+(BRATS)+n%C2%BA+23/fd71b822-8c86-477a-9f9d-ac0c1d8b0187?version=1.1))

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

O tratamento do **TDAH** é complexo e inclui intervenções sociais, psicológicas e comportamentais. Segundo as recomendações da American Academy of Pediatrics, as opções de tratamento para as crianças com idade entre 6 e 11 anos são a terapia comportamental envolvendo pais ou professores e a administração de medicamentos.

A terapia comportamental envolvendo os pais ou professores engloba o treinamento com um profissional habilitado, objetivando educá-los sobre a doença, os problemas de comportamento das crianças e as dificuldades nas relações familiares. Os programas pretendem melhorar a compreensão dos pais sobre o comportamento dos filhos e ensiná-los a lidar melhor com essa condição. Além disso, pode-se treinar a criança para o desenvolvimento de habilidades sociais, por meio de técnicas sobre como ajustar seu comportamento em circunstâncias de interação social.

No Brasil, estão aprovados pela ANVISA os seguintes medicamentos para TDAH: Venvanse (lisdexanfetamina); Ritalina (metilfenidato) e Strattera (atomoxetina). De acordo com a Associação Brasileira do Déficit de Atenção, os medicamentos recomendados em consensos de especialistas são os estimulantes (lisdexanfetamina e metilfenidato), a atomoxetina, os antidepressivos (imipramina, nortriptilina, bupropiona), a clonidina e a modafinila. Os estimulantes são a primeira linha para o tratamento, englobando os grupos do metilfenidato e das anfetaminas, que possuem propriedades e efeitos adversos similares. Apesar de não serem indicados para o tratamento dessa condição, alguns clínicos prescrevem antidepressivos.

O metilfenidato é um agente estimulante moderado do sistema nervoso central (SNC) indicado como adjuvante a intervenções psicológicas, educacionais e sociais no tratamento de distúrbios de hiperatividade. Seu mecanismo de ação não é inteiramente conhecido, mas se acredita que o fármaco inibe transportadores de dopamina e norepinefrina, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica e produzindo efeito excitatório no SNC. Os efeitos esperados durante o tratamento do TDAH com esse medicamento são o aumento da atenção e a diminuição da inquietação em crianças hiperativas. Metilfenidato é comercializado no Brasil com os nomes comerciais Ritalina, Ritalina LA e Concerta, administrados por via oral. Esses medicamentos possuem diferentes perfis de liberação no organismo: a Ritalina apresenta-se sob a forma farmacêutica de comprimidos de liberação imediata, enquanto a Ritalina LA como cápsulas de liberação modificada, e o Concerta como comprimidos de liberação prolongada. O uso de metilfenidato não é recomendado em crianças menores de seis anos de idade, pois não são estabelecidos os critérios de segurança e efetividade para essa faixa etária. A dose deve ser individualizada de acordo com as necessidades e resposta do paciente. A dose máxima de Ritalina e Ritalina LA é de 60 mg/dia, e para o Concerta, 54 mg/dia.

O metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central (SNC), que age bloqueando a recaptação de catecolaminas e aumentando o nível de produção de neurotransmissores fundamentais para a memória, a atenção e a regulação de humor. Seu principal emprego se faz no âmbito educacional para o tratamento de crianças com TDAH, no intuito de diminuir a inquietação motora e aumentar a concentração.

As evidências sobre a eficácia e segurança do tratamento com o metilfenidato em crianças e adolescentes, em geral, têm baixa qualidade metodológica, curto período de seguimento e pouca capacidade de generalização. Além disso, a heterogeneidade entre os estudos foi um dos problemas mais frequentes nas revisões sistemáticas selecionadas. Os desfechos de eficácia, avaliados por instrumentos e critérios diagnósticos variados, apresentaram resultados heterogêneos que, em geral, não demonstraram benefício clínico superior em comparação com alternativas farmacológicas ou com apresentações e doses diferentes do metilfenidato, principalmente para o desfecho de

hiperatividade.

