

Nota Técnica 109694

Data de conclusão: 13/12/2022 14:29:49

Paciente

Idade: 72 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Morrinhos do Sul/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 Capão da Canoa

Tecnologia 109694-A

CID: F41.2 - Transtorno misto ansioso e depressivo

Diagnóstico: Transtorno misto ansioso e depressivo, Transtorno hiperkinético de conduta.

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: ZOLPIDEM

Via de administração: vo

Posologia: usar, por via oral, zolpidem 5 mg ao dia por tempo indeterminado.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: ZOLPIDEM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: clonazepam, diazepam, além de antidepressivos, como a amitriptilina, e anticonvulsivantes

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ZOLPIDEM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ZOLPIDEM

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ZOLPIDEM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Zolpidem é um medicamento hipnótico não-benzodiazepínico (droga Z), cujo mecanismo de ação depende da interação com receptores GABAérgicos - principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (13). Caracteriza-se pelo rápido início de ação, útil na indução do sono (14). Por esse motivo, é indicado no tratamento de curta duração (menos de 16 semanas) de insônia aguda e crônica. Foram encontradas múltiplas revisões sistemáticas com metanálise comparando a eficácia do zolpidem com placebo em adultos com diagnóstico de insônia (15–19). Por exemplo, publicada em 2017, uma revisão sistemática de dados submetidos ao U.S. Food and Drug Administration avaliou a efetividade de hipnóticos não-benzodiazepínicos (eszopiclona, zaleplon e zolpidem) (20). Foram incluídos exclusivamente ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e paralelos controlados por placebo. Treze estudos, totalizando 4.378 participantes, foram incluídos. As drogas Z reduziram a latência de sono aferida tanto pelo exame polissonografia quanto pelos participantes de forma subjetiva (diferença de média ponderada padronizada de -0,36, intervalo de confiança de 95% de -0,57 a -0,16 e diferença de média ponderada padronizada de -0,33, intervalo de confiança de 95% de -0,62 a -0,04, respectivamente), o que representa uma redução da latência do sono de 22 minutos (-33 a -11 minutos). Concluiu-se que o tamanho de efeito é reduzido e que, provavelmente, não representaria ganho em desfechos clinicamente relevantes, como qualidade de vida.

Para justificar o custo, o zolpidem deveria mostrar-se superior às alternativas disponíveis pelo SUS, como os benzodiazepínicos. Em estudo observacional alemão, questionou-se uma amostra aleatória de 1.350 médicos clínicos e 600 farmacêuticos clínicos acerca de diferenças de efetividade e tolerabilidade de hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos (21). Conforme impressão dos clínicos, não há diferença de efetividade, mas os hipnóticos não-benzodiazepínicos foram mais comumente associados a sintomas de abstinência. Nessa linha, revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados comparou hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos (22). Foram incluídos 24 estudos, somando 3.909 participantes. Após comparações diversas, não foram encontradas diferenças em latência do sono, duração total do sono, qualidade do sono e eventos adversos entre as classes de hipnóticos.

A eficácia comparativa e de longo prazo de hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos no tratamento de insônia é incerta (16). Há, contudo, certeza acerca de eventos adversos decorrentes do uso de hipnóticos por mais de seis meses. Por exemplo, revisão sistemática e meta-análise investigou associação entre hipnóticos não-benzodiazepínicos e fraturas (23). Com base em 14 estudos, que somam 830.877 participantes, concluiu-se que hipnóticos não-benzodiazepínicos associam-se a risco aumentado de fraturas (razão de chances 1,63; IC95% 1,42 a 1,87). Questiona-se, ainda, a possibilidade de dano cognitivo associado ao uso crônico de hipnóticos não-benzodiazepínicos (24,25).

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando o uso de zolpidem no tratamento de insônia no contexto brasileiro. O National Institute for Health and Care Excellence, do governo britânico, recomenda que, devido à falta de evidências convincentes indicando maior eficácia de zolpidem quando comparado aos hipnóticos benzodiazepínicos, o medicamento com o menor custo de compra (levando em consideração a dose diária necessária e o preço do produto por dose) seja prescrito (26).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução da latência do sono em cerca de 20 minutos, com eficácia equivalente às alternativas disponíveis pelo SUS e riscos importantes decorrentes do uso prolongado.

