



**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
PARECER TÉCNICO**

DEMANDA LISDEXANFETAMINA / NARCOLEPSIA E CATAPLEXIA

PROCESSO: 0700019-61.2020.8.07.9000

1. PACIENTE:

1.1. Nome: M.Z.O.B.S.

1.2. Resumo da história clínica: Consoante relatório médico anexado aos autos do processo, assinado pelo Dr. Weudes Barbosa Lima (CRM-DF 25761), a paciente M.Z.O.B.S., sexo feminino, 46 anos, é portadora de narcolepsia (CID 10: G47.4). Relata houve tentativa prévia de tratamento com metilfenidato e modafinila, sem sucesso; mas não indica qual posologia dessas medicações foi utilizada, nem o tempo em que foram tentadas como tratamento. Indica o medicamento Venvanse (Lisdexanfetamina), 50mg, via oral, por prazo indeterminado.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

2.1. Tipo da Tecnologia: Medicamento

2.2. Princípio Ativo: Dimesilato de Lisdexanfetamina

2.3. Registro na ANVISA?

	Nome Comercial	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	JUNEVE	dimesilato de lisdexanfetamina	169790022	25351.307237/2019-88	SHIRE FARMACÊUTICA BRASIL LTDA. - 07.898.671/0001-60	Válido	08/2029
<input type="checkbox"/>	VENVANSE	dimesilato de lisdexanfetamina	169790004	25351.306030/2009-21	SHIRE FARMACÊUTICA BRASIL LTDA. - 07.898.671/0001-60	Válido	07/2025

2.4.O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS? Não.

2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS: Metilfenidato 10mg.

2.6. Existe genérico ou similar: Sim.

2.7. CUSTO DA TECNOLOGIA (DF):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço de fábrica	PMVG*
Dimesilato de Lisdexanfetamina	Shire Brasil	Venvanse	50mg cápsula dura frasco com 28	R\$323,88	R\$258,81

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

Custo anual do tratamento, com base no PMVG: R\$3.105,72

2.8. Fonte de custo da tecnologia: CMED (atualizada em 16/04/2020)

2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

2.9.1. Sobre a enfermidade abordada.

A narcolepsia foi originalmente descrita no final do século XIX pelo médico francês Jean-Baptiste-Edouard Gélinau, que relatou um caso de um comerciante de vinho que sofria de sonolência excessiva. É uma doença caracterizada pela instabilidade das transições sono-vigília. Clinicamente, ela se manifesta com excesso de sonolência diurna que pode ser pessoal e socialmente debilitante. A cataplexia, paralisia do sono, e alucinações hipnagógicas ou hipnopômpicas também podem estar presentes, mas não são necessárias para o diagnóstico. De fato, uma minoria de pacientes com narcolepsia tem todos esses sintomas.

A narcolepsia é dividida em tipo 1 (com cataplexia) e tipo 2 (sem cataplexia). A sonolência tende a ser pior com a inatividade, e o sono geralmente pode ser irresistível. Os ataques podem ocorrer repentinamente e podem ser breves o suficiente para se manifestar como um lapso na consciência. O movimento ocular rápido que ocorre no sono REM, estágio no qual surgem os sonhos, tem latência curta (aparece mais cedo no sono do que o normal). Mesmo nos cochilos muitas vezes os pacientes sonham. O sono tende a ser extremamente fragmentado e com muitos despertares durante a noite. Esse padrão de sono reflete a instabilidade inerente das transições sono-vigília na narcolepsia. Apesar disso, durante um período de 24 horas, adultos com narcolepsia tem uma quantidade total normal de sono.

A cataplexia corresponde a uma fraqueza muscular transitória desencadeada pela emoção – é uma característica específica de narcolepsia tipo 1. Começa frequentemente nos músculos do pescoço e pode se manifestar com afrouxamento da mandíbula ou breve queda da cabeça. Contudo, episódios podem ser mais dramáticos e, se os músculos do tronco e dos membros são afetados, podem resultar em quedas ao solo.

