

Nota Técnica 25616

Data de conclusão: 26/01/2021 10:12:48

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 25616

CID: F90.0 - Distúrbios da atividade e da atenção

Diagnóstico: F90.0 Distúrbios da atividade e da atenção e F31.6 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual misto.

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: ORAL

Posologia: Lisdexanfetamina 70g 1cp VO/dia.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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? Sim

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 no SUS [\(16\)](#). Para tratamento de THB, conforme consta em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, estão disponíveis inúmeras alternativas [\(12\)](#). Entre elas, carbonato de lítio, ácido valpróico, carbamazepina, clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona [\(12,17\)](#).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Laboratório: SHIRE FARMACÊUTICA BRASIL LTDA.

Marca Comercial: -

Apresentação: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA 30 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 270,93

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

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

O uso de psicoestimulantes, como a lisdexanfetamina, no tratamento de TDAH em pacientes com diagnóstico de THB é tema controverso [\(2,13,18,19\)](#). A preocupação deve-se a inúmeros relatos de casos sugerindo a precipitação de episódios de mania ou psicose induzidos pelos psicoestimulantes [\(18,20–24\)](#). Soma-se a ausência de evidência de alta qualidade garantindo segurança do uso de psicoestimulantes em pacientes com diagnóstico de THB. Nessa linha, Perugi e colaboradores (2017) realizaram revisão sistemática acerca da utilização de psicoestimulantes em pacientes com THB [\(18\)](#). Foram encontrados cinco ensaios clínicos randomizados: três deles envolveram apenas pacientes com THB (um sobre modafinil como adjuvante, um sobre armodafinil como adjuvante e um sobre o uso de lisdexanfetamina em pacientes em episódio depressivo bipolar) e dois estudos englobavam amostras mistas, contendo pacientes com transtorno de humor bipolar e unipolar. Em decorrência das amostras pequenas e heterogêneas, não foi possível realização de meta-análise. Constatou-se que as evidências disponíveis são escassas e de curto prazo.

Mais recentemente, a possibilidade de episódio de mania induzida pelo psicoestimulante foi sistematicamente avaliada em análise de banco de dados do Registro Nacional Sueco [\(14\)](#). Viktorin e colaboradores (2017) pesquisaram prontuários de 2.307 pacientes com diagnóstico de THB. Os pacientes incluídos realizaram tratamento com metilfenidato entre 2006 e 2014, tanto em monoterapia quanto em terapia adjuvante ao estabilizador de humor. Nos seis primeiros meses de uso, o metilfenidato em monoterapia (n=718) aumentou significativamente o risco de episódios mania (HR=6,7, IC95%=2,0-22,4; P=0,002). Em contrapartida, o metilfenidato como terapia adjuvante ao estabilizador de humor (n=1.103), nos primeiros três meses de uso, reduziu (HR=0,6, IC95%=0,4-0,9; P=0,010) e, entre três e seis meses, não impactou no risco de episódios de mania (HR=0,9, IC95%=0,5-1,6; P=0,758).

Em revisão da literatura para a nota técnica, encontramos um ensaio clínico aberto, sem comparador e de curta duração (quatro semanas) [\(25\)](#). Nele, McIntyre e colaboradores (2013) avaliaram a eficácia e tolerabilidade da lisdexanfetamina no manejo de pacientes com diagnóstico de TDAH comórbido ao THB. Foram incluídos 45 adultos com humor estável, que fizeram uso de dose flexível de lisdexanfetamina (entre 30 e 70 mg/dia). Vale constar que pacientes com história de alterações de humor associadas ao uso prévio de psicoestimulantes, como ocorrido com o caso em tela, foram excluídos do estudo. Verificou-se redução estatisticamente significativa dos sintomas de TDAH (P<0,001). Ansiedade (n=6) foi o evento adverso mais frequentemente reportado e mais comumente associado à interrupção do

tratamento (n=1).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

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

Conclusão

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há três principais justificativas para o parecer desfavorável:

1- a prescrição de lisdexanfetamina para alívio dos sintomas de TDAH em pacientes com diagnóstico de THB é controversa. Sua segurança nessa situação é incerta, devido ao risco de mania ou psicose induzida por psicoestimulante, que superaria os potenciais benefícios do fármaco.

2- há alternativas de tratamento para TDAH, em pacientes com THB, disponíveis pelo SUS ([26](#))

3- embora não haja estudos econômicos para a realidade de nosso país, considerando-se que se trata de um fármaco de uso contínuo prescrito a condição clínica altamente prevalente (TDAH acomete 3,4% da população em geral ([27](#))), é razoável supor que o impacto orçamentário do financiamento da lisdexanfetamina, mesmo em decisão isolada, interferiria indiretamente na saúde de toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. Trisha Suppes. Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)

[2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments \(CANMAT\) and International Society for Bipolar Disorders \(ISBD\) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018;20\(2\):97–170.](#)

[3. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)

[4. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry. 2007;64\(5\):543–52.](#)

[5. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011;68\(3\):241–51.](#)

[6. Baldessarini R, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. Acta Psychiatr Scand. 2014;129\(5\):383–92.](#)

[7. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2002;59\(6\):530–7.](#)

[8. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term](#)