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

Conclusão

Tecnologia: ZOLPIDEM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidências de eficácia embasando o uso em longo prazo, ou por tempo indeterminado, do zolpidem. Ademais, há importantes riscos associados ao uso, em longo prazo, de hipnóticos por pacientes idosos. Cientes dos riscos, caso opte-se pela manutenção do tratamento, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de insônia disponibilizadas pelo SUS. Nessa linha, frisa-se que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Bonnet M, Arand D. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. UpToDate \[Internet\]. 2020 \[citado 1o de fevereiro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3\]\(https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3\)](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)

2. [Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults \[Internet\]. UpToDate. 2020 \[citado 1o de fevereiro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-comorbidities-and-consequences-of-insomnia-in-adults/print?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5\]\(https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-comorbidities-and-consequences-of-insomnia-in-adults/print?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5\)](https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-comorbidities-and-consequences-of-insomnia-in-adults/print?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5)

3. [Thorpy M. International classification of sleep disorders. Em: Sleep disorders medicine. Springer; 2017. p. 475–84.](#)

4. [Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. Arch Intern Med. 2009;169\(5\):447–53.](#)

5. [Ji X, Ivers H, Savard J, LeBlanc M, Morin CM. Residual symptoms after natural remission of insomnia: associations with relapse over 4 years. Sleep. 2019;42\(8\):zsz122.](#)

6. [Winkelman JW, Benca R, Eichler A. Overview of the treatment of insomnia in adults \[Internet\]. UpToDate, Waltham, MA. 2020 \[citado 1o de fevereiro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

7. [David N Neubauer. Pharmacotherapy for insomnia in adults \[Internet\]. UpToDate. 2020 \[citado 1o de fevereiro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\]\(https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\)](https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)

8. [Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13\(2\):307–49.](#)

9. [Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, Chowdhuri S, Brock MS, Spevak C, et al. The](#)

[management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: synopsis of the 2019 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guidelines. *Ann Intern Med.* 2020;172\(5\):325–36.](#)

10. [Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26\(6\):675–700.](#)

11. [Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. *J Psychopharmacol \(Oxf\).* 2019;33\(8\):923–47.](#)

12. [Ree M, Junge M, Cunnington D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in adults. *Sleep Med.* 2017;36:S43–7.](#)

13. [Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. *Psicofármacos-: Consulta Rápida.* Artmed Editora; 2015.](#)

14. [Dang A, Garg A, Rataboli PV. Role of zolpidem in the management of insomnia. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17\(5\):387–97.](#)

15. [Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13\(2\):307–49.](#)

16. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Clinical Evaluation of Interventions for the Management of Insomnia: A Review of Reviews. \[Internet\]. 2020. Disponible en: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/op0527_insomnia_clinical-evaluation-corrected.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/op0527_insomnia_clinical-evaluation-corrected.pdf\)](#)

17. [Brasure M, MacDonald R, Fuchs E, Olson C, Carlyle M, Diem S, et al. Management of Insomnia Disorder. Comparative Effectiveness Review no. 159. \(Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under contract HHS 290-2012-00016-I.\) AHRQ Publication no. 15 \(16\)-EHC027-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; December 2015. *AHRQ Publ.* 2016;\(15\):16.](#)

18. [Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. Manifestations and management of chronic insomnia in adults: Summary. *AHRQ Evid Rep Summ.* 2005;](#)

19. [Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Database Abstr Rev Eff DARE Qual-Assess Rev Internet.* 1999;](#)

20. [Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *Bmj.* 2012;345.](#)

21. [Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *GMS Ger Med Sci.* 2013;11.](#)

22. [Dündar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2004;8\(24\):iii–x.](#)

23. [Treves N, Perlman A, Kolenberg Geron L, Asaly A, Matok I. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults—a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018;47\(2\):201–8.](#)

