Nota Técnica 101974

Data de conclusão: 24/10/2022 16:06:42

Paciente

Idade: 10 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Lajeado/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Lajeado

Tecnologia 101974

CID: F84.0 - Autismo infantil

Diagnóstico: F84.0

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE METILFENIDATO

Via de administração: VO

Posologia: usar, por via oral, um comprimido de cloridrato de metilfenidato, de liberação prolongada, 18 mg ao dia por tempo indeterminado

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE METILFENIDATO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o manejo de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece alternativas, como os medicamentos antidepressivos tricíclicos (cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina e cloridrato de nortriptilina). Ademais, o fármaco metilfenidato de liberação imediata está disponível no SUS através do Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul ([27](#)).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE METILFENIDATO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE METILFENIDATO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE METILFENIDATO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O metilfenidato age inibindo e modulando a recaptação de neurotransmissores, em especial de dopamina e de noradrenalina, no sistema nervoso central (28–30). Presume-se que a ação do metilfenidato no alívio de sintomas do TDAH esteja associada aos seus efeitos na neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica; contudo, seu mecanismo de ação exato segue incerto (29,31). Há diferentes formulações de metilfenidato, a de liberação imediata e as de liberação prolongada, como a pleiteada pelo autor.

Para o caso em tela solicita-se a formulação de metilfenidato de longa duração. É digno de nota que formulações de liberação prolongada mantém as características inerentes da molécula original, presente no fármaco de liberação imediata (32), ou seja, são bioequivalentes (33). Para transformar um fármaco de liberação imediata, disponível no SUS, em liberação prolongada modifica-se a biodisponibilidade do princípio ativo por meio de variadas tecnologias destinadas a prolongar a ação do fármaco sem que, contudo, perca-se a bioequivalência dos produtos (32). Enquanto medicamentos de liberação imediata podem representar a necessidade de uso de mais de um comprimido ao longo do dia, para que seja mantido nível sérico desejável ao longo do tempo, medicamentos de liberação prolongada fazem com que o fármaco seja liberado aos poucos mantendo a concentração sérica em um determinado nível considerado suficiente para o benefício do efeito terapêutico, por maiores períodos, desobrigando o paciente do uso de mais de um comprimido por dia, por exemplo (34). Sendo assim, a principal diferença entre os dois reside na adesão ao tratamento e conforto posológico, uma vez que apesar de existir menor risco de flutuação das concentrações séricas com o uso da apresentação de liberação prolongada este efeito pode ser alcançado pelo uso apropriado e constante daquela tecnologia de liberação imediata.

Apesar da vantagem da dose única diária, múltiplos ensaios clínicos randomizados (ECR) evidenciaram eficácia semelhante entre as formulações (35–39). Revisão sistemática e metanálise avaliou ECR voltados à análise da diferença de eficácia entre metilfenidato de liberação imediata e de liberação prolongada em pacientes menores de 18 anos de idade (23). Os resultados foram controversos. Enquanto que metanálise de três estudos utilizando a impressão dos pais para informar sintomas de TDAH dos pacientes demonstrou maior alívio associado à formulação liberação prolongada, outros três estudos, usando a impressão de professores para informar sobre sintomas de TDAH dos pacientes, evidenciaram maior alívio associado ao uso de metilfenidato de liberação imediata. Em acréscimo, a formulação de liberação prolongada apresentou maior número de eventos adversos quando comparada à liberação imediata (578 vs. 566). Destacou-se a baixa qualidade dos ensaios disponíveis, bem como a curta duração de seguimento (entre quatro e oito semanas). Publicada no mesmo período, outra revisão sistemática e metanálise buscou comparar as duas formulações (24). Reforçou-se a ausência de superioridade entre formulações. O aumento discreto no número de eventos adversos em pacientes em uso de metilfenidato de liberação prolongada foi

novamente apontado.

O cloridrato de metilfenidato, na forma farmacêutica de cápsulas de liberação controlada, pode ser administrado uma vez ao dia e é comparável à mesma dose total de metilfenidato de liberação imediata administrado duas vezes ao dia. É possível, portanto, comparar o custo do cloridrato de metilfenidato 10 mg, medicamento genérico de liberação imediata, utilizado duas vezes ao dia. O custo anual do cloridrato de metilfenidato de liberação imediata, na dose de 20 mg/dia, é de R\$ 592,80 - três vezes menor do que o cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando o metilfenidato de liberação imediata e controlada adequadas ao contexto brasileiro, nem em busca específica a agências de saúde internacionais, como National Institute for Health Care and Excellence do governo britânico e a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health do governo canadense.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: espera-se eficácia e segurança equivalentes entre a formulação de liberação prolongada (pleiteada em processo) e de liberação imediata (disponível no SUS).

