

Nota Técnica 95844

Data de conclusão: 16/09/2022 17:15:00

Paciente

Idade: 15 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Taquari/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 95844-A

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: ARIPIPRAZOL

Via de administração: VO

Posologia: Aripiprazol 10 mg, dar 1/2 cp via oral de manhã e 1 cp via oral à noite.

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: ARIPIPAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: risperidona, conforme PCDT [\(6\)](#).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ARIPIPAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ARIPIPAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ARIPIPAZOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O aripiprazol é um antagonista parcial dos receptores dopaminérgicos e, dependendo da concentração plasmática, age ou como agonista ou como antagonista serotoninérgico [\(13,14\)](#). O aripiprazol, bem como a risperidona, é um medicamento da classe dos antipsicóticos atípicos, que possuem menor afinidade por receptores dopaminérgicos e interagem com outros receptores, como serotoninérgicos e noradrenérgicos, quando comparados com os antipsicóticos típicos. Apesar de apresentarem menos efeitos adversos extrapiramidais, eles estão associados a efeitos adversos cardiometabólicos, como ganho de peso [\(15\)](#).

Sabe-se que o aripiprazol é eficaz no manejo de agressividade em pacientes com TEA por meio de três ensaios clínicos randomizados (ECR) [\(16,17\)](#). Publicado em 2009, ECR, duplo-cego e controlado por placebo randomizou 218 jovens, entre 6 e 17 anos, em quatro grupos: aripiprazol em três doses (5, 10 e 15 mg/dia) e placebo. Todos os pacientes em uso de aripiprazol apresentaram melhora da agressividade (avaliada por meio de escalas preenchidas pelo profissional de saúde assistente e pelos familiares) e, em paralelo, ganho de peso. De fato, muitos descontinuaram o tratamento em função disso: 9,5% dos pacientes utilizando 5 mg/dia; 13,6%, 10 mg/dia; e 7,4%, 15 mg/d. Outro ECR, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, randomizou 98 pacientes, de 6 a 17 anos, em dois grupos: aripiprazol (n=47) e placebo (n=51) [\(17\)](#). Os resultados foram semelhantes ao estudo anterior: na oitava semana de seguimento, os pacientes em uso de aripiprazol aparentavam alívio da agressividade. Durante o estudo, pacientes tratados com aripiprazol apresentaram efeitos adversos (91,5% vs. 72,0%) e descontinuaram o tratamento mais frequentemente do que o grupo controle (10,6% vs. 5,9%). Além disso, o aripiprazol foi responsável por importante aumento de peso médio (2,0 Kg vs. 0,8 Kg; $P=0,005$) e de IMC (28,9% vs. 6,1%; $P<0,01$). Um terceiro ECR, duplo cego, controlado por placebo, publicado em 2017, randomizou 92 jovens, de 6 a 17 anos, em dois grupos: aripiprazol (n=47) e placebo (n=45) [\(18\)](#). Mais uma vez, o aripiprazol mostrou-se eficaz quando comparado ao placebo. Contudo, pacientes tratados com aripiprazol relataram mais frequentemente aumento de apetite (4,3% vs. 2,2%), ganho de mais de 7% do peso (27,7% vs. 6,7%) e elevação do IMC da linha de base para a oitava semana (0,40 vs. 0,03 kg/m²; $P=0,035$). Aripiprazol também foi responsável por taxas elevadas de colesterol total maior que 200 mg/dL (17% vs. 9,1%). Dessa forma, observa-se que o aripiprazol, quando comparado ao placebo, é eficaz no tratamento da agressividade associada ao TEA, porém às custas de efeitos adversos cardiometabólicos.

A eficácia, tolerabilidade e segurança do aripiprazol em comparação com a risperidona (medicamento disponível no SUS) foi avaliada em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico, chamado BAART [\(19\)](#). Oitenta crianças e adolescentes, entre 6 e 17 anos de idade, foram inicialmente tratadas com placebo. Após duas semanas, 16 participantes, que responderam ao uso de placebo, foram excluídos do estudo. O restante foi randomizado para risperidona (n=30) ou aripiprazol (n=31). Ambos grupos responderam ao tratamento e, por vezes, a risperidona mostrou-se superior ao aripiprazol no alívio da agressividade, medida pelo instrumento Aberrant Behavior Checklist - Irritability subscale. Ao final do seguimento, pacientes em uso de risperidona haviam reportado mais frequentemente efeitos adversos (77,0% vs. 61,0%). Quatro pacientes recebendo aripiprazol descontinuaram o tratamento em função dos efeitos adversos - especificamente, enurese noturna, ganho de peso, dor no

estômago e tremores -, enquanto dois pacientes em uso de risperidona cessaram medicação em decorrência de um único efeito adverso - o ganho de peso. Uma porcentagem maior de pacientes em uso de risperidona aumentaram mais de 7% sua massa corpórea quando comparado a aripiprazol (70% vs. 26%).

