

Nota Técnica 54178

Data de conclusão: 12/11/2021 21:09:28

Paciente

Idade: 15 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santo Ângelo/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 Santo Ângelo

Tecnologia 54178

CID: F84.0 - Autismo infantil

Diagnóstico: Autismo infantil

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: metilfenidato 1 cp 20mg uso contínuo

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? 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 ([20](#)).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: CLORIDRATO DE METILFENIDATO, ATTENZE, TEDEAGA e MEDATO.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE METILFENIDATO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 174,51

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 [\(21–23\)](#). 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 [\(22,24\)](#). 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 avaliação da troca da formulação de metilfenidato de curta para longa duração. É digno de nota que formulações de liberação prolongada mantêm as características inerentes da molécula original, presente no fármaco de liberação imediata [\(25\)](#). Ou seja, são bioequivalentes. Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando possuem a mesma biodisponibilidade [\(26\)](#). Para transformar um fármaco de liberação imediata 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 [\(25\)](#). Enquanto que 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 [\(27\)](#). 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 [\(28–32\)](#). Revisão sistemática e metanálise avaliou ECR voltados à análise da diferença de eficácia entre metilfenidato de curta e de longa duração 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 de longa duração, 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 ação curta. Em acréscimo, a formulação de longa duração apresentou maior número de eventos adversos quando comparada à curta duração (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 formulações de curta e longa duração do metilfenidato [\(24\)](#). Reforçou-se a ausência de superioridade entre formulações. O aumento discreto no número de eventos

adversos em pacientes em uso de metilfenidato de longa duração foi novamente apontado.

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.

Há evidências científicas? Sim

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

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

[7. 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.](#)

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

[9. Jensen PS. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999;56\(12\):1073–86.](#)

[10. 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.](#)

[11. 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>

12. Greenfield B, Hechtman L. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(1):107–21.
13. 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.
14. 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;
15. 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.
16. 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.
17. David Brent, Mary V Solanto, Oscar Bukstein. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Uptodate*.
18. 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
19. 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
20. 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>
21. Iversen L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. *Br J Pharmacol*. 2006;147(S1):S82–8.
22. Engert V, Pruessner JC. Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2008;6(4):322–8.
23. Heal DJ, Pierce DM. Methylphenidate and its isomers. *CNS Drugs*. 2006;20(9):713–38.
24. 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).
25. 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.
26. FDA U. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products—general considerations. *Cent Drug Eval Res March*. 2003;
27. 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.
28. 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.
29. 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\(1\):93–101.](#)

30. 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.](#)

31. 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.](#)

32. 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 2, PROCJUDIC2 26), a parte autora, com 12 anos de idade, possui diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo e de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Fez uso prévio de metilfenidato de liberação imediata, em dose otimizada, com resposta parcial. Pleiteia a mudança para metilfenidato de liberação prolongada.

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 [\(4,5\)](#).

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 [\(6\)](#). 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 [\(7,8\)](#).

Distúrbios psicológicos associados são comuns no TDAH, ocorrendo em quase 40% dos pacientes [\(9\)](#). Os transtornos mentais mais associados ao TDAH compreendem transtorno desafiador de oposição, transtorno de conduta, depressão, ansiedade, tiques, dificuldades de aprendizado e déficits cognitivos [\(10\)](#).

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 [\(11–16\)](#). Para adultos, há possibilidade de tratamento medicamentoso com estimulantes (anfetaminas, metilfenidato) e não-estimulantes (bupropiona, antidepressivos tricíclicos e venlafaxina) [\(11,17\)](#).