



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 373/2019

Vitória, 01 de março de 2019.

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do Juizado Especial Cível Criminal e da Fazenda Pública de Cachoeiro do Itapemirim – MM. Juiz de Direito Dr. Fábio Pretti – sobre os medicamentos: **Aristab® (Aripiprazol) 10mg e Depakote® ER (divalproato de sódio) 500 mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e documentos médicos remetidos a este Núcleo, o Requerente apresenta quadro de autismo, está em tratamento e acompanhamento psiquiátrico há longa data, em uso de medicações. Necessita de cuidados e suporte familiar.
2. Às fls. 16 consta receituário médico com prescrição de Aristab® (Aripiprazol) 10mg e Depakote® ER (divalproato de sódio) 500 mg emitido em 01/02/19.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.
 4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.

DA PATOLOGIA

1. O **autismo**, transtorno neuropsiquiátrico crônico que se desenvolve na primeira infância, faz parte de um grupo de condições definidas como transtornos invasivos do desenvolvimento, agora referidas como **Transtornos do Espectro do Autismo**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

(TEA).

2. Dessa forma, os TEA abrangem, de forma única, condições que anteriormente eram distintas, como o autismo e a síndrome de Asperger. Sendo definidos por categorias descritivas e não etiológicas, são também compreendidos como transtornos mentais, relacionando-se com condições clínicas intrínsecas ao sujeito em sofrimento e associadas a algum prejuízo funcional. As características comuns dos TEA incluem um comprometimento global em várias áreas, em particular na interação social e na comunicação, com a presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos. Tais déficits, geralmente, são evidentes no terceiro ano de vida e mais comuns no gênero masculino.
3. Paralelamente a estas características comuns do TEA, outras manifestações aparecem com frequência em pessoas com TEA e podem apresentar impactos negativos sobre sua saúde e convívio familiar e social, assim como na eficácia da educação e intervenções terapêuticas. Como exemplo, a irritabilidade, apesar de ser uma manifestação inespecífica do TEA, pode se apresentar de forma patológica convergindo em reações hostis e agressivas, mesmo a estímulos comuns. Adicionalmente, estudos recentes sugerem que aproximadamente 70% desses indivíduos também preenchem critério diagnóstico para pelo menos um outro transtorno mental ou de comportamento (frequentemente não reconhecido), e 40% preenchem critério diagnóstico de pelo menos outros dois transtornos mentais, principalmente ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno desafiador de oposição.

DO TRATAMENTO

Para o tratamento do **autismo** há a abordagem medicamentosa e não medicamentosa.

Não medicamentoso:

- A importância da instituição precoce de intervenções comportamentais e educacionais para a melhoria do prognóstico das pessoas com TEA já está bem documentada. Mesmo sendo possível categorizar as condutas, de acordo com seus modelos



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

conceituais, em comportamental, como no caso da Análise do Comportamento Aplicada (Applied Behavioral Analysis – ABA) ou educacional, como no caso do Tratamento e Educação para Crianças com Transtornos do Espectro do Autismo (Treatment and Education of Autistic and Related Communications Handicapped Children – TEACCH), as intervenções muitas vezes se sobrepõem. Um destaque deve ser dado às intervenções comportamentais que envolvem familiares ou responsáveis, como o treinamento de pais (Parent Training), o qual tem por base considerar o contexto familiar na educação dos pais sobre os comportamentos e estratégias que permitam a melhor interação com seus filhos. Entretanto, apesar de que algumas terapias foram mais estudadas, revisões sistemáticas dão suporte aos benefícios das variadas intervenções, sem encontrar evidências suficientes para sugerir que qualquer modelo de intervenção seja superior a outro. Assim, a escolha do método a ser utilizado no tratamento da pessoa com TEA deve ser feita de modo conjunto entre a equipe e a família do paciente, garantindo informações adequadas quanto ao alcance e aos benefícios do tratamento, bem como favorecendo a implicação e a corresponsabilidade pelo cuidado.

