



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 083/2021

Vitória, 25 de janeiro de 2021.

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara da Infância e Juventude de Cachoeiro de Itapemirim – MM. Juíza de Direito Dra. Priscilla Bazzarella de Oliveira – sobre o medicamento: **Aripiprazol 15mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial trata-se de paciente com 07 anos de idade com Transtorno do Espectro do Autista (CID10. F84), razão pela qual necessita do medicamento Aripiprazol 15 mg.
2. De acordo com laudo médico juntado aos autos às fls 18, proveniente da rede privada, o requerente apresenta quadro de agitação psicomotora, impulsividade, história de atraso da aquisição da fala, dificuldade de comunicação verbal/não verbal e heteroagressividade com hipótese diagnóstica de F84 e F90.0. Fez uso de risperidona inicialmente, porém apresentou ganho de peso que constitui efeito colateral metabólico comum de tal medicação, além de aumento de prolactina, sem ter tido melhora do quadro clínico, sendo então descontinuada. As medicações Olanzapina e Quetiapina sabidamente apresentam perfil de efeitos colaterais semelhantes aos do medicamento Risperidona, apresentando ainda piores perfis quanto aos efeitos metabólicos, e, por isso, foram contraindicados. A clozapina não foi utilizada uma vez que é uma medicação que demanda controle hematológico rígido inicialmente, o que configuraria alto risco e complicador tendo em vista a idade do paciente. A medicação Ziprasidona não apresenta segurança estabelecida em crianças menores, nem para uso off label, e por isso foi contraindicada. O aripiprazol é um antipsicótico atípico com perfil de



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

efeitos colaterais superior aos demais por apresentar baixo risco de aumento de peso e alterações metabólicas.

3. Consta prescrição do medicamento Aripiprazol, em receituário privado.

4. Consta indeferimento da SESA em 22/10/20, por não haver comprovação de refratariedade ao uso do medicamento Risperidona.

5. Consta formulário para prescrição de medicamentos não padronizados no SUS, pleiteando o medicamento Aripiprazol para paciente portador de Transtorno do Espectro do Autista (TEA).

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. 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.

3. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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 (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



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

transtorno desafiador de oposição.

DO TRATAMENTO

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 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.



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

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 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.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

•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 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. **Aripiprazol 15 mg:** 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}.

2.1 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).



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2.2 Este fármaco é aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), sendo recomendado somente em alguns casos e não na maioria, devido às falhas metodológicas significativas presentes nos estudos aleatorizados disponíveis, incluindo amostra reduzida de pacientes.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1.O medicamento **Aripiprazol 15 mg** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado 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.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.

5.O Referido protocolo pontua ainda que em crianças maiores que 5 anos de idade e adolescentes, deve-se iniciar com 0,25 mg/dia (solução oral) para pacientes com peso inferior a 20 kg e com 0,5 mg/dia para pacientes com peso maior que este. A partir do 4º dia, a dose



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

pode ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso inferior a 20 kg e em 0,5 mg/dia para pacientes com peso maior. No entanto, o aumento de doses deve ser feito de maneira lenta para evitar o desenvolvimento de sintomas extrapiramidais. A dose do 4º dia deve ser mantida, e a resposta deve ser avaliada ao redor do 14º dia. As doses diárias máximas são de 1,5 mg para pacientes com peso inferior a 20 kg; de 2,5 mg para pacientes entre 20 kg e 45 kg; e de 3,5 mg para pacientes com peso superior a 45 kg. Apenas para os pacientes que não obtiverem resposta suficiente, aumentos adicionais da dose devem ser considerados.

6. O documento trás ainda **critérios de interrupção do tratamento com a Risperidona**, preconizando que o esquema de tratamento deve incluir uma avaliação periódica da terapia permitindo a alteração de doses ou interrupção do tratamento. A decisão sobre a interrupção do uso da risperidona deve ser tomada em conjunto: o paciente, os profissionais da saúde e a família. **A suspensão deve ser considerada caso não ocorra adesão ou uma resposta clinicamente significativa após 6 semanas de uso da risperidona em sua dose máxima. A interrupção também deve ser considerada na gestação e lactação ou quando, mesmo após ajustes de dose, ocorrer ganho excessivo de peso corpóreo, sintomas extrapiramidais ou outros efeitos adversos que tenham impacto relevante na saúde e qualidade vida dos pacientes ou familiares, desde que isso seja considerado um risco maior do que o benefício atingido pela redução do comportamento agressivo.**

7. 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 diferenças significativas, tanto de efetividade, quanto de segurança.**

8. No presente caso, apesar de constar relato médico de que paciente “fez uso de risperidona inicialmente, porém apresentou ganho de peso que constitui efeito colateral metabólico comum de tal medicação, além de aumento de prolactina, sem ter tido melhora do quadro clínico”, **não descreve de forma pormenorizada período de tratamento, dose**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

utilizada, assim como os manejos clínicos realizados, como ajustes de dose para minimizar tal ocorrência, conforme previsto no protocolo ministerial, e demais tomadas de decisões clínicas realizadas (se existiram, quais foram estas, por exemplo uso de outras estratégias para minimizar os efeitos colaterais apresentados), informações que poderiam demonstrar contraindicação absoluta ao medicamento padronizado Risperidona, e embasar justificativa para a aquisição de medicamento não padronizado pela rede pública de saúde.

9. Relevante esclarecer 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, **ou seja, não consta indicação aprovada para a condição que aflige o Requerente. Ademais a bula aprovada pela ANVISA trás claramente que não há indicação aprovada para o uso em pacientes pediátricos.**

116. Frente ao exposto e considerando que a rede pública de saúde dispõe de alternativa terapêutica para tratamento da condição do requerente, considerando a ausência de informações supracitadas, bem como as indicações aprovadas em bula e ausência de indicação aprovada para o uso em pacientes pediátricos, entende-se que não é possível afirmar que o medicamento ora pleiteado deva ser considerado única alternativa terapêutica para o caso em tela, neste momento.





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

REFERÊNCIAS

FUCHS, Flávio Danni & WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. 21: 259-265.

ARIPIPRAZOL. Bula do medicamento. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24149482016&pIdAnexo=3970226>. Acesso em: 25 janeiro 2021.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

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: 25 janeiro 2021.