Esses resultados não foram confirmados por estudos posteriores. Um segundo estudo comparou alívio de sintomas de agressividade de pacientes diagnosticados com TEA, que foram manejados com aripiprazol (n=40), risperidona (n=42) ou olanzapina (n=20) (20). Todas as alternativas provaram-se eficazes. Contudo, a frequência de aumento importante de peso diferiu entre os grupos ($P=0,01$): 55% dos pacientes tratados com olanzapina, 37,5% dos pacientes manejados com aripiprazol e 19,0% dos pacientes que fizeram uso de risperidona aumentaram de peso. Além disso, uma revisão sistemática que buscou avaliar segurança e tolerabilidade das alternativas medicamentosas para o manejo de agressividade em pacientes diagnosticados com TEA também não evidenciou diferenças entre os dois medicamentos (21). Um total de 54 ECR e estudos observacionais, com e sem grupo comparativo, foram incluídos. Dentre eles, 51 avaliou antipsicóticos atípicos (predominantemente aripiprazol e risperidona), dois estudaram um antipsicótico típico (haloperidol) e um examinou 14 antipsicóticos. Apenas quatro ECR foram considerados com baixo risco de viés. Oito ECR foram incluídos na metanálise. Ganho de peso foi um efeito adverso frequente e importante causa de interrupção do tratamento independentemente do antipsicótico utilizado, risperidona ou aripiprazol.

Outra revisão sistemática, com objetivos similares, comparou risperidona, aripiprazol, lurasidona e placebo no tratamento de agressividade em jovens diagnosticados com TEA (22). Oito ECR foram incluídos na metanálise, totalizando 878 pacientes. Risperidona e aripiprazol apresentaram eficácia similar, bem como perfil de segurança equivalentes, sem diferença estatisticamente significativa em ganho de peso.

O aripiprazol é comercializado por diferentes empresas no Brasil. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto de 2022 e na posologia prescrita elaborou-se a tabela acima para um ano de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando aripiprazol e risperidona em pacientes com TEA 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: alívio da agressividade. Se comparado a outros antipsicóticos, como a risperidona (alternativa disponível pelo SUS), espera-se eficácia equivalente.

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

Conclusão

Tecnologia: ARIPIPAZOL

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer favorável para o medicamento aripiprazol, em sua forma de menor custo disponível, pela existência de evidências de elevada qualidade metodológica indicando sua superioridade quando comparado ao placebo no manejo de agressividade, da irritação, das estereotipias e da hiperatividade em pacientes com diagnóstico de TEA (3). Ademais, o caso em tela esgotou as alternativas disponíveis pelo SUS (risperidona),

apresentando reações adversas e baixa resposta terapêutica.

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;](https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder--terminology-epidemiology-and-pathogenesis)

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. [Weissman L, Patterson MC. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions.](#)

4. [Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo. \[Internet\]. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf](#)

5. [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://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_atencao_pessoas_transtorno.pdf](#)

6. [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/images/pdf/2016/abril/01/Portaria-324-de-31-de-mar--o-de-2016.pdf](#)

7. [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.](#)

8. [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.](#)

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

10. [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;\(8\).](#)

11. [Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders \(ASD\). Cochrane Database Syst Rev. 2016;\(6\).](#)

12. [Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, Lee LS, Aman MG, McDougle 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.](#)

13. [Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. Neurotherapeutics. 2010;7\(3\):258–63.](#)

14. [Schatzberg AF, DeBattista C. Manual de psicofarmacología clínica. Artmed Editora; 2016.](#)

15. [Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. New England journal of Medicine. 2005;353\(12\):1209–23.](#)

16. [Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48\(11\):1110–9.](#)

17. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124(6):1533–40.
18. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorder in Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017;48(5):796–806.
19. DeVane CL, Charles JM, Abramson RK, Williams JE, Carpenter LA, Raven S, et al. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2019;39(6):626–35.
20. Hesapcioglu ST, Ceylan MF, Kasak M, Sen CP. Olanzapine, risperidone, and aripiprazole use in children and adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2020;72:101520.
21. Alfageh BH, Wang Z, Mongkhon P, Besag FM, Alhawassi TM, Brauer R, et al. Safety and Tolerability of Antipsychotic Medication in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Drugs*. 2019;1–15.
22. Fallah MS, Shaikh MR, Neupane B, Rusiecki D, Bennett TA, Beyene J. Atypical antipsychotics for irritability in pediatric autism: A systematic review and network meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(3):168–80.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente com diagnóstico de transtorno do espectro autista (TEA) moderado e transtorno de déficit de atenção. Pleiteia uso de aripiprazol. Conforme laudo médico, realizou tentativa de tratamento com risperidona por doze meses, com piora da agitação e da agressão e ganho de peso. Vem utilizando aripiprazol com melhora dos sintomas de agressividade e da comunicação verbal. Pleiteia o fornecimento jurisdicional de aripiprazol. 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).

O tratamento do indivíduo com TEA deve ser altamente individualizado, levando em consideração idade, grau de limitação, comorbidades e necessidades de cada paciente (3–5). 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 (4). 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 (3,4). 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 (6). 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 que 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 (7). Com relação aos sintomas de ansiedade especificamente, há evidências de alívio com o medicamento risperidona (8). Para tratamento de insônia em pacientes com TEA, sugere-se uso de melatonina (9).

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 (7). Revisão Cochrane concluiu que não há evidência para embasar tratamento com antidepressivos (10). Em contrapartida, sugere-se que o fármaco aripiprazol possa atenuar comportamento estereotipado (11) e que o metilfenidato atenuar sintomas atencionais em pacientes com TEA (12).

Tecnologia 95844-B

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

Diagnóstico: Distúrbios da atividade e da atenção

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: cloridrato de metilfenidato de liberação prolongada 18mg 1cp 1x ao dia.

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) (14).

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 (16,17). 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 (18,19). 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. Apesar da vantagem da dose única diária, múltiplos ECR evidenciaram eficácia semelhante entre as formulações (20–25). 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.

Estudo observacional foi realizado avaliando respostas em termos de aderência, efetividade e tolerabilidade em pacientes que realizaram a troca de formulação de metilfenidato de liberação convencional para liberação prolongada, incluindo 70 pacientes adultos que utilizaram a formulação convencional por 3 meses e após realizaram troca para a formulação de liberação prolongada. Houve aumento importante em termos de resposta terapêutica (28.6% vs. 91.4%) após a troca de formulação, sem aumento de eventos adversos (26).

Após consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto de 2022, foi elaborada a tabela acima considerando o custo para um ano de tratamento.

Análise de custo-efetividade realizada por van der Schans et al, em 2015, avaliou a custo-efetividade da troca de tratamento (metilfenidato de liberação convencional para o de liberação prolongada) em pacientes apresentando resposta insatisfatória, por dificuldade de adesão. O modelo considerou uma coorte hipotética iniciando aos 8 anos de idade e acompanhada até a idade adulta, e incluiu na análise custos indiretos, como absenteísmo e redução da eficiência no trabalho dos cuidadores. Ainda, como principal medida de efetividade, o modelo assumiu que, ao mudar de liberação imediata para liberação lenta, 83,6% dos pacientes se tornaria um respondedor ideal. Considerando então todas essas premissas, a troca de apresentação acarretaria em uma economia de €4200 a €5400 por paciente naquele sistema (27).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora dos sintomas do TDAH, em relação ao uso da medicação de liberação convencional, de magnitude incerta.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE METILFENIDATO

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer favorável para o medicamento de liberação prolongada, tendo em vista que o paciente esgotou as alternativas fornecidas pelo SUS e realizou tentativa com metilfenidato de liberação convencional; ainda, a troca para metilfenidato de liberação prolongada em pacientes que não responderam satisfatoriamente ao metilfenidato de liberação convencional parece ser uma estratégia custo-efetiva em contexto internacional.

Apesar de não termos encontrado estudos avaliando custo-efetividade em contexto brasileiro recentemente, desde o surgimento de medicamentos genéricos para o metilfenidato de liberação prolongada, em abril/2022, houve importante redução de preço no medicamento.

Por isso, somos favoráveis ao fornecimento deste medicamento, porém sugerimos que após quatro semanas do início do tratamento, deve-se realizar avaliação da resposta e caso não seja alcançada a resposta clínica esperada, o medicamento deve ser descontinuado.