- O delineamento da intervenção para o controle da agressão ou autoagressão adequada às necessidades da pessoa com TEA pode ser fundamentado na análise funcional da agressividade e situações que a desencadeiam e no treinamento de relaxamento e desenvolvimento de habilidades para enfrentar e resolver problemas.
- Nos casos em que seja necessária a introdução de um tratamento à base de antipsicótico, de forma complementar às intervenções psicossociais, recomenda-se a avaliação da necessidade e instituição de um regime dietético em conjunto com um plano de atividade física para prevenir ou diminuir o ganho de peso associado esse tratamento.

Medicamentoso:

- Até o presente, não há medicamentos com benefícios que justifiquem sua indicação para o tratamento dos sintomas nucleares do TEA, como os déficits sociais e de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

comunicação. Assim, as intervenções psicofarmacológicas têm benefício unicamente no tratamento de sintomas não nucleares que acabam interferindo na aprendizagem, socialização, saúde e qualidade de vida.

- Nessa situação, os antipsicóticos demonstram um benefício no tratamento de condutas agressivas ou autolesivas de pessoas com TEA, quando há baixa resposta ou não adesão às intervenções não medicamentosas (muitas vezes devido à própria gravidade do comportamento). Nesses casos, é importante destacar que o uso de psicofármaco combinado com o tratamento não medicamentoso se apresenta como uma estratégia superior ao tratamento medicamentoso de forma isolada. Assim, o uso de antipsicótico deve ser considerado um complemento às intervenções não farmacológicas nas pessoas com TEA e não a única ou principal estratégia de cuidado.
- Apesar de antipsicóticos como o haloperidol terem sido utilizados no tratamento de problemas de comportamento em pessoas com TEA, o balanço entre riscos e benefícios desse uso se torna pouco favorável em virtude do perfil de incidência de efeitos extrapiramidais (incluindo distúrbios de movimento irreversíveis), sobretudo ao considerar o risco potencialmente maior de síndrome extrapiramidal em pacientes jovens pela maior quantidade de receptores estriatais de dopamina.
- Outros antipsicóticos (os chamados de atípicos) possuem menor propensão aos efeitos extrapiramidais a curto e longo prazo. Nesta classe, a **risperidona** é opção com maior volume de evidências e experiência de uso no tratamento da agressividade em pessoas com TEA. Em bula aprovada pela Anvisa, a risperidona possui indicação para o tratamento de irritabilidade associada ao TEA, incluindo sintomas de agressão a outrem, autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor.
- O aripiprazol, um agente mais novo que a risperidona, também apresenta evidências de eficácia e indicação no TEA aprovada em bula por outras agências sanitárias. Entretanto, evidências comparativas, como o ensaio clínico randomizado com 59



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

pacientes com TEA, que comparou diretamente a risperidona e o aripiprazol no tratamento de problemas de comportamento (como agressão e autoagressão) não demonstrou diferenças significativas, tanto de efetividade, quanto de segurança.

DO PLEITO

1. **Aristab[®] (Aripiprazol) 10mg:** A bula do medicamento afirma que o mesmo está indicado no tratamento da Esquizofrenia e Transtorno Bipolar. Seu mecanismo de ação, assim como ocorre com outras drogas eficazes no tratamento de Esquizofrenia e Transtorno Bipolar, é desconhecido. No entanto, foi proposto que a eficácia do Aripiprazol é mediada por uma combinação da atividade agonista parcial nos receptores D2 e 5-HT_{1A} e da atividade antagonista nos receptores 5-HT_{2A}.

