

**NOTA TÉCNICA Nº 259****Solicitante:** 01ª Vara da Comarca de Aquiraz**Número do processo:** 0001416-92.2019.8.06.0034**Data:** 20/05/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO**TÓPICO**

Pág

1. Tema	2
1. Considerações teóricas	2
2. Eficácia do medicamento	4
3. Evidências científicas	5
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	7
5. Sobre a liberação na ANVISA	7
6. Sobre a incorporação pela CONITEC	7
7. Do fornecimento da medicação pelo SUS	8
8. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	8
9. Custo da medicação	8
10. Conclusões	8
11. Respostas aos questionamentos	9
12. Referências	11



NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Avaliação tecnológica por meio de Nota Técnica Rápida do Venvanse® o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH), codificada pelo médico assistente como F90.

1) Considerações teóricas

Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura).

As primeiras abordagens à hiperatividade e à desatenção ocorreram em 1865 e não foram publicadas na literatura médica. A primeira descrição do transtorno foi mostrada pelos pediatras ingleses George Still e Alfred Tredgold, que observaram uma alteração de defeito na conduta moral, acompanhada de inquietação, desatenção e dificuldades em relação a regras e limites.

Nos dias atuais, o TDAH, também chamado de Transtorno Hiper-cinético, é considerado a desordem neurocomportamental mais comum na infância. Os pacientes podem exibir um déficit cognitivo e um comprometimento no desenvolvimento da motricidade e da linguagem. As complicações secundárias incluem um comportamento dissocial e uma perda de autoestima.

A tríade sintomática caracteriza-se por: sintomas de desatenção, hiperatividade e/ou impulsividade, que é mais frequente e grave do que o normal para a idade dessa criança ou adolescente, promovendo um prejuízo funcional significativo no desempenho escolar ou no trabalho e dificuldades com interações sociais e nas atividades cotidianas. Os sintomas de hiperatividade e impulsividade aparecem mais cedo (aos 3-4 anos de idade) enquanto a desatenção se torna mais evidente ao iniciar o período escolar (5-7 anos). Esses sintomas são mais comuns em meninos do que em meninas (razão 4:1), e tendem a persistir na vida adulta.

A etiologia do TDAH continua sendo alvo de muitas pesquisas. Há um consenso de que as causas do TDAH podem resultar de uma combinação complexa de fatores genéticos, neurobiológicos, ambientais e sociais. De acordo com os especialistas, esse problema relaciona-se com alterações no neurodesenvolvimento baseado em uma predisposição. Alguns estudos indicam a existência de marcadores fenotípicos familiares, bem como marcadores genéticos de recorrências familiares, revelando, assim, elevado índice de influência hereditária, em torno de 76% contra 4,6% da população em geral. Vale ressaltar o fato de que os estudos genéticos envolvendo



TDAH não excluem as influências culturais, familiares e exposições a eventos estressantes (por exemplo, tabagismo materno durante a 21 gravidez ou exposição ambiental ao chumbo. Estudos de neuroimagem e por modelos cognitivos e neuropsicológicos justificam essas sugestões.

A fisiopatologia do TDAH é multifatorial e causal, porém, seus mecanismos ainda não estão bem definidos. Estudos de imagem estruturais e funcionais do cérebro, no entanto, sugerem que a disfunção das regiões cingulada, frontal e regiões parietal corticais e de desequilíbrio dos sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos contribuem para esse mecanismo.

Parece haver um consenso do ponto de vista neuroquímico de que a dopamina e a noradrenalina participam de maneira predominante e exercem intensa influência nos centros motores e na atenção, respectivamente. A realização do tratamento farmacológico de TDAH, principalmente administrado por substâncias psicoestimulantes, que atuam como agonistas indiretos desses neurotransmissores, são essenciais, possibilitando diminuição dos sintomas motores, impulsividade e desatenção, bem como melhoria das interações sociais e desempenho acadêmico.

