

# TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO CEARÁ NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Resposta Rápida 001/2017

Tema: Aripiprazol para tratamento de Transtorno de Espectro do Autismo – Transtorno Autista

<b>SOLICITANTE</b>	Dra. Joriza Magalhães Pinheiro JUÍZA DE DIREITO DA 9ª VARA DA FAZENDA PÚBLICA COMARCA DE FORTALEZA
<b>Nº DO PROCESSO</b>	0101289-38.2017
<b>DATA</b>	Demanda apresentada ao NAT - TJCE em 14/02/2017
<b>SOLICITAÇÃO</b>	<p>Senhor Médico do NAT/CE: Solicito parecer técnico sobre o caso a seguir relatado:</p> <p>Tratam os presentes autos (processo nº 0101289-38.2017) de Ação proposta por ██████████ representado por sua mãe, ██████████ visando a condenação do Estado do Ceará na obrigação de fornecer-lhe, por prazo indeterminado, o medicamento Aripiprazol 15mg (Aristab). Sustenta o promovente que é portador de TEA – Transtorno de Espectro do Autismo – Transtorno Autista (CID 10 – F 84.0), associado a retardo mental moderado (F71) e epilepsia (G40), apresentando labilidade emocional, hiperatividade e graves comportamentos disruptivos, hétero e auto agressivos. Alega que tais comportamentos já se mostraram refratários a vários tipos de tratamento, inclusive a risperidona, e somente é controlado com o uso contínuo do medicamento Aripiprazol na dose de 15mg, uma vez ao dia (30 comprimidos por mês). Noticia a parte autora que não possui condições financeiras para arcar com o valor da medicação em destaque, que é o único meio eficaz de controlar a doença.</p> <p>Em análise superficial, observou-se que a medicação prescrita encontra-se registrada para o tratamento de esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar, doenças distintas das que acometem o autor.</p> <p>Assim, solicito esclarecimentos sobre o medicamento prescrito, benefícios e indicação para a doença que acomete o autor, evidência científica de sua eficácia, possibilidade de sua substituição por outro de mesmo efeito e outras informações que entender relevantes para o presente caso.</p> <p>Atenciosamente.</p> <p>Joriza Magalhães Pinheiro JUÍZA DE DIREITO DA 9ª VARA DA FAZENDA PÚBLICA</p>

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

### **TEA – Transtorno de Espectro do Autismo – Transtorno Autista (CID 10 – F 84.0)**

O autismo foi citado pela primeira vez em 1906 por Plouller, ao analisar crianças diagnosticadas com demência infantil. Em 1911, Bleuler definiu o termo como “perda de contato com a realidade, causada pela impossibilidade ou grande dificuldade na comunicação interpessoal”.

No DSM-V o autismo é encontrado em “Transtornos do Espectro do Autismo” (TEA), composto por uma díade de sintomas, déficits sociais e de comunicação, comportamentos repetitivos e restritos; sendo classificado como leve, moderado ou severo; onde se manifestando-se predominantemente na primeira infância.

No CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde) estabelecido pela OMS (Organização Mundial da Saúde), o autismo se enquadra em F.84, como “Transtorno Global do Desenvolvimento”, caracterizado por alterações nas interações sociais recíprocas e de comunicação, e por um repertório de interesses e atividades restrito, estereotipado e repetitivo.

Fazem parte dos TEA, os seguintes diagnósticos:

F84.0 Autismo infantil

F84.1 Autismo atípico

F84.3 Outro transtorno desintegrativo da infância

F84.5 Síndrome de Asperger

F84.8 Outros transtornos invasivos do desenvolvimento

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 TEA. Os TEA devem-se por comprometimento no desenvolvimento, pelo conjunto de comportamentos atípicos, considerando as áreas de interação social, da comunicação e do comportamento em diversos graus de comprometimento. O aparecimento dessas manifestações se dá antes dos três anos de idade. Há predominância de acometimento no sexo masculino (4:1). Há uma variação de sintomas no espectro, tendo assim, manifestações comportamentais de várias intensidades, mas sempre apresentados nas áreas de interação social, comportamento e comunicação. Para o diagnóstico podem ser utilizados dois manuais, o DSM-V e o CID-10 ambos supracitados.

