



NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 578

Solicitante: Juiz Dr. Alfredo Rolim Pereira da 2ª Vara da Comarca de Pacajús

Número do processo: 0050337-96.2021.8.06.0136

Data: 18/04/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	5
4. Sobre o registro pela ANVISA e os custos do tratamento -----	7
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	8
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	8
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	8
8. Conclusões -----	10
9. Referências -----	10



1) Tema

Trata-se de Nota Técnica para Avaliação Tecnológica para o uso do aripiprazol (ARPEJO®) 20 mg/ml, para o tratamento do Transtorno de Espectro Autista (CID F84.0).

2) Considerações teóricas

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). 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 (4:1). Paralelamente a estas características comuns do TEA, outras manifestações aparecem com frequência 2 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. Mundialmente, estima-se que os TEA apresentem



uma prevalência populacional entre 1% e 2%, com valores semelhantes entre a população infantil, adolescente e adulta. Quanto às consequências e impactos da irritabilidade nesses indivíduos, um estudo mostra que 50% das crianças de até 7 anos de idade com diagnóstico de autismo infantil pela CID-10 apresentam episódios de autoagressão, sendo que aproximadamente 15% apresentam episódios intensos que levam a hospitalizações e piores prognósticos. Outros estudos mostram taxas variáveis, como, por exemplo, agressão de 24,4% a 61% e autoagressão de 11% a 16%. Embora a prevalência desses comportamentos no TEA necessite de mais investigação, eles podem acarretar dano significativo, assim como causar estresse aos familiares e cuidadores. Desta forma, o diagnóstico e o tratamento precoce possuem o potencial de modificar as consequências do TEA, sobretudo, com relação ao comportamento, capacidade funcional e comunicação. Embora não haja cura, os sintomas podem diminuir ao longo do tempo, e, em certa parte dos indivíduos, serem reduzidos até não causarem deficiências importantes. Desse modo, a identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. No contexto brasileiro, após o lançamento do Viver sem Limite: Plano Nacional de Direitos da Pessoa com Deficiência (Decreto 7.612, de 17/11/2011) e, como parte integrante deste Plano, a Rede de Cuidados à Saúde da Pessoa com Deficiência no âmbito do SUS (Portaria No 793/GM/MS, de 24/04/2012), o governo brasileiro instituiu a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (Lei 12.764, de 27/12/2012). Com base nesses pilares e na organização da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS), o Ministério da Saúde tem elaborado documentos que buscam nortear a garantia da integralidade do cuidado de indivíduos com TEA, destacando-se as “Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo” e a “Linha de Cuidado para a Atenção Integral às Pessoas com Transtorno do Espectro Autista e suas Famílias no Sistema Único de Saúde” . Ambos são materiais que auxiliam gestores e profissionais da RAPS a ampliar o acesso e qualificar a atenção às pessoas com TEA e suas famílias e devem ser utilizados como base para o atendimento específico dessa população.



O tratamento de pessoas com TEA possui como um de seus objetivos fundamentais o de habilitá-las para participar de modo ativo e independente nas atividades que lhe são apresentadas. Para tanto, o tratamento se concentra em intervenções comportamentais e educacionais direcionadas aos sintomas nucleares do transtorno, como, por exemplo, as deficiências de comunicação e interação social, padrões repetitivos de comportamento, interesses e atividades referenciais. Já as intervenções medicamentosas podem ser utilizadas no controle de sintomas não nucleares, como o comportamento agressivo, sem, contudo, apresentar benefícios justificáveis para uso no tratamento das deficiências nucleares. 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. Outras opções, como o uso de anticonvulsivante, não têm um papel claro nestes quadros clínicos e, portanto, não são recomendadas no Potocolo clínico e ditretiz terapêutica do Ministerio da Saúde. Adicionalmente, o balanço de riscos e benefícios do tratamento farmacológico deve ser considerado e discutido com o indivíduo, pais ou responsáveis, para que se possa tomar de forma conjunta uma decisão sobre a melhor estratégia terapêutica. 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 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. Outros antipsicóticos, como a olanzapina, não possuem essa indicação aprovada em bula e ainda precisam de mais estudos que evidenciem um balanço favorável de riscos e benefícios em pessoas com TEA.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