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE METILFENIDATO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar do benefício em termos de conforto posológico, não há evidência científica demonstrando maior eficácia, ou melhor perfil de segurança, da formulação de metilfenidato de liberação prolongada quando comparado ao produto de liberação imediata. Há, portanto, alternativa disponível no SUS para o caso em tela.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

- [1. Augustyn M. Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis. Date Inc Updat Jan 17 2020 Httpswww Uptodate Comcontentsautism-Spectr-Disord--ThebasicAccessed Sept 5 2017. 2020;](#)
- [2. Baxter AJ, Brugha T, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. Psychol Med. 2015;45\(3\):601–13.](#)
- [3. Scahill L, Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2000;9\(3\):541–55.](#)
- [4. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Curr Opin Psychiatry. 2007;20\(4\):386–92.](#)
- [5. Schmidt S, Petermann F. Developmental psychopathology: Attention deficit hyperactivity disorder \(ADHD\). BMC Psychiatry. 2009;9\(1\):58.](#)
- [6. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. J Abnorm Psychol. 2002;111\(2\):279.](#)
- [7. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos](#)

mentais. Artmed Editora; 2014.

8. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *The Lancet*. 2015;385(9983):2190–6.

9. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Normalized functioning in youths with persistent attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 1998;133(4):544–51.

10. Weissman L, Patterson MC. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions.

11. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo. [Internet]. 2014. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf

12. Ministério da Saúde. Linha de Cuidado para Atenção às Pessoas com Transtorno do Espectro do Autismo e suas Famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde. [Internet]. 2015. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_atencao_pessoas_transtorno.pdf

13. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. [Internet]. 2016 mar [citado 4 de abril de 2020]. Report No.: PORTARIA No 324. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/imagens/pdf/2016/abril/01/Portaria-324-de-31-de-mar--o-de-2016.pdf>

14. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2018;32(1):3–29.

15. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5):e634–41.

16. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(9):783–92.

17. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8).

18. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6).

19. Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, Lee LS, Aman MG, McDougale CJ, et al. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(3):395–404.

20. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>

21. Greenfield B, Hechman L. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(1):107–21.

22. ATTENTION-DEFICIT SO, DISORDER H. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007.

23. Jain U, Hechtman L, Quinn D, Turgay A, Yaremko J, Mutch C. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines. *Tor Can CADDRA*. 2006;

24. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J*

[Psychopharmacol \(Oxf\). 2014;28\(3\):179–203.](#)

25. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. \[Internet\]. 2021. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatorio_601_metilfenidato_lisdexanfetamina_TDAH.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatorio_601_metilfenidato_lisdexanfetamina_TDAH.pdf\)](#)

26. [CONITEC. Proposta de Elaboração: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade \[Internet\]. 2019. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete20_Escopo_PCDT_TDAH.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete20_Escopo_PCDT_TDAH.pdf\)](#)

27. [Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul. Protocolo para a Dispensação e uso de metilfenidato \[Internet\]. 2018. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20181249/17154948-protocolo-para-a-dispensacao-e-uso-de-metilfenidato.pdf>](#)

28. [Iversen L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. Br J Pharmacol. 2006;147\(S1\):S82–8.](#)

29. [Engert V, Pruessner JC. Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. Curr Neuropharmacol. 2008;6\(4\):322–8.](#)

30. [Heal DJ, Pierce DM. Methylphenidate and its isomers. CNS Drugs. 2006;20\(9\):713–38.](#)

31. [Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder \(ADHD\). Cochrane Database Syst Rev. 2015;\(11\).](#)

32. [Leppik IE, Hovinga CA. Extended-release antiepileptic drugs: a comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations. Epilepsia. 2013;54\(1\):28–35.](#)

33. [FDA U. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products—general considerations. Cent Drug Eval Res March. 2003;](#)

34. [Pellock JM, Smith MC, Cloyd JC, Uthman B, Wilder B. Extended-release formulations: simplifying strategies in the management of antiepileptic drug therapy. Epilepsy Behav. 2004;5\(3\):301–7.](#)

35. [Rothenberger A, Döpfner M. Observational studies in ADHD: the effects of switching to modified-release methylphenidate preparations on clinical outcomes and adherence. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2011;20\(2\):235.](#)

36. [Döpfner M, Gerber WD, Banaschewski T, Breuer D, Freisleder FJ, Gerber-von Müller G, et al. Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2004;13\(1\):i93–101.](#)

37. [Findling RL, Quinn D, Hatch SJ, Cameron SJ, DeCory HH, McDowell M. Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin® and once-daily Equasym™ XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2006;15\(8\):450–9.](#)

38. [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\(3\):e002312.](#)

39. [Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. BMC Psychiatry. 2013;13\(1\):237.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 7, LAUDO7, Página 1), o caso em tela, com oito anos de idade, possui diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo. Faz uso de metilfenidato, de liberação lenta e controlada, para o tratamento de desatenção e hiperatividade e de aripiprazol para manejo de agressividade. Realizou tratamento prévio com metilfenidato de liberação imediata, interrompido por "efeitos colaterais não tolerados pelo paciente, como irritabilidade extrema e cefaleia, sensação constante de taquicardia e sudorese" e de risperidona, cessado por "efeitos adversos como sonolência excessiva, compulsão alimentar e ganho excessivo de peso", bem como "pouco resultado na rigidez de comportamentos".