Mundialmente, estima-se que os TEA apresentem uma prevalência populacional entre 1% e 2%, com valores semelhantes entre a população infantil, adolescente e adulta. Apesar da escassez de dados nacionais, um inquérito epidemiológico na cidade de Atibaia/SP, com 1.470 participantes entre 7-12 anos de idade, estimou uma prevalência próxima de 0,3% (Intervalo de Confiança - IC95%: 0,2 a 0,4%).

A etiologia do autismo não é ainda plenamente conhecida. Pesquisadores estão concentrados na relação de genes como causa do autismo. Um grande estudo é o Projeto Genoma do Autismo (*Autism Genoma Project*) da Aliança Nacional para Pesquisa sobre Autismo (*National Alliance for Autism Research – NAAR*). Resultados de pesquisas sugerem alteração genética como fator responsável pelo desenvolvimento da doença, ou a alteração genética sendo um fator de risco.

Não há ainda marcadores biológicos ou endofenotípicos que esclareçam o diagnóstico. O diagnóstico é essencialmente clínico e deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar com experiência clínica. Para tanto, é imprescindível a participação do médico com experiência em saúde mental acompanhado de equipe interdisciplinar capacitada para reconhecer clinicamente tais transtornos. Atualmente, existem instrumentos validados para identificação de risco para os TEA, assim como para seu diagnóstico.

#### **Sobre a associação de TEA com retardo mental moderado (F71) e epilepsia (G40).**

Os TEA são fortemente associados a várias condições coexistentes, que não são parte dos critérios diagnósticos, mas que, no entanto, causam grande impacto no bem-estar do indivíduo ou de seus familiares e cuidadores.

Estudos recentes sugerem que aproximadamente 70% dos indivíduos com TEA 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.

A deficiência intelectual (retardo mental) não faz parte das características essenciais dos TEA, mas tem importante relação com outras características da pessoa com TEA, como o comportamento agressivo.

#### **Tratamento**

Não há cura para TEA. A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado são essenciais para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. A intervenção precoce é fundamental para a melhora do quadro clínico do autismo, pois pode proporcionar ganhos significativos e duradouros no desenvolvimento da criança. Como o autista apresenta prejuízo em várias áreas do desenvolvimento, é necessário que haja uma equipe multidisciplinar, para desenvolver habilidades e diminuir danos.

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.

Os objetivos primordiais do tratamento devem ser: estimular o desenvolvimento social e comunicativo; aprimorar o aprendizado e a capacidade de solucionar problemas; diminuir comportamentos que interferem no aprendizado e o acesso às oportunidades de experiências do cotidiano, e ajudar as famílias a lidarem com o autista.

### **Tratamento 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. Em outras palavras, não existem ainda medicamentos específicos para autismo.

As intervenções psicofarmacológicas têm benefício unicamente no tratamento de sintomas não nucleares que acabam interferindo na aprendizagem, socialização, saúde e qualidade de vida. Os principais sintomas do espectro autista são: irritabilidade, desatenção, hiperatividade/impulsividade, agressividade (auto e hetero), insônia e comportamentos estereotipados. 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. 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. Adicionalmente, o balanço de riscos e benefícios do tratamento farmacológico deve ser considerado.

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). 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 de agressividade em pessoas com TEA. Em hubs aprovados

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 que não a ANVISA. 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.

De maneira geral, as evidências disponíveis demonstram eficácia da risperidona no controle da agressividade. Quanto aos demais sintomas estudados, como interesses restritos, interação emocional e comunicação verbal, os estudos convergiram em demonstrar pouco ou nenhum benefício, o que corrobora a não indicação deste medicamento para o tratamento de sintomas nucleares do TEA.

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.

### **Tratamento medicamentoso de primeira linha**

As evidências disponíveis demonstram eficácia da risperidona no controle da agressividade. Quanto aos demais sintomas estudados, como interesses restritos, interação emocional e comunicação verbal, os estudos convergiram em demonstrar pouco ou nenhum benefício, o que corrobora a não indicação de medicamentos para o tratamento de sintomas nucleares do TEA.

### **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) existentes**

A CONITEC já definiu algum PCDT sobre o tema?. Sim.

"Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo como Transtorno do Espectro do Autismo" (2016).

Além do PCDT, em termos de documentos oficiais ainda existem os abaixo:

"Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo" (2014).

