



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 621/2021

Vitória, 14 de junho de 2021.

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED], impetrado por
[REDACTED] em favor de [REDACTED]
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara da Família de Marataízes – MM. Juiz de Direito Dr. Evandro Alberto da Cunha – sobre o medicamento: **Aripiprazol 10mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial trata-se de paciente com Transtorno do Espectro Autista, razão pela qual necessita, dentre outros, do fármaco Aripiprazol 10 mg, sendo ineficaz outro medicamento. Consta relato de que a Secretaria Municipal de Saúde de Marataízes/ES informou que o medicamento solicitado em favor da aludida criança foi encaminhado pela farmácia complementar ao setor de compras, porém ainda não foi disponibilizado.
2. Consta informação do município de que o medicamento Aripiprazol 10 mg não pertence as listas REMUME, REMEME e RENAME, datada de 13/11/20.
3. Consta laudo médico SUS às fls 07, emitido em 14/10/20 pelo psiquiatra Dr. Luiz Alberto Sousa Rocha informando que o paciente possui autismo infantil e necessita fazer uso do medicamento aripiprazol 10 mg, pois a risperidona não tem dado resultado satisfatório. **Verifica-se uma “rasura” no referido laudo, pois consta o nome do medicamento ritalina 10g, redigido com outra letra.**
4. Consta formulário para pedido judicial em saúde emitido pelo médico supracitado, sem constar o nome do medicamento pleiteado, e informando paciente portador de TEA.



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

5. Consta outro laudo médico emitido em 19/02/15 pelo dr. Lucio Coelho Miranda informando paciente portador de TEA e necessitando de acompanhamento neurológico e multidisciplinar.
6. Consta Ofício do município de Marataízes, datado de 11/02/21 informando que o medicamento ARIPIPRAZOL 10 mg não é padronizado na rede pública de Saúde (REMUME, REMEME e RENAME), entretanto, foi encaminhado ao setor de compras para iniciar o procedimento de aquisição do referido medicamento.

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 Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada



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

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 transtorno desafiador de oposição.



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

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.

Medicamentoso:



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- 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.
- 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



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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:** 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).

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.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

incluindo amostra reduzida de pacientes.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Aripiprazol** 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**, nas dosagens e apresentações: **solução oral de 1 mg/ml (para doses que exigem frações de 0,5 mg) e comprimidos de 1, 2 e 3 mg**, a todos os pacientes que comprovadamente necessitarem.
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 pode ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso inferior a 20 kg e em 0,5



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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 não apresentou resultado satisfatório com o medicamento risperidona, este **não descreve de forma pormenorizada período de tratamento, dose utilizada, assim como os manejos clínicos realizados, como ajustes de dose e demais tomadas de decisões clínicas realizadas (se existiram, quais foram estas), informações que poderiam**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

demonstrar refratariedade ao medicamento padronizado Risperidona, e embasar justificativa para a aquisição de medicamento não padronizado pela rede pública de saúde.

9. Ademais, para tratamento da enfermidade, os estudos mencionam que em adição às intervenções farmacológicas, a psicoterapia deve ser empregada, bem como a necessidade de um acompanhamento multidisciplinar. No presente caso não constam informações sobre o tratamento não farmacológico empregado no caso em tela.

10. 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.**

11. Frente ao exposto e considerando que a rede pública de saúde dispõe de alternativa terapêutica para tratamento da condição do requerente, que é a opção com maior volume de evidências e experiência de uso no tratamento do TEA, 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: 14 junho 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: 14 junho 2021.