Com relação ao perfil de segurança do medicamento, os estudos demonstraram que alguns dos eventos adversos mais comuns foram: supressão do apetite, aumento do estado de vigília e de euforia, insônia, cefaleia, dor de estômago e tonturas.

É necessário fazer um balanço entre benefício e risco antes de se iniciar a administração do metilfenidato, principalmente quando o tratamento for de longo prazo.

Alternativas terapêuticas, como intervenções sociais, psicológicas e comportamentais para terapia do TDAH, que não foram avaliadas neste boletim, devem ser consideradas. Neste sentido, recomenda-se o uso do metilfenidato em casos estritamente necessários e avaliar também, a concomitância do seu uso com tratamento psicológico ou comportamental.

Atualmente, há um consumo crescente do medicamento no país, que ainda não é comercializado, no mercado nacional, como similar ou genérico. Há evidências de que crianças que não possuem TDAH estariam sendo medicadas e casos da doença sendo tratados sem necessidade. O diagnóstico deste transtorno é dimensional, pois envolve padrões típicos de comportamento da faixa etária e os apresentados pelos indivíduos. Ademais, os sintomas do transtorno podem ser encontrados no comportamento dos indivíduos com desenvolvimento típico. Por todas essas questões e, considerando seu alto potencial de abuso e dependência, torna-se premente a adoção de debates que abordem a atual problemática do consumo indevido do metilfenidato, alertando a população para o mau uso, os efeitos adversos e as consequências jurídicas. ([http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Tecnologias+em+Sa%C3%BAde+\(BRATS\)+n%C2%BA+23/fd71b822-8c86-477a-9f9d-ac0c1d8b0187?version=1.1](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Tecnologias+em+Sa%C3%BAde+(BRATS)+n%C2%BA+23/fd71b822-8c86-477a-9f9d-ac0c1d8b0187?version=1.1))

Segundo laudo médico o paciente em uso de Cloridrato de Metilfenidato (Ritalina), Nortriptilina (Pamelor) e Cloridrato de Imipramina (Tofranil).

III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;

O **Venvanse** (nome comercial) **Dimesilato de Lisdexanfetamina** (princípio ativo) é indicado para o tratamento do Transtorno de Hiperatividade e Déficit de Atenção (THDA). Deve ser usado como parte de um programa total de tratamento do THDA, que pode incluir aconselhamento ou outras terapias. A lisdexanfetamina é um pró-fármaco da dextroanfetamina. Após administração por via oral, a lisdexanfetamina é absorvida rapidamente do trato gastrointestinal e convertida em dextroanfetamina, a qual é responsável pela atividade do fármaco. As anfetaminas são aminas simpatomiméticas não-catecolamina com atividade estimulante do sistema nervoso central. O modo de ação terapêutica no transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (THDA) não é conhecido. Acredita-se que as anfetaminas bloqueiam a recaptação de norepinefrina e dopamina para o neurônio pré-sináptico e aumentam a liberação destas monoaminas para o espaço extraneuronal. O fármaco mãe, lisdexanfetamina, não se liga aos sítios responsáveis pela recaptação da norepinefrina e dopamina *in vitro*. Reações adversas: Muito comum (ocorre em 10% ou mais pacientes): dor no abdômen superior, redução do apetite, problemas para dormir, dor de cabeça, perda de peso e boca seca. Comum (ocorre em 1% ou mais e em menos de 10% dos pacientes): tique, variação de humor, aumento da atividade psicológica e motora, agressividade, tontura, irritabilidade, náusea, anorexia, vômito, diarreia, erupção da pele, febre, transpiração excessiva, agitação, falta de ar, tremor, ansiedade, sentir-se nervoso, sonolência, fadiga, dilatação da pupila, batimentos cardíacos acelerados ou descompassados, palpitações, aumento da pressão sanguínea, dificuldade de ter ou manter uma ereção ou alterações do impulso sexual (libido). Incomum (ocorre em 0,1% ou mais e em menos de 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipersensibilidade, depressão, disforia (tristeza), falar sem parar, mania, mania de mecher e machucar na pele, movimentos involuntários ou anormais, euforia, alucinação, visão borrada, urticária. Incidência desconhecida: hepatite eosinofílica, reação anafilática, episódios psicóticos, convulsão, angioedema, Síndrome de Stevens-Johnsons.

