



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0835/2023

Rio de Janeiro, 28 de junho de 2023.

Processo nº 5065272-75.2023.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED], neste
ato representado por [REDACTED].

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 5º **Juizado Especial Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao suplemento alimentar **Melatonina Pro 0,21mg/mL** e ao medicamento **Aripiprazol 20mg/mL**.

I – RELATÓRIO

1. Para emissão deste parecer, foi considerado o formulário médico em impresso da Câmara de Resolução de Litígios de Saúde (Evento 1 ANEXO2 Páginas 15/34), preenchido em 24 de maio de 2023, pela médica [REDACTED].
2. Em síntese, trata-se de Autor com **transtorno do espectro autista e distúrbio do sono**. Fez uso de risperidona com piora no comportamento. Foram prescritos o suplemento alimentar **Melatonina – 0,21mg/gotas – 5 gotas à noite** e o medicamento **Aripiprazol 20mg/mL** (Arpejo®) – 5 gotas 12/12horas. Códigos da Classificação Internacional de Doença (CID-10) mencionados: **F84.0 – Autismo infantil, G47 – Distúrbios do sono**.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.



5. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica.
8. A Resolução SMS nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.
9. O medicamento Aripiprazol está sujeito a controle especial segundo a Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações. Portanto, a dispensação desse está condicionada a apresentação de receituários adequados.

DO QUADRO CLÍNICO

1. O **autismo** também conhecido como **transtorno do espectro autista (TEA)** é definido como uma síndrome comportamental que compromete o desenvolvimento motor e psiconeurológico, dificultando a cognição, a linguagem e a interação social da criança. Sua etiologia ainda é desconhecida, entretanto, a tendência atual é considerá-la como uma síndrome de origem multicausal envolvendo fatores genéticos, neurológicos e sociais da criança¹. As características comuns do **transtorno do espectro autista (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. 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 comuns². O tratamento é complexo, centrado-se em uma abordagem medicamentosa destinada a redução de sintomas-alvo, representados

¹ PINTO, R. N. et al. Autismo infantil: impacto do diagnóstico e repercussões nas relações familiares. Rev. Gaúcha Enferm., v. 37, n. 3, 2016. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rgenf/v37n3/0102-6933-rgenf-1983-144720160361572.pdf>>. Acesso em: 27 jun. 2023.

² 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: 27 jun. 2023.



principalmente por agitação, agressividade e irritabilidade, que impedem o encaminhamento dos pacientes a programas de estimulação e educacionais³.

2. Os **distúrbios do sono** são prevalentes na faixa etária pediátrica. Estima-se que entre 20% e 30% das crianças apresentem, até a adolescência, alguma alteração do sono, sendo essa prevalência ainda mais elevada entre crianças com comorbidades neuropsiquiátricas. Por outro lado, distúrbios do sono também podem, por si só, elevar o risco do surgimento de uma série de alterações metabólico-comportamentais, podendo levar a déficits atencionais, distúrbios do humor, aumento de peso, e mesmo alterações do neurodesenvolvimento. A mais recente edição da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (International Classification of Sleep Disorders - ICSD-3), divide os distúrbios do sono em 7 categorias principais: insônia, distúrbios respiratórios relacionados ao sono, hipersonias de origem central, distúrbios do ritmo circadiano de sono e vigília, parassonias, distúrbios do movimento relacionados ao sono e outros distúrbios do sono⁴.

DO PLEITO

1. **Melatonina** é um neuro-hormônio endógeno produzido predominantemente na glândula pineal, sintetizado a partir do triptofano e derivado da serotonina. Em indivíduos com visão normal a secreção de **Melatonina** aumenta logo após o anoitecer, atinge seu pico máximo na madrugada e reduz lentamente nas primeiras horas da manhã. Ela possui papel essencial na sincronização do ritmo circadiano, em particular, no sono e vigília e no metabolismo energético⁵.

2. O **Aripiprazol** (Arpejo®) 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-HT2A⁶.

III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de Autor com **transtorno do espectro autista e distúrbio do sono**. Fez uso de Risperidona com piora no comportamento. Dessa forma, foram prescritos o suplemento alimentar **Melatonina Pro** e o medicamento **Aripiprazol 20mg/mL**.