1.1 Uma revisão Cochrane examinou a eficácia e tolerabilidade entre Aripiprazol e outros antipsicóticos de segunda geração (Olanzapina e Risperidona) para pessoas com esquizofrenia, na qual foram incluídos quatro ensaios clínicos com 1404 participantes. Quando comparado com Risperidona, **não houve diferença de eficácia entre esses dois antipsicóticos**, enquanto os efeitos adversos metabólicos foram mais reduzidos com uso de Aripiprazol, entretanto, a ocorrência de tremores foi maior no grupo de pacientes que utilizava Aripiprazol. Os autores dessa revisão concluíram que Aripiprazol pode ser menos eficaz do que a Olanzapina no que se refere ao estado mental, mas demonstrou melhor tolerabilidade em termos de efeitos adversos metabólicos e sedação. Não há evidências de diferenças de eficácia entre Aripiprazol e Risperidona, mas parece que Aripiprazol também foi mais bem tolerado quanto aos efeitos adversos como distonias, aumento dos níveis de colesterol e prolactina e prolongamento do intervalo Q-T (CEFT, 2010).

1.2 Este fármaco é aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), sendo recomendado somente em alguns casos e não na maioria, devido às falhas



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

metodológicas significativas presentes nos estudos aleatorizados disponíveis, incluindo amostra reduzida de pacientes.

2. **Depakote® ER (divalproato de sódio) 500 mg** age atenuando as crises decorrentes de epilepsia e na prevenção da enxaqueca. O mecanismo pelo qual o valproato exerce seu efeito terapêutico ainda não está bem estabelecido. Foi sugerido que sua atividade na epilepsia está relacionada ao aumento das concentrações cerebrais de ácido gama-aminobutírico (GABA).

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Os medicamentos **Aristab® (Aripiprazol) 10mg e Depakote® ER (divalproato de sódio) 500 mg** pleiteados não estão padronizados em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não estão contemplados em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. Todavia está contemplado no **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o Comportamento Agressivo do Transtorno de Espectro do Autismo**, e disponível na rede estadual de saúde, através das Farmácias Cidadãs Estaduais, o antipsicótico **Risperidona**.
3. De acordo com o referido Protocolo, a **risperidona** é o antipsicótico atípico que possui menor propensão aos efeitos extrapiramidais a curto e longo prazo, sendo a opção com maior volume de evidências e experiência de uso no tratamento da agressividade em pessoas com TEA.
4. Apesar do aripiprazol, um agente mais novo que a risperidona, apresentar evidências de eficácia e indicação no TEA aprovada em bula por outras agências sanitárias, evidências comparativas, como o ensaio clínico randomizado com 59 pacientes com TEA, que comparou diretamente a risperidona e o aripiprazol no tratamento de problemas de comportamento (como agressão e autoagressão) não demonstrou



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

diferenças significativas, tanto de efetividade, quanto de segurança.

5. Cabe ressaltar que o tratamento do autismo consiste basicamente na habilitação/reabilitação do paciente por equipe multidisciplinar, sendo o tratamento farmacológico complementar, com o intuito de tratar algumas manifestações clínicas. Destaca-se que, em alguns casos (quando há sintomas presentes e persistentes de agressividade, por exemplo), o uso de antipsicótico atípico está indicado, por um período, **sendo a Risperidona o medicamento desta classe que mais possui estudos para este fim.**
6. Para tratamento da enfermidade, os estudos mencionam que em adição às intervenções farmacológicas, a psicoterapia deveria ser empregada, bem como a necessidade de um acompanhamento multidisciplinar.
7. Relevante ainda pontuar que a bula do medicamento **Aripiprazol** informa que o mesmo é indicado para o tratamento de esquizofrenia; para o tratamento agudo e de manutenção de episódios de mania e mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I e ainda como terapia adjuntiva ao lítio ou valproato para o tratamento agudo de episódios de mania ou mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I.
8. Quanto ao medicamento **Depakote® ER (divalproato de sódio)**, como possível alternativa terapêutica encontra-se padronizado na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) e disponível na rede municipal de saúde o medicamento **Ácido Valproico (valproato de sódio)**, **que pertence a mesma classe terapêutica e possui mesmo mecanismo de ação** do medicamento Divalproato de sódio.
9. De acordo com a literatura consultada, não foram encontrados estudos que demonstrem que o divalproato de sódio (pleiteado) possui eficácia superior ao ácido Valproico (padronizado), ao contrário, destaca que o ácido valproico são opções eficazes.
10. A principal diferença entre as formas farmacêuticas sólidas orais do **ácido valpróico**,