Na busca por evidências científicas:

Foram encontradas cinco revisões sistemáticas, no período de janeiro de 2013 a maio de 2016, que avaliaram a lisdexanfetamina. Uma revisão incluiu estudos que avaliaram o medicamento em comparação indireta com outros medicamentos utilizados para TDAH e quatro incluíram estudos que avaliaram o medicamento em comparação com o placebo.

Stuhec et al. (2015) incluíram 28 ensaios clínicos em uma meta-análise que avaliou os medicamentos atomoxetina, lisdexanfetamina, bupropiona e metilfenidato para o tratamento de crianças e adolescentes com TDAH. A eficácia foi observada na redução dos sintomas de TDAH em comparação com o placebo, que foi pequena para a bupropiona, modesta para atomoxetina e metilfenidato e alta para lisdexanfetamina. A descontinuação comparada com placebo foi menor para o metilfenidato enquanto que não foi significativamente diferente para atomoxetina lisdexanfetamina e bupropiona. Os resultados sugerem que lisdexanfetamina tem a melhor relação risco-benefício e tem um potencial promissor para o tratamento de crianças e adolescentes com TDAH.

Roskell et al. (2014) incluíram 32 ensaios clínicos em uma meta-análise que avaliou os medicamentos atomoxetina e metilfenidato comparados indiretamente com a lisdexanfetamina para o tratamento de crianças e adolescentes com TDAH. A síntese dos dados de eficácia mostrou melhora da resposta, estatisticamente significante, com lisdexanfetamina comparada a metilfenidato ou atomoxetina. A análise dos dados de segurança foi inconclusiva devido à reduzida taxas de eventos. Estes resultados podem ser limitados pelos estudos incluídos, que só investigaram eficácia em curto prazo de medicamentos em pacientes sem comorbidades.

Maneeton et al. (2014) incluíram cinco ensaios clínicos randomizados em sua meta-análise que avaliou a eficácia, a aceitabilidade e a tolerabilidade da lisdexanfetamina em relação ao placebo para o tratamento de adultos com TDAH. Os resultados demonstraram que a lisdexanfetamina é eficaz e melhora os déficits de função executiva, além de ser bem tolerada. Embora a sua aceitabilidade não demonstrou ser maior do que a do placebo e reconhecendo como limitação o número de ensaios clínicos incluídos em seu estudo, os autores consideraram que a lisdexanfetamina é uma alternativa viável como psicoestimulante para adultos com TDAH e sugeriram a necessidade de mais estudos para confirmarem estes achados.

Weyandt et al. (2014) investigaram a eficácia de estimulantes prescritos para adolescentes e jovens adultos com TDAH e o uso não médico e indevido de estimulantes prescritos. Nove estudos examinaram a eficácia da lisdexanfetamina, 14 do metilfenidato, três da anfetamina, três do metilfenidato e da anfetamina e 47 examinaram o uso indevido de estimulantes. Os resultados revelaram que os medicamentos estimulantes, incluindo lisdexanfetamina, metilfenidato, anfetaminas e sais misturados de anfetamina, são eficazes na redução dos sintomas de TDAH em adolescentes e adultos quando comparados com placebo. Os resultados também sugerem que indivíduos com TDAH podem ter taxas mais altas de uso indevido de estimulantes do que indivíduos sem a doença, e características como sexo, raça, uso de drogas ilícitas e desempenho acadêmico estão associados com o uso indevido de medicamentos estimulantes.

