



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 512/2023

Rio de Janeiro, 22 março de 2023.

Processo nº 0003658-52.2020.8.19.0058,
ajuizado por representado
por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 2ª Vara da Comarca de Saquarema do Estado do Rio de Janeiro quanto à **inclusão** do medicamento **Aripiprazol 1mg/mL** (Aristab®).

I – RELATÓRIO

1. Acostado às folhas 42 a 48 e 88 a 92, encontram-se o PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 1386/2020, o PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 0619/2021 e PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 2079/2022, emitidos, respectivamente, em 13 de julho de 2020, 07 de abril de 2021 e 05 setembro de 2022, nos quais foram esclarecidos os aspectos relativos às legislações vigentes, e ao quadro clínico que acomete o Autor – **autismo, transtornos do comportamento e constipação intestinal**; à indicação e à disponibilização, no âmbito do SUS, dos medicamentos **Risperidona 1mg/mL** (Risperidon®), **Ácido Valpróico 50mg/mL** (Depakene®), **Polietilenoglicol** (PEG 4000) e **Periciazina 10mg/mL** (Neuleptil®); do produto **Canabidiol 200mg/mL** Prati-Donaduzzi®; do **probiótico Lactobacillus reuteri** (Provance®); do insumo **fralda descartável tamanhos juvenil e adulto** (Bigfrol®) e ao alimento **leite em pó integral** (Ninho® Forti).

2. Após a emissão dos pareceres técnicos supracitados, foram anexados, aos autos processuais, novo documento médico (fls. 220 a 222), emitido em 11 janeiro de 2023, pela médica o qual foi considerado para a elaboração do presente parecer técnico. Em síntese, foi reiterado o diagnóstico de **autismo** do tipo **autista não verbal**, apresentando **estereotípias, baixo limiar a frustração e alteração do padrão do sono**. Além de serem prescritos os medicamentos **Aripiprazol 1mg/mL** (Aristab®) – **2,5 mL/dia** e Periciazina 10mg/mL (Neuleptil®) – 2,5 gotas/dia e o produto Canabidiol 200mg/mL Prati-Donaduzzi® – 1mL de 8/h. A falta dos medicamentos aumenta os episódios de impulsividade, agressividade e insônia.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Conforme o abordado nos PARECERES TÉCNICOS/SES/SJ/ NATJUS Nº 1386/2020 e Nº 2079/2022, de 13 de julho de 2020 e 05 setembro de 2022 (fls. 42-48 e 173-180).



DO QUADRO CLÍNICO

Em complemento ao abordado nos PARECERES TÉCNICOS/SES/SJ/NATJUS Nº 1386/2020, NATJUS Nº 0619/2021 e Nº 2079/2022, de 13 de julho de 2020, 07 de abril de 2021 e em 05 setembro de 2022 (fls. 42-48, 88-92 e 173-180):

1. Etimologicamente, o termo **estereotipia** é composto pelos vocábulos gregos *sterós*, (sólido) e *typos* (modelo), que unidos carregam em sua essência um entendimento próprio: padrão rígido e estável. A Classificação Internacional das Doenças, em sua décima edição (CID-10), traz as estereotipias motoras como uma categoria nosográfica caracterizada por movimentos intencionais, repetitivos, estereotipados, ritmados, desprovidos de finalidade e sem relação a um transtorno psiquiátrico ou neurológico identificado. Esses movimentos caracterizam-se por balançar o corpo e/ou a cabeça, arrancar e/ou torcer os cabelos, estalar os dedos e bater as mãos. Porém, podem ter algum componente automutilador, sendo reconhecidos por bater a cabeça, esbofetear a face, colocar o dedo nos olhos, morder as mãos, os lábios ou outras partes do corpo¹.
2. Os **distúrbios de sono** em pacientes com **transtorno do espectro autista** são muito comuns e persistentes, atingindo 44% a 83% das crianças segundo alguns estudos. Esse distúrbios incluem insônia (inicial, mediana e terminal), padrões irregulares de sono, poucas horas de sono e noites sem dormir. A presença de comorbidades como depressão, ansiedade, doença do refluxo gastroesofágico, epilepsia, psicose, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e outros podem piorar esses distúrbios².