24. [Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2014;36\(7\):691–700.](#)

25. [Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol.* 2013;9\(2\):163–71.](#)

26. [National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of zaleplon,](#)

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 1, LAUDO4, Página 1), a parte autora, com 70 anos de idade, possui diagnóstico de Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão comórbido ao Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Atualmente, faz uso de trazodona 150 mg ao dia para "alívio de sintomas de ansiedade e preocupação excessivas", de desvenlafaxina 100 mg ao dia para "irritação", de lisdexanfetamina 90 mg ao dia "para concentração" e de zolpidem 5 mg ao dia para "dormir". Foi previamente tratada com fluoxetina, imipramina, sertralina, clonazepam, diazepam, interrompidos por eventos adversos. A insônia é uma das queixas mais frequentemente encontradas em consultório médico (1). As estimativas de prevalência variam de acordo com a definição de insônia utilizada: em pesquisas transversais de pacientes ambulatoriais, entre um terço e dois terços dos adultos referem sintomas de insônia de qualquer gravidade, enquanto que entre 10 e 15% relataram insônia crônica com consequências diurnas (2).

A insônia pode ser classificada em aguda ou de ajustamento, quando tem duração limitada a alguns dias ou poucas semanas (necessariamente menos de três meses), e crônica, quando acontece, pelo menos, três vezes na semana por mais de três meses (3). Enquanto que a insônia aguda normalmente associa-se a episódios de estresse, a insônia crônica usualmente é secundária a outras patologias, como doenças psiquiátricas (como TDM) ou neurológicas (como o AVC) (3).

Para o diagnóstico de insônia, além da dificuldade de iniciar ou de manter o sono, o paciente deve referir prejuízo em suas atividades diárias (1). Por exemplo, fadiga, sonolência diurna, dificuldade de concentração, irritabilidade, perda de motivação, hiperatividade, agressividade ou preocupação excessiva com o sono (1).

A insônia é uma condição persistente e recorrente: estudo observacional incluindo 388 adultos com insônia evidenciou duração de, pelo menos, um ano em 74% deles (4). Dentre aqueles com resolução do episódio de insônia, 50% apresentaram recorrência ao longo de quatro anos de seguimento (5).

O tratamento de insônia se dá por meio da identificação e tratamento da causa de base (6). Por exemplo, o uso de estimulantes, como metilfenidato, pode interferir no sono e, nesse caso, o ajuste de dose ou retirada tende a resolver o quadro de insônia. Para o tratamento de insônia crônica, recomenda-se, como primeira linha, a terapia cognitivo-comportamental. Segue-se o tratamento farmacológico (7). Há quatro categorias de medicamentos disponíveis, conforme seus mecanismos de ação: 1- agonistas do receptor de benzodiazepina (clonazepam, diazepam, mas também eszopiclona, zaleplon e zolpidem), 2- antagonistas duplos do receptor de orexina (por exemplo, o suvorexant), 3- antagonistas do receptor de histamina (como a doxepina em baixa dose), e 4- agonistas do receptor de melatonina (por exemplo, a ramelteona). Apenas os agonistas do receptor de benzodiazepina (em especial o clonazepam e o diazepam) estão disponíveis no SUS. Embora off label, diretrizes internacionais sugerem uso de medicamentos sedativos, como a trazodona e a pregabalina, em baixas doses para o tratamento de insônia (8–12). É digno de nota, ainda, a possibilidade de antidepressivos em baixa dose, como a amitriptilina.

Tecnologia 109694-B

CID: F41.2 - Transtorno misto ansioso e depressivo

Diagnóstico: Transtorno misto ansioso e depressivo e Transtorno hipercinético de conduta

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: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Via de administração: VO

Posologia: lisdexanfetamina 30 mg, 3 cp ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento de TDAH o fármaco metilfenidato está disponível na rede pública gaúcha, através do Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul ([29](#)).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: há um registro de medicamento similar (1063903030016) do laboratório Shire Farmacêutica Brasil Ltda.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O dimesilato de lisdexanfetamina é um pró-fármaco da classe dos psicoestimulantes (entre eles, destaca-se o metilfenidato, fornecido pelo SUS) desenvolvido com a finalidade de oferecer efeitos terapêuticos de longa duração e, com isso, reduzir o risco de abuso da medicação (30). Possui indicação, conforme registro na ANVISA, para tratamento de TDAH e de Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em adultos. Recomenda-se, em registro, posologia de 30 a 70 mg ao dia.