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

cápsulas 500mg (disponível na rede pública) e do Depakote® (divalproato de sódio, comprimidos revestidos de liberação entérica 500mg) diz respeito à farmacocinética destes, uma vez que por conter revestimento entérico, o divalproato de sódio (Depakote®) tem sua absorção retardada em cerca de uma a quatro horas em relação ao ácido valpróico (cápsula), que é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal.

11. Apesar de o Depakote® (divalproato de sódio) ter sido associado com menor incidência de efeitos adversos, o perfil de efeitos colaterais do **ácido valpróico** não mostrou ser clinicamente significativo, pois as taxas de descontinuação nos dois grupos foram semelhantes. **Os resultados dos estudos sugerem que o ácido valpróico é um agente adequado, pois possui um custo menor que o divalproato de sódio e produz um resultado similar do tratamento.**
12. Cabe ressaltar que ambas as apresentações possuem o mesmo mecanismo de ação do fármaco e eficácia. **Não foram apresentadas justificativas técnicas pormenorizadas para a impossibilidade de uso da apresentação padronizada no município.**
13. Ademais não há comprovante de solicitação administrativa junto à Farmácia Cidadã Estadual, tampouco a negativa do fornecimento por parte deste ente federado.
14. Desta forma, **ressalta-se que os laudos médicos remetidos a este Núcleo não relatam a impossibilidade de uso do tratamento disponível na rede pública de saúde (Risperidona e ácido valpróico), por exemplo se houve tentativa de uso prévio bem como se houve insucesso terapêutico. Assim como não consta relato de tratamento não farmacológico realizado, informações estas que poderiam embasar descrição do quadro de refratariedade frente as opções padronizadas como justificativa para a aquisição de medicamento não padronizado.**
15. Ressalta-se ainda que a aquisição de apresentações farmacêuticas e medicamentos não padronizados pelo serviço público de saúde deve ficar reservada apenas aos casos de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

falha terapêutica ou contraindicação absoluta comprovada a todas as opções disponibilizadas na rede pública, desde que o produto ou medicamento solicitado tenha comprovadamente evidências científicas robustas quanto ao seu uso e não para as escolhas individuais, principalmente levando em consideração a gestão dos recursos públicos.

16. Frente ao exposto, este Núcleo entende que não ficou demonstrada impossibilidade do paciente se beneficiar com as alternativas terapêuticas padronizadas, não sendo possível afirmar que os medicamentos pleiteados consistem em únicas opções de tratamento para o caso em tela. Assim, conclui-se que não foram contemplados os quesitos técnicos que justifiquem a disponibilização dos medicamentos não padronizados ora pleiteados, pelo serviço público de saúde, para atendimento ao caso em tela.

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

ARIPIPRAZOL. Bula do medicamento. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24149482016&pIdAnexo=3970226>. Acesso em: 01 março 2019.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília:



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Ministério da Saúde, 2018.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Comportamento Agressivo do Transtorno de Espectro do Autismo.** Disponível em:

<<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/Portaria-324-de-31-de-mar--o-de-2016.pdf>>. Acesso em: 01 março 2019.

FUCHS, Flávio Danni & WANNMACHER, Lenita. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3. ed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. p. 578-9, 582-3.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diretrizes para o tratamento de transtornos psiquiátricos:** complêndio 2006 / American Psychiatric Association; tradução Adrea Caleffi et al. Porto Alegre: Artmed. 2008. 1088 p.