2. Visando analisar o uso do medicamento **Aripiprazol** para o quadro apresentado pelo Autor, foi realizada consulta em bula⁵ aprovada pela ANVISA, e observou-se que **não há indicação prevista** para tratamento do diagnóstico descrito para o Requerente.

3. Neste sentido, quanto ao uso do medicamento **Aripiprazol** no tratamento do quadro clínico apresentado pelo Autor, uma busca na literatura científica localizou o seguinte conteúdo:

³ASSUMPTÃO JÚNIOR, F. B.; PIMENTEL, A. C. M. Autismo infantil. Rev. Bras. Psiquiatr, v. 28, Supl I, p.S1-2, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v22s2/3795.pdf>>. Acesso em: 28 jun.2023.

⁴Distúrbios De Sono. Disponível em: <https://dramariajosemaldonado.com.br/tratamentos/disturbios-de-sono/>. Acesso em: 27 jun. 2023

⁵Sousa Neto JA, Castro BF. Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura. Revista Brasileira de Neurologia » Volume 44, nº 1, 2008. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2008/v44n1/a5-11.pdf>>. Acesso em: 27 jun. 2023.

⁶Bula do medicamento Aripiprazol (Arpejo®) por EMS S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Arpejo>>. Acesso em: 27 jun. 2023.



- 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 autismo⁷.
 - 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 achados⁸.
4. 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 desafiador.
5. 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.
6. 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)⁹.
7. 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 2013. Contudo, atualmente, não há autorização excepcional pela ANVISA para o uso *off label* do medicamento **Aripiprazol** no tratamento de **transtorno do espectro autista**.
8. 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 demandando 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. Sobre o suplemento alimentar **Melatonina**, informa-se que **está indicado** no manejo da condição clínica do Autor - distúrbio do sono - conforme consta em documento médico.

⁷ 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: 27 jun. 2023.

⁸ 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: 27 jun. 2023.

⁹ PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso *off label*. *Rev. Bras. Farm.*, vol. 91, nº 1, p.3-8, 2010. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2023.



Entretanto, a Anvisa aprovou o uso para pessoas com idade igual ou maior que 19 anos e para o consumo diário máximo de 0,21 mg¹⁰.

10. No que se refere a sua disponibilização no âmbito do SUS, informa-se que os referidos pleitos **não integram** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componente Básico, Estratégico e Especializado) e insumos disponibilizados pelo SUS no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

11. 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 Autismo (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 07 - 12/04/2022)², preconizou o seguinte fármaco: 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 (comprimido).

12. 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 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 Risperidona**.

13. 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 Risperidona².

14. Em documento médico, foi relatado que o Autor “... *Fez uso de risperidona com piora no comportamento...*”. Dessa forma, o referido medicamento não configura uma alternativa terapêutica adequada nesse caso.

15. O medicamento **Aripiprazol** possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e o suplemento alimentar **Melatonina** é produto isento de registro de acordo com a RDC 27/2010.

16. No que concerne ao valor, no Brasil, para um medicamento ser comercializado é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a

¹⁰ ANVISA. Gerência-Geral de Alimentos. Análise de informações sobre segurança e eficácia da melatonina. Brasília, junho de 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/proposta-de-consulta-publica-inclui-a-melatonina-como-constituente-autorizado/analise-da-seguranca-e-eficacia-da-melatonina_versao-para-publicacao.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2023.



autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)¹¹.

17. De acordo com publicação da CMED¹², o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

18. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta à Tabela de Preços CMED, para o ICMS 20%, tem-se:

- **Aripiprazol 20mg/mL** (Arpejo® – EMS) Suspensão gotas frasco 30 mL possui preço de fábrica consultado correspondente a R\$ 1351,35 e preço máximo de venda ao governo correspondente a R\$ 1060,40.
- O suplemento alimentar Melatonina Pro 0,21mg/mL não tem preço estabelecido pela CMED¹³.

É o parecer.

Ao 5º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

GLEICE GOMES T. RIBEIRO

Farmacêutica
CRF-RJ 13.253
Matr: 5508-7

KARLA SPINOZA C. MOTA

Farmacêutica
CRF- RJ 10829
ID. 652906-2

MILENA BARCELOS DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹¹BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmmed/apresentacao>>. Acesso em: 28 jun. 2023.

¹²BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 28 jun. 2023.

¹³BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>>. Acesso em: 28 jun. 2023.