Revisão sistemática avaliou o uso de estimulantes (como a lisdexanfetamina e o metilfenidato) em idosos (31). Foram identificados 14 estudos. Neles, os estimulantes foram utilizados no tratamento de depressão (sete estudos), mas também de declínio cognitivo relacionado à idade (um estudo). Dois relatos de caso deram ênfase aos efeitos adversos de metilfenidato em idosos. Ou seja, não foram localizados estudos acerca da eficácia dos estimulantes no tratamento de TDAH em idosos.

Uma meta-análise em rede, publicada em 2018, avaliou a eficácia e segurança dos medicamentos disponíveis para tratamento de TDAH (32). Foram incluídos 51 ensaios clínicos randomizados e duplo-cego, totalizando 8.131 adultos com diagnóstico de TDAH acerca dos fármacos anfetaminas (incluindo lisdexamfetamina), atomoxetina, bupropiona, clonidina, guanfacina, metilfenidato e modafinil. São considerados adultos menores de 55 anos de idade. Maiores de 55 anos de idade são comumente excluídos de ensaios clínicos dada a dificuldade no diagnóstico diferencial de declínio cognitivo leve. Depois de aproximadamente 12 semanas,

as anfetaminas mostraram-se mais eficazes do que o placebo na redução dos sintomas de TDAH (com diferença ponderada das médias ou SMD de $-0,79$ e intervalo de confiança ou IC95% de $-0,99$ a $-0,58$), porém pior toleradas (com razão de riscos de $3,26$, IC95% de $1,54$ a $6,92$). Com relação ao metilfenidato, alternativa disponível pelo Estado do Rio Grande do Sul, anfetaminas foram responsáveis pela maior redução dos sintomas de TDAH em adultos (SMD $-0,29$, IC95% $-0,54$ a $-0,05$). Em contrapartida, foram mais frequentemente associadas a interrupção do tratamento por eventos adversos. Dentre os eventos adversos, destaca-se perda de apetite e insônia (33). Nessa linha, a NICE recomenda metilfenidato ou lisdexanfetamina como tratamento de primeira linha em adultos, sem apontar restrições de idade (16).

Há restrições quanto à generalização de dados provenientes de usuários adultos no que tange tanto eficácia quanto segurança. Com relação à eficácia, há apenas relatos de casos, em que os usuários, tratados com estimulantes, reportam benefícios modestos em comparação aos obtidos em crianças, adolescentes e adultos (34–37). Sabe-se que todos os estimulantes agregam riscos cardiovasculares (em especial, exacerbação de hipertensão arterial sistêmica e de arritmias) (12). Ademais, podem agravar os sintomas de agitação, irritação e insônia.

O princípio ativo dimesilato de lisdexanfetamina é comercializado exclusivamente pela empresa Shire Farmacêutica Brasil LTDA, que comercializa dois produtos: Venvanse® (novo) e Juneve® (similar). Ambos vendidos na forma farmacêutica de cápsulas.

Acerca do tratamento em adultos e considerando-se que para o desfecho de melhora clínica (avaliado pela escala CGI-I) não houve diferença entre os tratamentos farmacológicos na meta-análises em rede, realizou-se análise de custo-minimização em um horizonte de um ano (27). Lisdexanfetamina, comparada ao metilfenidato de liberação prolongada e imediata, resultou em custos incrementais anuais de R\$ 1.087,70 e R\$ 2.817,80, respectivamente. Ainda, na mesma análise econômica, calculou-se impacto orçamentário de R\$ 144.848.189,95 para incorporação da lisdexanfetamina, em comparação à R\$ 18.921.610,40 para o metilfenidato de liberação imediata. Ainda, segundo parecer da Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do governo canadense, não há evidência suficiente de eficácia para justificar o elevado custo da lisdexanfetamina em comparação ao metilfenidato (41).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado em usuários idosos.