"Linha de Cuidado para a Atenção Integral às Pessoas com Transtorno do Espectro Autista e suas Famílias no Sistema Único de Saúde".  
(2012)

**ESCLARECIMENTOS SOBRE A TECNOLOGIA**

**Aripiprazol**

Tipo de tecnologia: medicamento

Registrado na ANVISA? Sim

Marcas disponíveis no mercado:

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

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

Possui genérico? Sim.

Preço máximo de venda ao Governo (PMVG):

Medicamento	Valor (em Reais)
Abilify® - comprimido de 10mg (caixa com 10)	R\$ 116,36
Abilify® - comprimido de 10mg (caixa com 30)	R\$ 339,59
Abilify® - comprimido de 15mg (caixa com 10)	R\$ 174,56
Abilify® - comprimido de 15mg (caixa com 30)	R\$ 523,68
Abilify® - comprimido de 20mg (caixa com 10)	R\$ 232,74
Abilify® - comprimido de 20mg (caixa com 30)	R\$ 698,26
Abilify® - comprimido de 30mg (caixa com 30)	R\$ 1047,38
Aristab - comprimido de 10mg (caixa com 10)	R\$ 116,37
Aristab - comprimido de 10mg (caixa com 30)	R\$ 349,12
Aristab - comprimido de 15mg (caixa com 10)	R\$ 174,57
Aristab - comprimido de 15mg (caixa com 30)	R\$ 523,70
Aristab - comprimido de 20mg (caixa com 30)	R\$ 698,26
Aristab - comprimido de 30mg (caixa com 30)	R\$ 1047,39
Aripiprazol (genérico)- comprimido de 10mg (caixa com 10)	R\$ 73,62
Aripiprazol (genérico)- comprimido de 15mg (caixa com 10)	R\$ 110,42
Aripiprazol (genérico)- comprimido de 15mg (caixa com 30)	R\$ 329,80
Aripiprazol (genérico)- comprimido de 20mg (caixa com 10)	R\$ 147,22
Aripiprazol (genérico)- comprimido de 20mg (caixa com 30)	R\$ 441,70
Aripiprazol (genérico)- comprimido de 30mg (caixa com 10)	R\$ 226,93
Aripiprazol (genérico)- comprimido de 30mg (caixa com 30)	R\$ 662,54

Recomendações da CONITEC: Há citação à droga aripiprazol no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo como Transtorno do Espectro do Autismo" (2016).

Indicação de uso na bula: Indicado para tratamento de esquizofrenia.

Disponível no SUS para tratamento da TEA? Não

Disponível no SUS para tratamento de outras patologias? Não

	<p>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.</p> <p>É autorizado pela ANVISA para tratamento de esquizofrenia (episódios agudos e terapia de manutenção a longo prazo) e de transtorno afetivo bipolar (episódios agudos de mania ou misto e tratamento de manutenção).</p> <p>É autorizado por outras agências regulatórias (EUA) para tratamento de problemas de comportamento (como agressão e autoagressão) associados a TEA.</p> <p>São poucas as evidências da efetividade do Aripiprazol para tratamento de Transtorno de Espectro do Autismo (TEA) – Transtorno Autista, associado ou não com retardo mental e/ou epilepsia.</p> <p>A maior parte dos estudos científicos envolvendo o Aripiprazol é de curto prazo, não sendo possível ainda estabelecer conclusões em relação a sua eficácia e efeitos colaterais a longo prazo.</p> <p>Em pesquisa realizada na base de dados Cochrane, encontrou-se recente revisão sistemática acerca do uso de aripiprazol no tratamento de TEA. Nesta revisão sistemática, foram analisados os 3 mais relevantes estudos sobre o uso desta droga no tratamento de TEA. Tratam-se de ensaios clínicos randomizados comparando aripiprazol com placebo para tratamento de indivíduos com diagnóstico de TEA. Todos três estudos foram de curta duração (8-16 semanas), envolvendo 401 crianças e adolescentes (6 a 17 anos). Os resultados sugeriram que o tratamento com aripiprazol foi superior ao placebo, melhorando sintomas como irritabilidade, hiperatividade e movimentos repetitivos, porém foram observados efeitos colaterais significativos como sonolência, ganho de peso e movimentos involuntários da face e outros.</p> <p>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.</p> <p>São necessários ensaios clínicos randomizados de médio e longo prazo para determinar com clareza aspectos como eficácia, segurança e superioridade de Aripiprazol no tratamento de Transtorno de Espectro do Autismo (TEA) – Transtorno Autista.</p>
<p><b>CONCLUSÃO</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ O SUS disponibiliza medicamentos e recursos não medicamentosos para o tratamento de Transtorno de Espectro do Autismo (TEA) – Transtorno Autista;</li> <li>○ O medicamento de primeira linha no tratamento medicamentoso de sintomas associados a Transtornos de Espectro do Autismo (TEA) – Transtorno Autista é a risperidona, disponibilizada pelo</li> </ul>

