



NOTA TÉCNICA NÚMERO 510

Solicitante: Juiz Emilio de Medeiros Viana
da 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0265788-
34.2020.8.06.0001

Data: 18/12/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-4
3. Eficácia do medicamento-----	4
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	4-5
5. Sobre a liberação na ANVISA-----	5
6. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	5
7. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	5
8. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	5-6
9. Custo da medicação-----	6
10. Conclusões-----	6-9
11. Referências-----	9-10



1) Tema

Trata-se de nota técnica sobre a solicitação do fornecimento a medicação aripiprazol 40 mg ao dia para um paciente menor de idade, nascido em 2007, com diagnóstico Retardo Mental Moderado (CID: F 71) e em investigação para Transtorno Afetivo Bipolar (F31) de difícil controle. De acordo com o relatório médico o mesmo já fez uso de várias medicações antipsicóticas sem obter muito sucesso ou com efeitos colaterais indesejáveis importantes. Iniciou uso de aripiprazol e obteve resposta satisfatória e por esse motivo, é solicitado continuação do tratamento.

2) Considerações teóricas

O retardo mental (RM) é um dos transtornos neuropsiquiátricos mais comuns em crianças e adolescentes. A taxa de prevalência tradicionalmente citada é de 1% da população jovem, porém alguns autores mencionam taxas de 2 a 3%³, e há estimativas de até 10%. Há um consenso geral de que o RM é mais comum no sexo masculino, um achado atribuído às numerosas mutações dos genes encontrados no cromossomo X. A razão entre os sexos masculino e feminino é de 1,3 a 1,9 para 13. As crianças acometidas muitas vezes apresentam-se ao pediatra geral com queixa de atraso na fala/linguagem, alteração do comportamento, ou baixo rendimento escolar. O diagnóstico de RM é definido com base em três critérios: início do quadro clínico antes de 18 anos de idade; função intelectual significativamente abaixo da média, demonstrada por um quociente de inteligência (QI) igual ou menor que 70; e deficiência nas habilidades adaptativas em pelo menos duas das seguintes áreas: comunicação, autocuidados, habilidades sociais/interpessoais, auto-orientação, rendimento escolar, trabalho, lazer, saúde e segurança. A grande maioria das causas de RM não tem cura disponível, porém a definição da causa frequentemente ajuda a família a compreender o prognóstico e a estimar o risco de recorrência. A este respeito, um diagnóstico preciso é inestimável para o aconselhamento genético do paciente e da sua família, pois às vezes é possível antecipar futuros problemas médicos. Um problema particularmente comum na população com RM é o comportamento auto-agressivo. A expressão do comportamento varia em diferentes distúrbios, como as síndromes do X-frágil, Lesch-Nyhan, Smith-Magenis, Rett e Prader-Willi. Um estudo mencionou a prevalência do comportamento auto-agressivo em 2 a 50% das crianças com RM grave e analisou sua ocorrência em relação à presença de dor crônica. Os autores concluíram que existem duas formas de comportamento



auto-agressivo: uma associada a dor e dirigida para o local de origem da dor, e outra, mais freqüente, não associada à dor e voltada para as mãos e a cabeça. O manejo desse problema pode incluir técnicas de modificação do comportamento e treinamento na comunicação, bem como uma intervenção farmacológica com inibidores seletivos da recaptação da serotonina, trazodona ou buspirona.

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é um transtorno de humor caracterizado pela alternância de episódios de depressão, mania ou hipomania. É uma doença crônica que acarreta grande sofrimento, afetando negativamente a vida dos doentes em diversas áreas, em especial no trabalho, no lazer e nos relacionamentos interpessoais. O TAB resulta em prejuízo significativo e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. A síndrome maníaca é um componente fundamental para o diagnóstico do TAB. Suas principais características são: exaltação do humor, aceleração do pensamento com fuga de ideias e aumento da atividade motora. Características associadas a essas são: aumento de energia (com diminuição da necessidade de sono), pressão de fala e taquialia, irritabilidade, paranoia, hipersexualidade e impulsividade. A intensidade, o tipo e a cronicidade desses sintomas determinam a subdivisão do diagnóstico entre mania ou hipomania. O TAB é a quarta maior causa de prejuízo funcional entre os transtornos neuropsiquiátricos, sendo superado apenas por depressões unipolares, transtornos associados ao uso de álcool e a esquizofrenia. É responsável por 7% do total de anos de vida perdidos ajustados por incapacidades relacionadas a doenças neuropsiquiátricas, de acordo com a Organização Mundial da Saúde. Existe um risco consideravelmente aumentado de suicídio entre pessoas com TAB: é de 15 a 20 vezes maior do que aquele da população geral, sendo que de 25% a 60% dos pacientes tentam suicídio pelo menos uma vez na vida, e de 4% a 19% morrem por suicídio. O tratamento de manutenção em longo prazo reduz o risco de suicídio nesses pacientes, o que também justifica a importância do tratamento. A idade média de surgimento do TAB encontra-se entre 17 e 21 anos, emergindo, portanto, nos anos formativos da vida de um indivíduo, o que causa impacto em seu desenvolvimento cognitivo e emocional e leva a dificuldades interpessoais, educacionais e financeiras, que podem ter repercussões para a vida toda. O foco do tratamento deve, portanto, envolver essas questões e procurar atingir melhorias em curto e longo prazo, a fim de diminuir o impacto da doença. Diferentemente do que se acreditava décadas atrás, pacientes com TAB apresentam um prejuízo cognitivo não apenas em episódios de mania ou de depressão, mas também durante os períodos de eutimia (humor normal, adequado às circunstâncias ambientais). Devido às características de cronicidade e recorrência, evidências indicam que o TAB está associado