- [symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2003;6\(2\):127–37.](#)
9. [Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. J Affect Disord. 2008;108\(1–2\):49–58.](#)
10. [Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. Bipolar Disord. 2008;10\(5\):625–34.](#)
11. [Ferrari AJ, Stockings E, Khoo J, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Bipolar Disord. 2016;18\(5\):440–50.](#)
12. [Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I \[Internet\]. 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>](#)
13. [Kooij J, Bijlenga D, Salerno L, Jaeschke R, Bitter I, Balazs J, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. Eur Psychiatry. 2019;56\(1\):14–34.](#)
14. [Viktorin A, Rydén E, Thase ME, Chang Z, Lundholm C, D’Onofrio BM, et al. The risk of treatment-emergent mania with methylphenidate in bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2017;174\(4\):341–8.](#)
15. [CONITEC. Proposta de Elaboração: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade \[Internet\]. 2019. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete20_Escopo_PCDT_TDAH.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete20_Escopo_PCDT_TDAH.pdf\)](#)
16. [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>](#)
17. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar \[Internet\]. 2015. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf\)](#)
18. [Perugi G, Vannucchi G, Bedani F, Favaretto E. Use of stimulants in bipolar disorder. Curr Psychiatry Rep. 2017;19\(1\):7.](#)
19. [Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, McIntyre RS, Beaulieu S, Schaffer A, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments \(CANMAT\) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. Ann Clin Psychiatry. 2012;24\(1\):23–37.](#)
20. [Kraemer M, Uekermann J, Wiltfang J, Kis B. Methylphenidate-induced psychosis in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: report of 3 new cases and review of the literature. Clin Neuropharmacol. 2010;33\(4\):204–6.](#)
21. [Ross RG. Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry. 2006;163\(7\):1149–52.](#)
22. [Spensley J. Folie a deux with methylphenidate psychosis. J Nerv Ment Dis. 1972;155\(4\):288–90.](#)
23. [Spensley J, Rockwell DA. Psychosis during methylphenidate abuse. N Engl J Med. 1972;286\(16\):880–1.](#)
24. [Young JG. Methylphenidate-induced hallucinosis: case histories and possible mechanisms of action. J Dev Behav Pediatr JDBP. 1981;2\(2\):35–8.](#)
25. [McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, Szpindel I, Bilkey TS, Almagor D, et al. The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters, and attention](#)

[deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I/II disorder. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2013;28\(5\):421–7.](#)

[26. Buoli M, Serati M, Cahn W. Alternative pharmacological strategies for adult ADHD treatment: a systematic review. Expert Rev Neurother. 2016;16\(2\):131–44.](#)

[27. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Br J Psychiatry. 2007;190\(5\):402–9.](#)

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico (Evento 1, INIC1, Página 4), a parte autora possui diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e de Transtorno de Humor Bipolar (THB). Consta em processo (Evento 7, LAUDOPERIC3, Página 1) laudos periciais com afastamento laboral em decorrência da sintomatologia psiquiátrica entre 2004 e 2006. Para manejo de TDAH, fez uso prévio de metilfenidato, mas interrompeu por sensação de agitação e resposta insuficiente. Atualmente, encontra-se em uso de lisdexanfetamina com alívio dos sintomas de TDAH sem efeitos adversos, como agitação.

O THB é uma doença psiquiátrica caracterizada por episódios de mania ou de hipomania e de depressão (1,2). O episódio de mania clássico envolve humor elevado e eufórico, marcado por desinibição e expansividade à despeito de normais sociais. Há aumento de energia com impulsividade e envolvimento em atividades de risco, trazendo importante prejuízo ao paciente. Em contrapartida, os episódios de depressão são qualificados por tristeza e anedonia. Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, o diagnóstico de depressão bipolar consiste na combinação de tristeza e anedonia com, pelo menos, quatro outros sintomas (por exemplo, mudanças no padrão de sono, de apetite, de energia, de atividade psicomotora, de concentração e de pensamento) com duração mínima de duas semanas (3).

A maioria dos pacientes com diagnóstico de THB, como o caso em tela, terá pelo menos um diagnóstico psiquiátrico comórbido. As comorbidades mais comuns são transtorno de uso de substâncias, transtorno de ansiedade, transtorno de personalidade e transtornos de controle do impulso (como TDAH) (4). Em adultos, o TDAH caracteriza-se por desatenção, impulsividade, inquietação, disfunção executiva (por exemplo, capacidade de organizar, priorizar e completar) e de desregulação emocional (como labilidade emocional e irritação) - há, portanto, importante sobreposição de sintomas entre THB e TDAH.

Globalmente, o THB possui prevalência de estimada de 2,4% ao longo da vida - ou seja, trata-se de uma doença relativamente comum (5). No Brasil, encontrou-se prevalência estimada ao longo da vida de 0,9%. Os primeiros sintomas, em geral, aparecem no final da adolescência e início da vida adulta (1). A maioria dos pacientes apresenta-se, inicialmente, em episódio depressivo (6). Normalmente, episódios de mania, hipomania e depressão consomem cerca de metade da vida do paciente diagnosticado com THB (7,8) de forma que, em um terço do tempo, são incapazes de manter atividades laborais (9). Mesmo quando assintomáticos, há redução em qualidade de vida quando comparados à população em geral (10). Dessa forma, o Estudo Global de Carga de Doenças (do inglês, Global Burden of Disease Study) indicou que o THB é responsável por 9,9 milhões de anos perdidos à incapacidade, o que representa a 16ª principal causa de anos perdidos à incapacidade no mundo (11). Estimou-se que, globalmente, o custo anual por pessoa com diagnóstico de THB varia de US \$ 1.904 a US \$ 33.090.

Não consta em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde o tratamento de TDAH em pacientes com diagnóstico de THB [\(12\)](#). Tendo em vista a sobreposição de sintomas de THB e TDAH, diretrizes internacionais frisam a necessidade de manejar primeiramente o THB, adiando o tratamento do TDAH comórbido para depois da estabilização do humor [\(2,13\)](#). Ou seja, tendo em vista a associação causal entre uso de psicoestimulantes e episódios de mania induzida pela medicação, recomenda-se sua prescrição apenas a paciente com humor estabilizado [\(2,14\)](#).