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. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.

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

6. 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.

7. 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>

8. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(2):26S-49S.

9. 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.

10. 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;

11. 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.

12. 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.
13. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry*. 2019;24(3):390–408.
14. 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: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220804_Relatorio_733_PCDT_TDAH.pdf
15. Ministério da Saúde. Portaria conjunta Nº 14, de 29 de JULHO de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-14-pcdt-transtorno-do-deficite-de-atencao-com-hiperatividade.pdf>
16. Heal DJ, Pierce DM. Methylphenidate and its isomers. *CNS Drugs*. 2006;20(9):713–38.
17. Iversen L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. *Br J Pharmacol*. 2006;147(S1):S82–8.
18. Engert V, Pruessner JC. Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(4):322–8.
19. 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).
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Döpfner 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.
25. Freriks RD, Mierau JO, van der Schans J, Groenman AP, Hoekstra PJ, Postma MJ, et al. Cost-Effectiveness of Treatments in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Continuous-Time Markov Modeling Approach. *MDM Policy Pract*. 2019;4(2):2381468319867629.
26. Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Castells X, et al. Effect of switching drug formulations from immediate-release to extended-release OROS methylphenidate : a chart review of Spanish adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2008;22(7):603-611. doi:10.2165/00023210-200822070-00005
27. van der Schans J, Kotsopoulos N, Hoekstra PJ, Hak E, Postma MJ. Cost-effectiveness of extended-release methylphenidate in children and adolescents with attention-

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente com diagnóstico de transtorno do espectro autista (TEA) moderado e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Conforme laudo médico, realizou tentativa de tratamento com risperidona por doze meses, com piora da agitação e da agressão e ganho de peso; teve piora da ansiedade também com o uso de metilfenidato convencional. Nesse contexto, pleiteia o uso de metilfenidato de liberação prolongada.

Em primeiro, cabe observar que trata-se de medicamento designado pela sua marca comercial, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, será tratado neste documento como metilfenidato de liberação prolongada.

ENUNCIADO Nº 12 A inefetividade do tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde – SUS, no caso concreto, deve ser demonstrada por relatório médico que a indique e descreva as normas éticas, sanitárias, farmacológicas (princípio ativo segundo a Denominação Comum Brasileira) e que estabeleça o diagnóstico da doença (Classificação Internacional de Poder Judiciário Conselho Nacional de Justiça 4 Doenças), indicando o tratamento eficaz, periodicidade, medicamentos, doses e fazendo referência ainda sobre a situação do registro ou uso autorizado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, fundamentando a necessidade do tratamento com base em medicina de evidências (STJ – Recurso Especial Resp. nº 1.657.156, Relatoria do Ministro Benedito Gonçalves - 1ª Seção Cível - julgamento repetitivo dia 25.04.2018 - Tema 106). (Redação dada pela III Jornada de Direito da Saúde – 18.03.2019); ENUNCIADO Nº15 As prescrições médicas devem consignar o tratamento necessário ou o medicamento indicado, contendo a sua Denominação Comum Brasileira – DCB ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional – DCI, o seu princípio ativo, seguido, quando pertinente, do nome de referência da substância, posologia, modo de administração e período de tempo do tratamento e, em caso de prescrição diversa daquela expressamente informada por seu fabricante a justificativa técnica. ENUNCIADO Nº 67 As informações constantes do receituário médico, para propositura de ação judicial, devem ser claras e adequadas ao entendimento do paciente, em letra legível, discriminando a enfermidade pelo nome e não somente por seu código na Classificação Internacional de Doenças – CID, assim como a terapêutica e a denominação genérica do medicamento prescrito.

O presente parecer técnico versará sobre a utilização de metilfenidato de liberação prolongada no tratamento do TDAH.

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). 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 (4). Distúrbios psicológicos associados são comuns no TDAH, ocorrendo em quase 40% dos pacientes (5). As psicopatologias mais associadas ao TDAH compreendem transtorno desafiador de oposição, transtorno de conduta, depressão, ansiedade, tiques,

dificuldades de aprendizado e déficits cognitivos (6).

Segundo protocolos internacionais, juntamente com estratégias não-medicamentosas, o uso de estimulantes, como o metilfenidato (independentemente se ação imediata ou de longa duração), são recomendados como primeira linha de tratamento para crianças maiores de cinco anos de idade diagnosticadas com TDAH (7–13).