a uma progressiva deterioração funcional e cognitiva, sendo possível diferenciar estágios precoces e tardios do transtorno. Nesse sentido, fatores relacionados a um prognóstico pior seriam: maior número de estressores vitais (traumas, perdas, estresse grave), maior número de episódios de alterações de humor, maior uso de substâncias psicoativas, atraso do início do tratamento específico, pior adesão ao tratamento e maior número de comorbidades clínicas e psiquiátricas.

3) Eficácia do medicamento

O Aripiprazol é um antipsicótico atípico (ou de segunda geração) que, assim como os demais, tem sua ação terapêutica associada principalmente a estimulação de receptores dopaminérgicos. Age também sobre receptores serotoninérgicos. Seu mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido. Indicações e autorização está indicado em no tratamento da esquizofrenia, em episódios agudos e na terapia de manutenção em longo prazo. Indicado também em monoterapia ou como terapia adjuntiva no tratamento do transtorno afetivo bipolar (episódios agudos de mania ou misto e tratamento de manutenção).

4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Fármacos:

- Carbonato de lítio: comprimidos de 300 mg
- Ácido valproico: comprimidos de 250 e 500 mg, xarope e solução oral de 50 mg/mL. Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/mL. Lamotrigina: comprimidos de 25, 50 e 100 mg.
- Risperidona: comprimidos de 1, 2 e 3 mg.
- Olanzapina: comprimidos de 5 e 10 mg.
- Haloperidol: comprimidos de 1 e 5 mg, solução injetável de 5 mg/mL e solução oral de 2 g/mL.
- Quetiapina: comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg.
- Clozapina: comprimidos de 25 e 100 mg. Fluoxetina: comprimidos de 20 mg



5) Sobre a liberação pela ANVISA

Registro ANVISA nº 100470587 – ARIPIPRAZOL

Algumas das várias Marcas disponíveis no mercado:

Abilify® - comprimido de 10mg; 15mg; 20mg e 30mg

Aristab - comprimido de 10mg; 15mg; 20mg e 30mg

Os usos aprovados pela ANVISA são

1. Tratamento de esquizofrenia;
2. Tratamento agudo e de manutenção de episódios de mania e mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I.

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não houve incorporação desta tecnologia pela CONITEC.

7) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O fármaco não faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) e de nenhum programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS).

8) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

1. O SUS aprovou na PORTARIA Nº 315, de 30 de março de 2016 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. A olanzapina, a quetiapina, a risperidona, o aripiprazol e a ziprasidona são efetivos na redução dos sintomas maníacos. Entre os demais antipsicóticos, o único que se mostrou eficaz e bem tolerado é o haloperidol. Uma meta-análise que comparou múltiplas monoterapias no tratamento da mania concluiu que o medicamento com melhor combinação de eficácia e tolerabilidade é a



risperidona, seguida por olanzapina, haloperidol e quetiapina. Portanto, a risperidona é recomendada como primeira escolha entre as opções de antipsicóticos. Outros antipsicóticos mais recentes que também apresentam evidência de eficácia no tratamento da mania, como o aripiprazol, a ziprasidona, a asenapina e a paliperidona, **não** foram incluídos no Protocolo do Ministério da Saúde por não terem apresentado superioridade em relação à eficácia e terem custo mais elevado em relação a outros medicamentos até o momento.