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. Está indicado 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). A eficácia do aripiprazol é mediada por uma combinação da atividade agonista parcial nos receptores D2 e 5-HT1A e da atividade antagonista nos receptores 5-HT2A. Interações com outros receptores fora D2, 5-HT1A e 5-HT2A podem explicar alguns dos outros efeitos clínicos de aripiprazol (por ex., hipotensão ortostática observada com o aripiprazol pode ser explicada por sua atividade antagonista nos receptores adrenérgicos alfa-1). 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. Outras opções, como o uso de anticonvulsivante, não têm um papel claro nestes quadros clínicos. Adicionalmente, o balanço de riscos e benefícios do tratamento farmacológico deve ser considerado e discutido com o indivíduo, pais ou responsáveis, para que se possa tomar de forma conjunta uma decisão sobre a melhor estratégia terapêutica. Antipsicóticos modernos (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, não tem indicação em bula para utilização no caso em tela, não tendo então autorização sanitária pela ANVISA para uso no Brasil. Além disso, 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. Revisão da colaboração Cochrane concluiu que apesar de eficácia em alguns estudos, efeitos colaterais notáveis, como ganho de peso, sedação, salivação e tremor, devem ser considerados. Um estudo de descontinuação de longo prazo com placebo descobriu que as taxas de recidiva não diferiram entre crianças / adolescentes randomizados para continuar aripiprazol versus crianças / adolescentes randomizados para receber placebo,



sugerindo que a reavaliação do uso de aripiprazol após um período de estabilização dos sintomas de irritabilidade deve ser garantida.

4) Sobre a liberação pela ANVISA

Registro: 100470587

Produto: ARIPIPAZOL

Classe Terapêutica: N5A1

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Autorização: 1000472 Processo: 25351.670294/2012-56

INDICAÇÕES:

-Esquizofrenia

-Transtorno Bipolar - monoterapia para o tratamento agudo e de manutenção de episódios de mania e mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I em adultos.

-Terapia adjuntiva ao lítio ou valproato para o tratamento agudo de episódios de mania ou mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I, com ou sem traços psicóticos.

5) 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).

6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, o que antes era o que antes era feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS. antiga e inexistente CITEC/MS. TEC/MS. Até o momento, não há previsão de incorporação desta tecnologia pela CONITEC. A medicação em questão foi citada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, entretanto como não há autorização sanitária para o uso essa medicação não foi especificamente avaliada.

7) O aripiprazol não tem indicação em bula para utilização no caso em tela, não tendo então autorização sanitária pela ANVISA para uso com este fim no Brasil. Além disso, evidências comparativas, 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. Além disso, revisão da colaboração Cochrane concluiu que apesar de eficácia em alguns



estudos, efeitos colaterais notáveis são experimentados pelos pacientes que utilizam a medicação.

8) Conclusões

O aripiprazol não tem indicação em bula para utilização no caso em tela, não tendo então autorização sanitária pela ANVISA para uso com este fim no Brasil. Além disso, evidências comparativas, 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. Além disso, revisão da colaboração Cochrane concluiu que apesar de eficácia em alguns estudos, efeitos colaterais notáveis são experimentados pelos pacientes que utilizam a medicação.

Sobre os questionamentos:

1. Se o tratamento é incorporado e fornecido pelo Sistema Único de saúde – SUS?

Resposta: 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).

2. No caso de os medicamentos não serem incorporados e fornecidos pelo SUS, se há substituto que o seja e, do mesmo modo, adequado e eficaz para a enfermidade descrita na inicial Qual o tratamento disponibilizado pelo sistema público para a doença que acomete o autor?

Resposta: Risperidona



TJCE

*Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará*



NAT-JUS

Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA Nº 324, de 31 de março de 2016. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo como Transtorno do Espectro do Autismo.
2. Roumen Nikolov; Jacob Jonker; Lawrence Scahill. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.28 suppl.1 São Paulo May 2006.
3. Siegel M, Beaulieu AA. Psychotropic medications in children with autism spectrum disorders: a systematic review and synthesis for evidence-based practice. J Autism Dev Disord. 2012 Aug;42(8):1592–605.
4. Veereman G, Holdt Henningsen K, Eyssen M, Benahmed N, Christiaens W, Bouchez M-H, et al. Management of autism in children and young people: a good clinical practice guideline. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014.
5. Helena Brentani, et al. Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.35 suppl.1 São Paulo 2013.