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

Conclusão

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Por ora, não há evidências assegurando a eficácia e a segurança do medicamento pleiteado em usuários maiores de 55 anos de idade. Trata-se, inclusive, de uma prescrição off label - ou seja, não está indicada em registro, justamente porque não foi devidamente avaliada por estudos científicos. Em acréscimo, faz-se necessário ressaltar que a dose em uso pela parte autora excede a dose máxima recomendada em registro, agregando riscos, em especial, cardiovasculares.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
- [1. Scahill L, Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2000;9\(3\):541–55.](#)
 - [2. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Curr Opin Psychiatry. 2007;20\(4\):386–92.](#)
 - [3. Schmidt S, Petermann F. Developmental psychopathology: Attention deficit hyperactivity disorder \(ADHD\). BMC Psychiatry. 2009;9\(1\):58.](#)
 - [4. Oscar Bukstein. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, course, assessment, and diagnosis. Uptodate. 2020.](#)
 - [5. 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.](#)
 - [6. Dobrosavljevic M, Solares C, Cortese S, Andershed H, Larsson H. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in older adults: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2020;118:282–9.](#)
 - [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. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. The lancet. 2013;381\(9868\):752–62.](#)
 - [11. Arai H, Satake S, Kozaki K. Cognitive frailty in geriatrics. Clin Geriatr Med. 2018;34\(4\):667–75.](#)
 - [12. Goodman DW, Mitchell S, Rhodewalt L, Surman CB. Clinical presentation, diagnosis and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder \(ADHD\) in older adults: a review of the evidence and its implications for clinical care. Drugs Aging. 2016;33\(1\):27–36.](#)
 - [13. Pollak J. Distinguishing between adult ADHD and mild cognitive impairment. Curr Psychiatry. 2012;11\(8\):48–50.](#)
 - [14. Jensen PS. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999;56\(12\):1073–86.](#)
 - [15. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001;40\(2\):147–58.](#)
 - [16. 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>](#)
 - [17. Greenfield B, Hechman L. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. Expert Rev Neurother. 2005;5\(1\):107–21.](#)
 - [18. 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.](#)
 - [19. 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;](#)

20. [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.](#)
21. [Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. 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.](#)
22. [Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. Drug Metab Rev. 2009;41\(2\):67–76.](#)
23. [Lotrich FE, Pollock BG. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. J Clin Pharmacol. 2005;45\(10\):1106–22.](#)
24. [Sultana J, Spina E, Trifirò G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11\(6\):883–92.](#)
25. [Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. Biol Psychiatry. 1995;37\(3\):151–60.](#)
26. [Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SL, Hof PR. Changes in the structural complexity of the aged brain. Aging Cell. 2007;6\(3\):275–84.](#)
27. [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: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatorio_601_metilfenidato_lisdexanfetamina_TDAH.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatorio_601_metilfenidato_lisdexanfetamina_TDAH.pdf\)](#)
28. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Proposta de Escopo: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade. \[Internet\]. 2019. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete20_Escopo_PCDT_TDAH.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete20_Escopo_PCDT_TDAH.pdf\)](#)
29. [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>](#)
30. [Ermer JC, Pennick M, Frick G. Lisdexamfetamine dimesylate: prodrug delivery, amphetamine exposure and duration of efficacy. Clin Drug Investig. 2016;36\(5\):341–56.](#)
31. [Sassi KLM, Rocha NP, Colpo GD, John V, Teixeira AL. Amphetamine use in the elderly: a systematic review of the literature. Curr Neuropharmacol. 2020;18\(2\):126–35.](#)
32. [Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2018;5\(9\):727–38.](#)
33. [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.](#)
34. [Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ. Relative lack of cognitive effects of methylphenidate in elderly male volunteers. Psychopharmacology \(Berl\). 2003;168\(4\):455–64.](#)
35. [Lensing MB, Zeiner P, Sandvik L, Opjordsmoen S. Psychopharmacological Treatment of ADHD in Adults Aged 50+ An Empirical Study. J Atten Disord. 2015;19\(5\):380–9.](#)
36. [Durell T, Adler L, Wilens T, Paczkowski M, Schuh K. Atomoxetine treatment for ADHD: younger adults compared with older adults. J Atten Disord. 2010;13\(4\):401–6.](#)
37. [Manor I, Rozen S, Zemishlani Z, Weizman A, Zalsman G. When does it end? Attention-](#)