9) Custo da medicação

MEDICAMENTO	PMVC EM REAIS	CUSTO MENSAL	CUSTO ANUAL
ARIPIRAZOL (SANDOZ DO BRASIL) 10 MG COM CT BL AL/AL X 30 100,59	100,59	100,59	1.207,08
ARIPIRAZOL (SANDOZ DO BRASIL) 30 MG COM CT BL AL/AL X 30	513,61	513,61	6.163,32
CUSTO TOTAL ANUAL			R\$ 7.370,40

10) Conclusões

EM RESPOSTAS AOS QUESTIONAMENTOS

a). Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização a título de Off Label? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?
Resposta: Sim, existem evidências científicas que comprovam a eficácia de aripiprazol para uso em fase maníaca de pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar. A medicação tem indicação em bula para esse fim, mas é usada para controle dos sintomas e



melhora na qualidade de vida e não com propósito de cura. O medicamento aripiprazol é um antipsicótico atípico. Suas reações adversas mais comuns em pacientes adultos em estudos clínicos (= 10%) foram náusea, vômito, constipação, cefaleia, vertigem, acatisia, ansiedade, insônia e inquietação. A agência de medicamentos da Suécia (MPA) advertiu que o aripiprazol pode estar associado a um risco aumentado de eventos cerebrovasculares, tais como acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, em pacientes idosos com demência. O FDA - Food and Drug Administration- alertou que os pacientes com psicose relacionada com demência tratados com antipsicóticos atípicos (segunda geração) têm um risco aumentado de morte comparado ao placebo. Com base nos dados atualmente disponíveis, o FDA solicitou que a bula para Abilify® seja revista para incluir uma advertência descrevendo este risco. O FDA solicitou também, que fosse adicionado no rótulo do medicamento o risco de hiperglicemia em pacientes diabéticos.

b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

Resposta: O diagnóstico do TAB é clínico e baseado nos critérios diagnósticos do DSM-5 (capítulo: “Transtorno Bipolar e Transtornos Relacionados”). Essa classificação descreve critérios gerais para caracterizar os dois principais episódios de humor do TAB: episódio maníaco, hipomaníaco ou depressivo maior.

c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram todos utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) é uma doença crônica caracterizada por episódios de agudização e períodos de remissão. De forma geral, seu tratamento requer um planejamento de longo prazo. A farmacoterapia ainda é a principal modalidade terapêutica. O SUS disponibiliza as seguintes medicações para serem usadas: carbonato de lítio, ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, risperidona, olanzapina, haloperidol, quetiapina, clozapina. O paciente em questão já usou vários esquemas de combinação de medicações como: carbonato de lítio, risperidona, quetiapina, ácido valproico, olanzapina, citalopram. Atualmente está em uso de olanzapina, citalopram, ácido valproico, e aripiprazol.



d) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora a saúde e a qualidade de vida do mesmo? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta: O fármaco solicitado é usado para controle dos sintomas de mania no Transtorno Afetivo Bipolar I e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

e) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Resposta: O fármaco solicitado tem registro na ANVISA, porém não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME e não faz parte de nenhum programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público? A cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia teria a mesma eficácia do que o fármaco requerido?

Resposta: Existem outras opções farmacológicas disponibilizadas pelo SUS, porém vale ressaltar que o paciente já fez uso de várias combinações delas.

g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

Resposta: Sim, existem outras opções terapêuticas disponíveis pelo SUS ou medicações mais novas que ainda não são disponibilizados pelo SUS.

h) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Resposta: Sim. Em uma meta-análise que comparou múltiplas monoterapias no tratamento da mania concluiu que o medicamento com melhor combinação de eficácia e tolerabilidade é a risperidona, seguida por olanzapina, haloperidol e quetiapina, todos estes disponíveis no SUS. Ressalte-se que o paciente já fez uso de algumas combinações delas.

i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora.



Resposta: O custo total anual calculado pelo PMVG (preço médio de venda ao governo) com base na tabela da CMED seria de **R\$ 7.370,40**

j) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde?

Resposta: Podemos dizer que se trata de umas as opções terapêuticas com evidências científicas favoráveis para tratamento da moléstia que acomete a parte autora. Cabe ressaltar que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do transtorno afetivo bipolar (F31.1; F31.2; F31.3; F31.4; F31.5; F31.6; e F31.7), faz referência ao aripiprazol no tratamento da mania, justificando sua não inclusão por não ter apresentado superioridade em relação à eficácia e terem custo mais elevado em relação a outros medicamentos até o momento. Em contrapartida o paciente já fez uso de várias medicações disponíveis no SUS sem resposta satisfatória.

Referências

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA Nº 315, de 30 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I.
2. ANVISA. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO PARA COMPRAS PÚBLICAS - CMED. Publicada em 02/12/2020, 12h00, atualizada em 08/12/2020 15:30
3. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9799):1306-15
4. Croen LA, Grether JK, Selvin S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. *Pediatrics*. 2001;107(6): e 86.
5. Yeargin-Allsopp M, Murphy CC, Cordero JF, Decouflé P, Hollowell JG. Reported biomedical causes and associated medical conditions for mental retardation among 10-year-old children, metropolitan Atlanta, 1985 to 1987. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39:142-9.