Coghill e colaboradores (2014) conduziram uma revisão sistemática sobre a segurança da lisdexanfetamina comparada com placebo. Os resultados indicaram que a lisdexanfetamina de ação prolongada, administrada uma vez por dia, tem um perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao de outros estimulantes. Os eventos adversos mais comumente relatados em crianças, adolescentes e adultos foram a diminuição do apetite e insônia. A maioria dos eventos adversos são de gravidade leve a moderada. Devido aos efeitos simpaticomiméticos de lisdexanfetamina, podem ocorrer pequenas elevações na pressão arterial e na frequência de pulso dos pacientes, o que indica a necessidade de acompanhamento regular dos pacientes. Além disso, lisdexanfetamina não deve ser utilizada em pacientes com sérios problemas cardíacos.

Considerações finais

A lisdexanfetamina está indicada para o tratamento do TDAH e deve ser usada como parte integrante de um programa de tratamento abrangente, que inclua medidas psicológicas, educacionais e sociais. Estudos relatam que lisdexanfetamina, metilfenidato, anfetaminas e sais

misturados de anfetamina são eficazes na redução dos sintomas de TDAH quando comparados com placebo. Na comparação indireta, a lisdexanfetamina apresentou melhor resposta do que metilfenidato ou atomoxetina para o tratamento do TDAH. Os resultados indicaram que a lisdexanfetamina, administrada uma vez por dia, tem um perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao de outros estimulantes. De acordo com a bula, a lisdexanfetamina não deve ser usada em pessoas com muita ansiedade. O uso em mulheres em idade fértil deve ser realizado com cautela, pois não há estudos adequados neste grupo e eventos adversos para o feto foram identificados em experimentos animais. Não foram encontradas revisões sistemáticas que avaliassem os medicamentos por comparação direta, o que é necessário para resultados mais consistentes. O Ministério da Saúde não apresenta Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para TDAH e nenhum desses medicamentos é fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). **(Nota Técnica 003/2016 – Dimesilato de lisdexanfetamina para Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade. CCATES, Belo Horizonte – MG, maio/2016)**

IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

Lisdexanfetamina (psicoanalético) está registrado na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida do paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

Foram apresentados documentos de médico da rede pública de saúde.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

Lisdexanfetamina não está padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), bem como não faz parte do rol de medicamentos da Portaria GM/MS nº 2982 de 26/11/2009.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

O Município é o responsável pelo atendimento.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

A Política Nacional de **Saúde Mental**, apoiada na lei 10.216/02, busca consolidar um modelo de atenção à saúde mental aberto e de base comunitária, com uma rede de serviços e equipamentos variados tais como os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), os Serviços Residenciais Terapêuticos (SRT), os Centros de Convivência e Cultura e os leitos de atenção integral (em Hospitais Gerais, nos CAPS III). De acordo com a Portaria GM/nº 943 de 22/08/2000, os recursos financeiros federais destinados ao Programa de Aquisição de Medicamentos Essenciais para a Área de Saúde Mental, do Estado de Mato Grosso do Sul, são repassados aos Fundos Municipais de Saúde, dos municípios. Vale salientar que o CAPS é um serviço comunitário que foi criado com o intuito de cuidar de pessoas que sofrem com transtornos mentais, em especial os transtornos severos e persistentes, no seu território de abrangência. Devem obedecer a alguns

princípios básicos dentre os quais se responsabilizarem pelo acolhimento de 100% da demanda dos portadores de transtornos severos de seu território.

Alternativamente, o SUS oferece os medicamentos cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina, fluoxetina, haloperidol, clorpromazina, clonazepam e diazepam por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema.

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

Lisdexanfetamina não tem genérico.

- VENVANSE (SHIRE) 30 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28 PF: R\$ 250,77, PMC: R\$ 334,26.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que o paciente está sendo atendido pelo SUS;

Considerando a Política Nacional de **Saúde Mental**;

Considerando que **Lisdexanfetamina** não está padronizada na RENAME, por isso não é oferecida pelo SUS, que alternativamente, oferece os medicamentos cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina, fluoxetina, haloperidol, clorpromazina, clonazepam e diazepam;

Considerando as evidências científicas descritas no item III;

Considerando as informações sobre terapêutica anterior realizada pelo paciente;

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é **favorável** ao pedido de **Lisdexanfetamina**.