A literatura aponta dados clínicos e/ou epidemiológicos informando que as crianças e adolescentes com TDAH podem denotar riscos de comorbidades psiquiátricas, como depressão, ansiedade, transtorno bipolar, transtornos disruptivos do comportamento: transtorno de conduta e transtorno opositor desafiante, tiques, insônia e abuso de substâncias ilícitas.

Atualmente o Diagnóstico and Statistical Manual of Mental Disorders, na 5ª edição (DSM-V), reconhece os transtornos específicos da aprendizagem e o TDAH como duas doenças distintas que possuem características próprias (APA, 2013). Alguns estudos sugerem que o TDAH pode submeter os adultos a risco para outros transtornos de personalidade e, em todas as idades, o TDAH está associado a deficiências funcionais, como disfunção escolar, problemas de relacionamentos, conflitos familiares, baixo desempenho ocupacional, lesões físicas, comportamento antissocial, infrações e acidentes de trânsito.

O diagnóstico do TDAH é essencialmente clínico, deve ser baseado na história e avaliação funcional completa da criança, não apenas em uma ou mais características evidentes da doença, bem como em critérios operacionais clínicos claros e bem definidos. Nos dias atuais, podem ser utilizados como critérios para o diagnóstico do TDAH: a Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão – CID 10, e/ou o DSM-V, que não alterou substancialmente o DSM-IV. Em ambas as edições do DSM, o diagnóstico em crianças tem base na ocorrência de pelo menos seis dos nove sintomas em um ou em ambos os domínios: desatenção e hiperatividade-impulsividade. Os procedimentos adotados atualmente pelos



neuropediatras entrevistados em um estudo são semelhantes entre si e, embora pautados nos critérios do DSM-IV, expandem a investigação e incluem fatores físicos, sensoriais, funcionamento cognitivo, entre outros.

Aproximadamente 5,4 milhões de crianças e adolescentes (de 3 a 17 anos de idade) nos Estados Unidos receberam um diagnóstico de TDAH. A prevalência é de 12% entre os jovens de 12 a 17 anos.

O tratamento do TDAH requer abordagem multidisciplinar, englobando intervenções intersetoriais, incluindo também profissionais das áreas de saúde e educação, os pais, outros membros familiares, além da própria criança e, pode haver intervenções psicoterápicas, educacionais, farmacológicas e nutricionais.

A escolha do tratamento deve considerar comorbidades, como epilepsia, síndrome de Tourette e outras desordens, o perfil de efeito adverso, potencial para abuso de drogas e preferências da criança e dos cuidadores.

2) Eficácia do medicamento

O dimesilato de lisdexanfetamina é um pró-fármaco e necessita de uma transformação enzimática no organismo para liberar a dexanfetamina, a droga ativa. O seu mecanismo de ação caracteriza-se pelo bloqueio da recaptação da dopamina e pelo aumento da liberação de dopamina e noradrenalina, estimulando o sistema nervoso central e favorecendo o aumento da atenção e a diminuição da impulsividade e da hiperatividade em pacientes com TDAH.

Segundo o fabricante, a lisdexanfetamina está indicada para o tratamento do TDAH e deve ser usada como parte integrante de um programa total de tratamento, que pode incluir outras medidas (psicológicas, educacionais e sociais) para pacientes com este transtorno. O tratamento farmacológico pode não ser indicado para todos os pacientes, uma vez que os estimulantes não são destinados para indivíduos que exibem sintomas secundários a fatores ambientais e/ou outros transtornos psiquiátricos primários, incluindo psicose (SHIRE, 2016).

3) Evidências científicas

Segundo o NICE, crianças e adultos com TDAH devem ser avaliados por médicos especialistas para melhor direcionamento do tratamento, que consiste em intervenção psicossocial e tratamento medicamentoso. Estudos relatam que a terapia medicamentosa associada a intervenções psicossociais é a maneira mais eficaz de lidar com os sintomas de TDAH e os prejuízos decorrentes da doença.

Segundo o protocolo clínico da Aliança Canadense de Pesquisa do TDAH, os tratamentos medicamentosos de primeira linha para crianças, adolescentes e



adultos são os agentes estimulantes do Sistema Nervoso Central, dentre os quais estão o metilfenidato, o dimesilato de lisdexanfetamina e o sal misto de anfetamina. A atomoxetina é considerada como medicamento de segunda linha e não está disponível no Brasil.