[deficit/hyperactivity disorder in the middle aged and older populations. Clin Neuropharmacol. 2011;34\(4\):148–54.](#)

38. Elliott J, Johnston A, Husereau D, Kelly SE, Eagles C, Charach A, et al. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *PloS One*. 2020;15(10):e0240584.

39. Najib J, Wimer D, Zeng J, Lam KW, Romanyak N, Paige Morgan E, et al. Review of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2017;9:1179573517728090.

40. Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, Frick G, Yan B, Pliszka S. Randomized, double-blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2017;31(11):999–1014.

41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE [Internet]. 2009. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/compl ete/cdr_complete_Vyvanse-December-18-2009.pdf

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 1, LAUDO4, Página 1), a parte autora, com 70 anos de idade, possui diagnóstico de Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão comórbido ao Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Atualmente, faz uso de trazodona 150 mg ao dia para "alívio de sintomas de ansiedade e preocupação excessivas", de desvenlafaxina 100 mg ao dia para "irritação", de lisdexanfetamina 90 mg ao dia "para concentração" e de zolpidem 5 mg ao dia para "dormir". Foi previamente tratada com fluoxetina, imipramina, sertralina, clonazepam, diazepam, interrompidos por eventos adversos. O TDAH 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 (1–3). Normalmente, a doença persiste na vida adulta, acometendo cerca de 3,4% da população em geral (4,5). Entre idosos, revisão sistemática e metanálise estimou a prevalência de 2,18% (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).

Com o envelhecimento, em função do declínio cumulativo de múltiplos sistemas fisiológicos, tem-se maior vulnerabilidade individual a estressores agudos, impactando dimensões físicas, sociais e cognitivas do idoso (10,11). Entre elas, destaca-se a fragilidade cognitiva. A fragilidade cognitiva do envelhecimento, o declínio cognitivo leve e quadros demenciais caracterizam-se por problemas de atenção, de memória e de funções executivas, comumente alterados no TDAH. Para o diagnóstico diferencial, é essencial que a sintomatologia do TDAH tenha iniciado na infância (12,13).

Distúrbios psicológicos associados são comuns no TDAH, ocorrendo em quase 40% dos

pacientes (14). Os transtornos mentais mais associados ao TDAH compreendem transtorno desafiador de oposição, transtorno de conduta, depressão, ansiedade, tiques, dificuldades de aprendizado e déficits cognitivos (15).

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 (16-21). Para adultos, há possibilidade de tratamento medicamentoso com estimulantes (anfetaminas, metilfenidato) e não-estimulantes (atomoxetina, bupropiona, antidepressivos tricíclicos e venlafaxina) (16,17).

Além das mudanças fisiológicas características do envelhecimento, a presença de múltiplas comorbidades, bem como a polifarmácia, interferem na eficácia e segurança dos medicamentos nessas populações (22,23). Por exemplo, tem-se redução do volume hepático, do fluxo sanguíneo e do clearance renal de creatinina, alterando a metabolização e eliminação dos fármacos (24). Em acréscimo a mudanças na farmacocinética, espera-se alterações farmacodinâmicas decorrentes de mudanças neuronais, características do envelhecimento (25,26). Nessa linha, são escassos os estudos avaliando os efeitos cognitivos e a segurança dos medicamentos para tratamento de TDAH em idosos (12).