Paralisia do sono e alucinações são outras características da narcolepsia que refletem essa dissociação do sono REM. A paralisia do sono ocorre mais comumente ao acordar, mas às vezes logo antes do início do sono. Na maioria dos casos, isso se manifesta por incapacidade de mover os membros ou falar, durando alguns segundos ou, em casos raros, pouco minutos. A paralisia do sono pode estar associada a uma sensação de medo ou asfixia, especialmente quando ocorre pela primeira vez. Alucinações hipnopômpicas (que ocorrem na transição sono/vigília) são mais comuns que as hipnagógicas (alucinações experimentadas antes de adormecer). As alucinações são frequentemente vivas e geralmente visuais, embora outros tipos de alucinações sejam possíveis.

Ao contrário daquelas que ocorrem em transtornos psicóticos, as alucinações tendem a estar associadas à preservação da percepção de que elas não são reais. Tanto a paralisia do sono quanto as alucinações são sintomas inespecíficos, relativamente comuns na população em geral.

O ganho de peso é comum, principalmente após o início dos sintomas, especialmente em crianças. Como resultado, a obesidade é uma comorbidade frequente. A apneia obstrutiva do sono pode estar associada a pacientes com narcolepsia e há necessidade de uma triagem para avaliação respiratória dos distúrbios do sono.

2.9.2. Sobre o tratamento habitual da doença.

Existem várias intervenções não farmacológicas que podem beneficiar o paciente com narcolepsia. Alguns pacientes podem achar que cochilar regularmente é suficiente, mas a maioria exige medicamentos que reduzam a sonolência e a cataplexia.

Um ou dois cochilos de 20 minutos oportunamente melhoram a sonolência, embora alguns pacientes se beneficiem apenas de longos cochilos. Especificamente, uma soneca curta, em torno de 13h ou 14h, geralmente é útil, pois pode melhorar o estado de alerta por uma a três horas, reduzindo a necessidade de estimulantes à tarde.

Pacientes com narcolepsia enfrentam vários problemas psicossociais e relacionados ao trabalho, representando desafios ao longo de suas vidas. Como resultado, eles podem ter dificuldade em atender às necessidades econômicas e responsabilidades sociais. Eles também têm o ônus adicional de lidar com percepções errôneas sobre as causas e a natureza involuntária de seus sintomas. Equívocos comuns, mesmo entre os profissionais de saúde, são que ataques do sono e cataplexia (paralisia muscular provocada emocionalmente, resultando em colapso parcial ou completo) podem ser consideradas como manifestações de baixa motivação, negação ou evasão. Assim, os pacientes geralmente se beneficiam de participação em grupos de apoio com foco em habilidades de enfrentamento e identificação de recursos que auxiliem em questões administrativas e médicas.

Em relação à terapia farmacológica, para pacientes com sonolência grave, é preconizado pela maioria das evidências científicas um teste inicial com modafinila, em vez de metilfenidato ou anfetamina. A base desta abordagem é que a modafinila tenha sido estudada em pacientes com narcolepsia por meio de estudos controlados, randomizados, com placebo e parece produzir menos efeitos adversos que estimulantes tradicionais.

O modafinil (ou modafinila) tornou-se uma terapia farmacológica de primeira linha porque fornece bom controle da sonolência, geralmente é bem tolerado e o uso ilícito é raro. O mecanismo de ação do modafinil não é bem conhecido, mas provavelmente aumenta a sinalização dopaminérgica central ao bloquear a recaptação de dopamina de maneira distinta das anfetaminas.

A evidência de suporte ao uso de modafinil na narcolepsia inclui um estudo no qual 283 pacientes com narcolepsia foram aleatoriamente designados para receber 200 mg/dia ou 400 mg/dia de modafinil, ou placebo. Após nove semanas, os pacientes tratados com modafinil em qualquer dose tiveram melhorias significativas em seu teste de manutenção da vigília e na escala de sonolência de Epworth (uma escala utilizada para medir grau de sonolência), sem evidência de tolerância ao medicamento (tolerância é o termo usado para os pacientes que precisam com o tempo doses maiores da medicação para atingir os mesmos benefícios). Os efeitos colaterais são incomuns, mas incluem dor de cabeça, náusea, boca seca, anorexia e diarreia. O modafinil pode ter menos efeitos simpatomiméticos (como palpitações, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial) do que as anfetaminas e é frequentemente uma boa escolha para pacientes idosos. Ainda assim, o modafinil pode aumentar a pressão sanguínea (especialmente em altas doses) e deve ser usado com cautela em pessoas com histórico de arritmias ou doenças cardíacas.

O Metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central e é uma medicação potente que promove a vigília. Embora eficaz, seus efeitos colaterais simpatomiméticos podem ser problemáticos. Já as anfetaminas (como o dimesilato de lisdexanfetamina), assim como o metilfenidato, são potentes estimulantes do sistema nervoso central. As

anfetaminas podem ser as drogas mais potentes para promover a vigília, embora o risco de tolerância e dependência nos pacientes seja mais alto, requerendo doses relativamente altas. Dextroanfetamina, dextroanfetamina e lisdexamfetamina estão entre as mais prescritas. Elas são consideradas agentes de segunda linha porque seus efeitos colaterais simpatomiméticos podem ser intensos e problemáticos. Esses medicamentos também podem reduzir a cataplexia, hipnagogia, alucinações e paralisia do sono.

Cerca de 30% das pessoas com narcolepsia têm cataplexia substancial para justificar um tratamento específico para esse transtorno. Embora alucinações hipnagógicas e paralisia do sono geralmente não requeiram tratamento farmacológico, esses sintomas geralmente são melhorados por medicamentos que suprimem a cataplexia. Os antidepressivos que inibem seletivamente a recaptção de noradrenalina ou serotonina incluem a venlafaxina, atomoxetina e fluoxetina. A experiência clínica sugere que eles podem substancialmente reduzir a cataplexia com relativamente poucos efeitos colaterais, embora não existam dados de ensaios clínicos. Por muitos anos, a cataplexia foi tratada com antidepressivos tricíclicos, como protriptilina ou clomipramina que diminui a recaptção de neurotransmissores aminérgicos. Essas drogas são muito eficazes, mas muitos pacientes são incomodados por efeitos colaterais que tendem a ser maiores que as medicações acima mencionadas. A retirada abrupta de qualquer um desses antidepressivos pode desencadear um status cataplecticus: cataplexia grave de recuperação lenta que pode durar várias horas.

O oxibato de sódio, o sal de sódio do gama hidroxibutirato (GHB), é um metabolito do ácido gama amino butírico (GABA). Pode atuar através dos receptores GABA-B, mas seu mecanismo de ação preciso em pacientes com narcolepsia é desconhecido. Ele reduz acentuadamente a cataplexia e, portanto, é uma boa opção para pacientes com cataplexia grave. A redução da cataplexia se desenvolve ao longo de várias semanas de tratamento e as doses devem ser ajustadas lentamente. Infelizmente, esse medicamento não é comercializado no Brasil.

2.9.3. Sobre a medicação ou insumo ou procedimento em questão.

A Lisdexanfetamina (Venvanse®) é indicada, em bula, para o tratamento de TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade). Não há menção em bula ou em trabalhos científicos de qualidade de que seja indicação de primeira linha para tratamento de narcolepsia com cataplexia.

Formalmente, não há contraindicação como opção terapêutica para uso “*off label*” (sem indicação pelo laboratório fabricante do remédio), se não houver resposta ao uso prévio de modafinila ou metilfenidato; entretanto, as evidências científicas de sua eficácia são escassas para tratamento de narcolepsia e cataplexia. Ainda, apresenta perfil de efeitos colaterais mais desfavorável, se comparada à modafinila e ao metilfenidato.

Cuidados devem ser tomados ao se indicar a medicação: pacientes com cardiopatias moderadas a graves têm maior risco de eventos cardiovasculares, já que a droga é uma forma modificada de anfetamina. Pessoas com distúrbios psiquiátricos, como transtornos de ansiedade, síndrome do pânico e outras morbidades, em que as anfetaminas apresentem potencial de agravamento do quadro, também devem ser monitoradas ou serem tratadas com outras medicações com melhor perfil de excitação do sistema nervoso central (SNC).

Outro cuidado importante é sobre o uso abusivo e recreacional por parte de estudantes e adolescentes em busca de drogas que os tornem mais ativos e diminuam fadiga, com aumento do grau de alerta – o que ocorre com as anfetaminas. Porém, existe o risco não-desprezível de dependência física e tolerância aos efeitos dessa classe de medicamentos.