O metilfenidato é recomendado como tratamento de primeira escolha para TDAH, devido ao maior número de estudos clínicos. A lisdexanfetamina é uma pró-droga inativa da dexanfetamina e possui potencial de abuso limitado. Os efeitos da dexanfetamina parecem ser semelhantes aos observados para o metilfenidato, embora existam poucos estudos que avaliaram essa característica. Já a atomoxetina é a principal droga não estimulante recomendada para o tratamento de TDAH em adultos.

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 TDHA 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 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 significativa, com lisdexanfetamina comparada a metilfenidato ou atomoxetina. A análise dos dados de segurança foi inconclusiva devido à reduzida taxa 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.

4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS dispensa o medicamento RITALINA (METILFENIDATO) para TDAH.

5) Sobre a liberação pela ANVISA

O Medicamento VENVASE, cujo nome do Fármaco é lisdexanfetamina, possui registro aprovado na ANVISA e é comercializado na apresentação de capsula de 30, 50 e 70 mg em embalagem contendo 28 capsulas. Conforme bula está indicado



para o tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e deve ser usado como parte de um programa total de tratamento de TDAH.

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não foi encontrada nenhuma recomendação específica quanto ao uso da do Venvanse® para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH), nos pacientes usuários SUS.

7) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Esse medicamento não está contemplado em nenhum dos Componentes de Medicamentos com financiamento pactuado no SUS, sejam eles: Básico, estratégico ou do Componente Especializado. Dessa forma não há previsão de cobertura assistencial tripartite e não temos mecanismos legais para a sua aquisição.

8) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Não foi encontrada nenhuma recomendação específica quanto ao tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH), nos pacientes usuários SUS.

9) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)
VENVASE 50mg, caixa com 28 cápsulas gelatinosas duras 70mg, caixa com 28 cápsulas gelatinosas duras , 30mg, caixa com 28 cápsulas gelatinosas duras	R\$ 295,95	R\$ 303,00	R\$305,00	R\$ 295,95	R\$ 7.200,00
	PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo				

10) Conclusões



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).

11) Respostas aos Questionamentos

- a) *Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?*

Resposta: Sim.

- b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?*

Resposta: Sim.

- c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*

Resposta: Discriminadas acima.

- d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?*

Resposta: Tem registro na ANVISA, mas não é disponibilizado pelo SUS

- e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*

Resposta: Sim, existe a Ritalina disponibilizada pelo SUS



- f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*
Resposta: Não.
- g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?*
Resposta: Não.



12) Referências

1. <https://dda-deficitdeatencao.com.br/tratamento/venvanse.html>
2. http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1516-36872014000300012&script=sci_abstract&lng=es
3. Sarantopoulos, A. D & Gerrard, L.M. (2003). *Facilitating understanding and management of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Washington (DC): American Psychological Association.
4. Barkley, R. A. (2002). *Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH): guia completo e autorizado para pais, professores e profissionais da saúde*. Porto Alegre: Artmed.
5. Benczik, E. B. P. (2000). *Manual da escala de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: versão para professores*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
6. Benczik, E. B. P. (2002). *Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização diagnóstica e terapêutica (2ª ed.)*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
7. Campbell Daley, K. (2004). Update on attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Opinion in Pediatrics*, 16(2), 217-226.
8. Hue, M.A., Thomas F. Lang, Ph. D., Joan A. McGowan, Ph.D., and Clifford J. Rosen, M.D. for the PaTH Study Investigators*. One Year of Alendronate after One Year of Parathyroid Hormone (1–84) for Osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:555-65.
9. FERNANDES, I. Q. Protocolo clínico para o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em crianças e adolescentes: saberes e práticas dos prescritores. 2018. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.
10. Bula da medicação Venvanse® (dimesilato de lisdexanfetamina) Shire Farmacêutica Brasil Ltda. 12/11/2018