	<p>SUS;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ À luz do conhecimento científico atual, considerando os estudos científicos disponíveis até o momento, não se justifica a indicação de Aripiprazol para tratamento de Transtorno de Espectro do Autismo (TEA) – Transtorno Autista em detrimento a medicamentos melhor conhecidos e de eficácia e segurança comprovadas;</li> <li>○ Não foram encontradas evidências na literatura científica de superioridade do Aripiprazol em relação a risperidona para tratamento de Transtorno de Espectro do Autismo (TEA) – Transtorno Autista.</li> <li>○ Não há recomendação para utilização de Aripiprazol em substituição aos medicamentos disponibilizados pelo SUS para tratamento de Transtorno de Espectro do Autismo (TEA) – Transtorno Autista, mesmo em associação com retardo mental moderado e epilepsia.</li> <li>○ Com base na avaliação das evidências de eficácia e segurança disponíveis, recomenda-se a <b>risperidona</b> como opção terapêutica complementar em pessoas com TEA que tenham baixas resposta ou adesão às intervenções não medicamentosas e que apresentem problemas de comportamento agressivo (agressão ou autoagressão) que indiquem sofrimento ou prejudiquem intensamente a convivência da pessoa com TEA em seu meio familiar, escolar e outros.</li> <li>○ O SUS disponibiliza nos CAPs e em outras unidades de saúde de referência de saúde mental vários recursos terapêuticos não farmacológicos de fundamental importância no tratamento de Transtorno de Espectro do Autismo (TEA) – Transtorno Autista.</li> </ul>
<p><b>REFERÊNCIAS</b></p>	<p>AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-V- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.</p> <p>Augustyn M. Autism spectrum disorder: Diagnosis. In: Patterson MC, Bridgemohan C, Torchia MM, editors. UpToDate [Internet]. Version 25. Waltham: Wolters Kluwer Health; 2015. Available from: <a href="http://www.uptodate.com/">http://www.uptodate.com/</a>.</p> <p>Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Linha de cuidado para a atenção às pessoas com Transtornos do Espectro do Autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 160 p.</p> <p>Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA). Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 86 p.</p> <p>Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Comportamento Agressivo em</p>



Transtorno do Espectro do Autismo. Brasília: Ministério da Saúde; PORTARIA Nº 324, de 31 de março de 2016.

BRUNONI, D.; MERCADANTE, M. T.; SCHWARTZMAN, J. S. Transtornos do Espectro do Autismo. In: Antonio Carlos Lopes. (Org.) Clínica Médica: diagnóstico e tratamento. 1.ed. São Paulo: Atheneu, 2014, p. 5731-5746.

Ghanizadeh A, Sahraeizadeh A, Berk M. A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. Child Psychiatry Hum Dev. United States; 2014;45(2):185–92.

Janssen-Cilag. Risperdal®: Bula do medicamento [Internet]. 2012. Available from: <http://www.janssen.com.br>.

Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane database Syst Rev. 2016 Jun; CD009043.

Lai M-C, Lombardo M V, Baron-Cohen S. Autism. Lancet [Internet]. 2014 Mar;383(9920):896–910. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613615391>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10. São Paulo, 10.ed, 2008. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/cid10.htm>>.

Paula CS, Ribeiro SH, Fombonne E MM. Brief report: prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: a pilot study. J Autism Dev Disord. 2011;41(12):1738–42.

Weissman L, Bridgemohan C. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Behavioral and educational interventions. In: Augustyn M, Patterson MC, Torchia MM, editors. UpToDate. Version 23. Waltham: Wolters Kluwer Health; 2015.