2.9.4. Algumas evidências disponíveis até o momento.

O único estudo localizado nas principais bases de dados científicos médicos, relativo ao emprego da lisdexanfetamina no tratamento da narcolepsia, é um artigo de relato de casos, envolvendo 05 pacientes portadores da patologia que receberam a droga durante 02-20 meses no Serviço de Sonolência Excessiva Diurna da Universidade de São Paulo. Os resultados mostraram que a sonolência diurna excessiva melhorou após o primeiro mês de uso da terapia, além de reduzir o apetite e promover a perda de peso (Aguilar et al, 2019).

Cabe ressaltar que a pequena amostra, a falta de placebo, randomização, comparação estatística, dentre outros; aspectos essenciais ensaio clínico bem desenhado, comprometem sobremaneira a qualidade da evidência, tornando-a pouco útil aos objetivos dessa nota técnica.

Ademais, outras referências que sugerem o emprego da lisdexanfetamina na narcolepsia referenciam artigos da década de 90, que sugerem sua aplicabilidade apenas empiricamente, baseados na fisiopatologia da doença e farmacodinâmica da droga (Merril et al, 1994).

2.10. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Possível redução da sonolência diurna excessiva, da cataplexia, da hipnagogia, das alucinações e da paralisia do sono.

2.11.Recomendações da CONITEC:

Não foi avaliado o uso da lisdexanfetamina para o tratamento de narcolepsia e cataplexia pela CONITEC.

3. CONCLUSÕES:

3.1. Conclusão justificada:

Considerando o diagnóstico de narcolepsia com cataplexia, conforme relatório médico acostado aos autos subscrito pelo Dr. Weudes Barbosa Lima;

Considerando o relato de falha terapêutica ao uso prévio da modafinila e do metilfenidato;

Considerando que o relatório médico apresentado não faz referência à posologia das medicações previamente utilizadas (modafinila e metilfenidato);

Considerando que não consta no relatório médico o tempo de uso pela paciente dessas medicações acima;

Considerando que o Venvanse 50mg não tem indicação formal em bula para o tratamento de narcolepsia e cataplexia.

Considerando que a baixa qualidade da evidência que embasa a indicação da lisdexanfetamina para o tratamento da narcolepsia e cataplexia;

Considerando que as medicações de primeira linha para o tratamento de narcolepsia e cataplexia com melhor nível de evidência são modafinila e o oxibato de sódio, respectivamente.

Este NATJUS conclui por considerar a demanda como **NÃO JUSTIFICADA**. Essa conclusão pode ser reconsiderada, na medida em que novos elementos fornecidos pelo médico assistente esclareçam as questões levantadas nesse parecer técnico.

3.2. Há evidências científicas? Não.

3.3. Referências bibliográficas:

1. *Abad VC, Guilleminault C. New developments in the management of narcolepsy. Nat Sci Sleep 2017; 9:39–57*
2. *Aguilar Ana C., et al.. Lisdexanfetamine to improve excessive daytime sleepiness and weight management in narcolepsy: a case series. Braz. J. Psychiatry [Internet].*
3. *Alóe F et al. Diretrizes brasileiras para o tratamento da narcolepsia. Revista Brasileira de Psiquiatria. vol 32, nº 3 set, 2010.*
4. *American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Disorders; 2014.*
5. *Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. Sleep. 2007; 30(1):13–26.*
6. *Mignot E, Lin L, Finn L, et al. Correlates of sleep-onset REM periods during the multiple sleep latency test in community adults. Brain 2006;129(6):1609–1623.*
7. *Mitler MM, Aldrich MS, Koob GF, Zarcone VP. Narcolepsy and its treatment with stimulants. ASDA standards of practice. Sleep 1994; 17:352.*
8. *Scammell TE. Narcolepsy. N Engl J Med 2015; 373(27):2654–2662*
9. *van der Heide A, van Schie MK, Lammers GJ, et al. Comparing treatment effect measurements in narcolepsy: the sustained attention to response task, Epworth sleepiness scale and maintenance of wakefulness test. Sleep 2015; 38(7):1051–1058.*

3.4 . NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 29/04/2020.