DO PLEITO

Em acréscimo ao abordado nos PARECERES TÉCNICOS/SES/SJ/NATJUS Nº 1386/2020, NATJUS Nº 0619/2021 e Nº 2079/2022, de 13 de julho de 2020, 07 de abril de 2021 e 05 setembro de 2022 (fls. 42-48, 88-92 e 173-180):

1. O **Aripiprazol** (Aristab[®]) é um antipsicótico atípico indicado para o tratamento de esquizofrenia e também é indicado como terapia adjuvante ao lítio ou valproato para o tratamento agudo de episódios de mania ou mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I em adultos. Seu mecanismo de ação consiste na combinação da atividade agonista parcial nos receptores D2 e 5-HT1A e da atividade antagonista nos receptores 5-HT2A³.

III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de Autor com quadro clínico de **autismo, transtornos do comportamento**, apresentando solicitação para tratamento com **Aripiprazol 1mg/mL** (Aristab[®]).

¹ BARROS, I.B.R. & FONTE, R.F.L. Estereotipias motoras e linguagem: aspectos multimodais da negação no autismo. RBLA, Belo Horizonte, v. 16, n. 4, p. 745-763. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rbla/a/9TbpRpGMG4sqDSSbFXDTKFF/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 22 mar. 2023.

² PEBMED. Transtorno do Espectro Autista: Como tratar distúrbios do sono segundo a nova diretriz? Disponível em: <<https://pebmed.com.br/transorno-do-espectro-autista-como-tratar-disturbios-do-sono-segundo-a-nova-diretriz/>>. Acesso em: 22 mar. 2023.

³ Bula do medicamento Aripiprazol (Aristab[®]) por Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q?numeroRegistro=105730724>>. Acesso em: 22 mar. 2023.



2. Visando analisar o uso do medicamento **Aripiprazol** para o quadro apresentado pelo Autor, foi realizada consulta em bula³ aprovada pela ANVISA, e observou-se que **não há indicação prevista** para tratamento do diagnóstico descrito para o Requerente.

3. Conforme a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, que dispõe sobre os processos de incorporação de tecnologias ao SUS e sobre a utilização pelo SUS de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), desde que seu uso tenha sido recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

4. Neste contexto, informa-se que até o presente momento, o medicamento **Aripiprazol não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para o tratamento do quadro clínico em tela.

5. Com base na literatura científica consultada, este Núcleo localizou os seguintes conteúdos sobre o **Aripiprazol** no tratamento do quadro clínico apresentado pelo Autor:

- O **Aripiprazol** é um medicamento usado para gerenciar e tratar esquizofrenia, mania associada ao transtorno bipolar I e irritabilidade associada ao transtorno do espectro do autismo⁴.
- O **Aripiprazol tem eficácia no tratamento de distúrbios comportamentais, incluindo irritabilidade, hiperatividade, fala inadequada e comportamento estereotipado encontrados em crianças e adolescentes com transtorno do espectro do autismo; no entanto, não conseguiu melhorar a letargia/retraimento social em tais pacientes. A presente evidência também indica que é seguro, aceitável e tolerável em tal tratamento. Mais estudos bem definidos e com amostra grande devem ser conduzidos para garantir esses achados⁵.**

6. O uso de antipsicóticos só deve ser iniciado nas seguintes situações: quando outras intervenções não tiverem produzido resultados; caso haja risco para o indivíduo ou terceiros, por exemplo, devido à violência, agressão ou automutilação; e caso o comportamento agressivo ou irritabilidade estejam prejudicando a adesão de outras terapias não medicamentosas direcionadas ao comportamento desafiador⁶.

7. Mediante o exposto, com base nos achados na literatura científica consultada, o **Aripiprazol** apresenta uso *off label* (*uso não aprovado em bula*) para o tratamento de distúrbios comportamentais, incluindo irritabilidade encontrados em crianças e adolescentes com transtorno do espectro do autismo.

⁴ GETTU N, SAADABADI A. Aripiprazole. 2021 Sep 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547739/>>. Acesso em: 22 mar. 2023.

⁵ MANEETON N, MANEETON B, PUTTHISRI S, SUTTAJIT S, LIKHITSATHIAN S, SRISURAPANONT M. Aripiprazole in acute treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018 Nov 12;14:3063-3072. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30519027/>>. Acesso em: 22 mar. 2023.

⁶ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria conjunta Nº 7, de 12 de abril de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo como Transtorno do Espectro do Autismo. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220419_portal-portaria_conjunta_7_comportamento_agressivo_tea.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2023.



8. Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off label*” para se referir ao uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária do Brasil (ANVISA)⁷.

9. Excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não conste em bula, conforme previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013⁸. Contudo, atualmente, não há autorização excepcional pela ANVISA para o uso *off label* do medicamento **Aripiprazol** no tratamento de **transtorno do espectro autista**.

10. Destaca-se que, de acordo com a *Sociedade Brasileira de Pediatria*, o **transtorno do espectro do autismo (TEA)** é um transtorno do desenvolvimento neurológico, caracterizado por dificuldades de comunicação e interação social e pela presença de comportamentos e/ou interesses repetitivos ou restritos. Geralmente o paciente com autismo demandava tratamento psicofarmacológico para controle de sintomas associados ao quadro, quando estes interferem negativamente na sua qualidade de vida. Quando necessário, restringe-se a um pequeno grupo que manifesta comportamentos disruptivos, como: irritabilidade, impulsividade, agitação, auto e ou heteroagressividade e destrutividade. Entre os medicamentos utilizados estão a Risperidona, um antipsicótico atípico, bloqueador serotoninérgico e também dopaminérgico, a Olanzapina, a Quetiapina, a Ziprasidona, a Clozapina e o **Aripiprazol**⁹.

11. No que se refere a sua disponibilização no âmbito do SUS, informa-se que o **Aripiprazol não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componente Básico, Estratégico e Especializado) e insumos disponibilizados pelo SUS no âmbito do Município de Saquarema e do Estado do Rio de Janeiro.

12. Para o tratamento do **Autismo**, o Ministério da Saúde atualizou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo⁶, preconizou os seguintes fármacos: Risperidona: solução oral de 1mg/mL (para doses que exigem frações de 0,5mg); comprimidos de 1, 2 e 3mg. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ), atualmente **disponibiliza**, no CEAF, o medicamento **Risperidona 1mg e 2mg**.

13. Serão incluídos no referido Protocolo pacientes com diagnóstico de TEA e com comportamento agressivo grave dirigido a si ou a terceiros, com baixa resposta ou adesão às intervenções não medicamentosas. O uso de psicofármaco (Risperidona) 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

⁷ MINISTERIO DA SAUDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso off label: erro ou necessidade? *Rev. Saúde Pública* [online]. 2012, vol.46, n.2, pp.395-397.

Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsp/a/zLdN6Dfgf5B6wQvR9XNmGR/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 22 mar. 2023.

⁸ BRASIL. Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em:

<http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm>. Acesso em: 22 mar. 2023.

⁹ SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Transtorno do Espectro do Autismo. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. Manual de Orientação. Nº 05, abril/2019. Disponível em:

<https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Ped._Desenvolvimento_-_21775b-MO_-_Transtorno_do_espectro_do_Autismo.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2023.



não a única ou principal estratégia de cuidado. Além disso, o PCDT do Ministério da Saúde **não prevê outra linha de tratamento farmacológico em casos de refratariedade ao tratamento com o medicamento padronizado Risperidona¹**.

14. Cabe ressaltar ainda que o PCDT faz referência ao **Aripiprazol**, mencionando que no Brasil, a **indicação para TEA, contudo, não está aprovada em bula**. Tendo em vista seu uso em outros países, foi conduzida revisão sistemática da literatura. **A comparação entre Aripiprazol e Risperidona mostrou com baixa certeza que não há diferença significativa entre os medicamentos, quando comparada a melhora dos sinais e sintomas do comportamento agressivo no TEA**. Em relação aos desfechos de segurança, a certeza da **evidência foi muito baixa** para todos os desfechos por considerar somente um ECR, que apresenta falhas metodológicas. **Assim, o medicamento preconizado neste Protocolo é a Risperidona¹**.

15. Em documento médico, consta que o Autor “... *já fez uso de Risperidona, não apresentou sucesso terapêutico com o medicamento padronizado no SUS...*”. Dessa forma, **o medicamento disponibilizado pelo SUS não se aplica ao caso clínico do Autor**.

16. O medicamento **Aripiprazol** possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

É o parecer.

À 2ª Vara da Comarca de Saquarema do Estado do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

ALINE PEREIRA DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 13065
ID. 4.391.364-4

JAQUELINE COELHO FREITAS

Enfermeira
COREN/RJ 330.191
ID: 4466837-6

KARLA SPINOZA C. MOTA

Farmacêutica
CRF- RJ 10829
ID. 652906-2

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02