O presente parecer técnico versará sobre o uso de metilfenidato no tratamento de Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade, em pessoa vivendo com o Transtorno do Espectro do Autismo e previamente tratada com metilfenidato de liberação imediata.

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma disfunção biológica do desenvolvimento do sistema nervoso central caracterizada por déficits na comunicação e interação social com padrão de comportamentos e interesses restritos e repetitivos. Os sintomas estão presentes em fase bem precoce, mas usualmente se tornam aparentes quando se iniciam as demandas por interação social. A apresentação clínica e o grau de incapacidade são variáveis e podem estar presentes outras condições comórbidas, como epilepsia, retardo mental e transtorno do déficit de atenção (1). A prevalência global é estimada em 7,6:1.000 e é mais comum em meninos (2).

Em paralelo, o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), ou também denominado transtorno hipercinético, é um dos distúrbios psiquiátricos mais frequentemente diagnosticados na infância, de forma que a prevalência estimada de TDAH entre crianças e adolescentes varia entre 3% a 5%, dependendo do sistema de classificação utilizado (3–5). Normalmente, a doença persiste na vida adulta, acometendo cerca de 3,4% da população em geral (6).

Em linhas gerais, o diagnóstico de TDAH baseia-se no reconhecimento de desatenção excessiva, hiperatividade e impulsividade, com evidente prejuízo em funcionamento social ou acadêmico, em crianças menores de 12 anos de idade (7). Em adultos, o TDAH caracteriza-se por sintomas de desatenção, impulsividade, inquietação e disfunção executiva com importante impacto na atividade laboral do paciente. Adultos com TDAH são mais frequentemente desempregados do que a população em geral e, quando empregados, exibem menor produtividade. Ademais, envolvem-se mais frequentemente em acidentes que culminam em maior taxa de mortalidade (8,9).

O tratamento do indivíduo com TEA deve ser altamente individualizado, levando em consideração idade, grau de limitação, comorbidades e necessidades de cada paciente (10–12). O objetivo deve ser maximizar a funcionalidade e aumentar a qualidade de vida. Embora não haja cura, a intervenção precoce e intensiva está associada com melhor prognóstico.

A base do tratamento envolve intervenções comportamentais e educacionais, usualmente orientadas por equipe multiprofissional. As diretrizes para o cuidado da pessoa com TEA do Ministério da Saúde preconizam o Projeto Terapêutico Singular (PTS) como a orientação geral para o manejo desses pacientes (11). O PTS deve envolver profissionais/equipes de referência com trabalho em rede e pluralidade de abordagens e visões, levando em consideração as necessidades individuais e da família, os projetos de vida, o processo de reabilitação psicossocial e a garantia de direitos.

O tratamento medicamentoso limita-se ao controle de sintomas associados, como a irritabilidade, sempre após intervenções comportamentais focais mostrarem-se insuficientes (10,11). Mesmo nesse caso, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

para Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, o uso de medicamento deve ser associado a intervenções psicossociais (13). Naqueles pacientes que necessitarão de tratamento medicamentoso, o PCDT recomenda o uso de risperidona para controle da agressividade. Ganho de peso excessivo, sintomas extrapiramidais ou outros efeitos adversos que tenham impacto relevante na saúde e qualidade de vida dos pacientes ou familiares podem justificar a suspensão da risperidona, contanto representem risco maior do que o benefício atingido pela redução do comportamento agressivo.

Para tratamento de condições associadas, como depressão e ansiedade, generalizam-se dados de pacientes sem diagnóstico de TEA (14). Com relação aos sintomas de ansiedade especificamente, há evidências de alívio com o medicamento risperidona (15). Para tratamento de insônia em pacientes com TEA, sugere-se uso de melatonina (16).

O tratamento medicamentoso para os sintomas de base do TEA (ou seja, déficits em comunicação e interação social, bem como padrões de interesse restritos e repetitivos) segue controverso (14). Revisão Cochrane concluiu que não há evidência para embasar tratamento com antidepressivos (17). Em contrapartida, sugere-se que o fármaco aripiprazol possa atenuar comportamento estereotipado (18) e que o metilfenidato atenuar sintomas atencionais em pacientes com TEA (19).

Segundo protocolos internacionais, juntamente com estratégias não-medicamentosas, o uso de estimulantes, como o metilfenidato (independentemente se de ação imediata ou de longa duração), são recomendados como primeira linha de tratamento para crianças maiores de cinco anos de idade diagnosticadas com TDAH (20–24). Para adultos, há possibilidade de tratamento medicamentoso com estimulantes (anfetaminas, metilfenidato) e não-estimulantes (atomoxetina, bupropiona, antidepressivos tricíclicos e venlafaxina).