

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1422/2024

Rio de Janeiro, 23 de agosto de 2024.

[REMOVIDO], ajuizado por [NOME]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 1ª Vara Federal de Duque de Caxias, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos aripiprazol 10mg (Aristab®) e imipramina 25mg (Imipra®); ao fitofármaco canabidiol 20mg/mL e ao suplemento alimentar melatonina solução 20mL (sabor maracujá).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com os documentos médicos do Centro Especializado de Reabilitação às Crianças Neuroatípicas e da Secretaria Municipal de Saúde de Duque de Caxias (Evento 18, LAUDO2, Página 1; Evento 1, LAUDO18, Página 1), emitidos em 28 de agosto de 2024 e 19 de junho de 2024 pelos [NOME] [REGISTRO] e [NOME] [REGISTRO], consta que a autora, 8 anos, apresenta diagnóstico de F79.9 - retardo mental não especificado, sem menção de comprometimento do comportamento e F84.0 - Autismo infantil, em uso de aripiprazol 10mg (Aristab®), imipramina 25mg, canabidiol 20mg/mL, melatonina 1mg, um comprimido ou 4 gotas à noite, com evolução progressiva, necessitando de terapia multidisciplinar.

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 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).

5. 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.

6. 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.

7. No tocante ao Município de Duque de Caxias, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME - Duque de Caxias, publicada no Portal da Prefeitura de Duque de Caxias, <<http://www.duquedecaxias.rj.gov.br/portal>>.

8. Através da RDC nº 327 de 9 de dezembro de 2019, a ANVISA regulamenta procedimentos para a concessão da autorização sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências.



9. O medicamento aripiprazol e a substância Canabidiol estão sujeitos a controle especial, de acordo com a Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e atualizações. Portanto, a dispensação desta está condicionada a apresentação de receituário adequado.

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 criança.

2. O transtorno do espectro do autismo (TEA) é um termo amplo, que engloba condições que antes eram chamadas de autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de Asperger. Essa mudança de terminologia foi consolidada na 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) com o intuito de melhorar a sensibilidade e a especificidade dos critérios para o diagnóstico de transtorno do espectro do autismo e a identificação de alvos no tratamento dos prejuízos específicos observados. O TEA é caracterizado por condições que levam a problemas no desenvolvimento da linguagem, na interação social, nos processos de comunicação e do comportamento social, sendo classificado como um transtorno do desenvolvimento, cuja apresentação variável justifica o uso do termo “espectro”. O quadro clínico pode variar, tanto em relação à gravidade quanto pelos sintomas principais e secundários, que podem ser classificados em categorias amplas, como: deficiência intelectual, autolesão, agressividade, distúrbios do sono, distúrbios alimentares e convulsões.

3. O tratamento é complexo, centrando-se em uma abordagem medicamentosa destinada a redução de sintomas-alvo, representados principalmente por agitação, agressividade e irritabilidade, que impedem o encaminhamento dos pacientes a programas de estimulação e educacionais.

4. O retardo mental pode ser definido como um funcionamento intelectual subnormal que se origina durante o período de desenvolvimento. Possui múltiplas etiologias potenciais, incluindo defeitos genéticos e lesões perinatais. As pontuações do quociente de inteligência (QI) são comumente utilizadas para determinar se um indivíduo possui deficiência intelectual. As pontuações de QI entre 70 e 79 estão na margem da faixa de retardo mental.

DO PLEITO

1. Aripiprazol (Aristab®) é um antipsicótico atípico com atividade agonista parcial nos receptores D2 e 5-HT1A e atividade antagonista nos receptores 5-HT, indicado para o tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar.

2. Cloridrato de imipramina está indicado em crianças com enurese noturna; não há evidências clínicas suficientes de segurança e eficácia de imipramina no tratamento de todas as formas de depressão, incluindo formas endógenas, orgânicas e psicogênicas, e depressão associada com distúrbio de personalidade ou com alcoolismo crônico, pânico e condições dolorosas crônicas. Portanto, o uso de imipramina em crianças e adolescentes (0 – 17 anos de idade) não é recomendado para essas indicações.

3. Os produtos derivados da planta Cannabis sativa exercem amplo espectro de ação sobre a atividade fisiológica normal. Entre elas destacam-se ações sobre a esfera cognitiva e psicológica, incluindo uma marcada sensação de euforia, relaxamento e sedação. Entre as potenciais ações da administração de compostos canabinoides estão o aparecimento de efeitos analgésicos, antieméticos, ações sobre a atividade muscular, efeitos cardiovasculares, neuroendócrino, imunomoduladores e antiproliferativos, entre outros. A planta cannabis sativa possui mais de 400 componentes, sendo que aproximadamente 60 deles são componentes canabinóides. O principal constituinte psicoativo da cannabis é o tetrahidrocannabinol.

4. O Canabidiol (CBD) é um dos componentes farmacologicamente ativos da Cannabis sativa e tem como características não ser psicoativo (não causa alterações psicosensoriais), ter baixa toxicidade e alta tolerabilidade em seres humanos e animais. Seu uso fornece alívio para uma ampla variedade de sintomas, incluindo dor, náusea, ansiedade, inflamação e distúrbios neurológicos, entre outros. Ele atua imitando a ação de substâncias endógenas que modulam o nosso sistema endocanabinoide, o qual, por sua vez, é responsável por manter a homeostase do organismo e manutenção da saúde em geral.



5. 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 energético.

III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de autora, 8 anos, apresenta diagnósticos de deficiência intelectual e autismo infantil, em uso de aripiprazol 10mg (Aristab®), imipramina 25mg, canabidiol 20mg/mL, melatonina 1mg.

2. Elucida-se que, embora o pleito advocatício (fl. Evento 1, INIC1, Página 3) faça menção ao suplemento alimentar melatonina solução 20mL (sabor maracujá), este Núcleo considerou como pleito o medicamento melatonina 1mg, por estar prescrito no documento médico acostado ao processo e enviado para este Núcleo (Evento 1, LAUDO18, Página 1).

3. O guideline do National Institute for Health Care Excellence (NICE) para o manejo do TEA em pacientes com idade inferior a 19 anos, recomenda que, se for necessária a intervenção farmacológica no distúrbio do sono, considerar o uso de melatonina, devendo esta ser associada com intervenções não farmacológicas, com revisão regular para avaliar a necessidade do fármaco e garantir que os benefícios continuem a superar os efeitos colaterais e os riscos. Dessa forma, cabe ressaltar que apesar da autora apresentar TEA, não foi mencionado que a requerente [NOME].

4. Portanto, para uma avaliação segura sobre a indicação da melatonina, sugere-se a emissão de um laudo médico detalhado, especificando as comorbidades presentes no quadro clínico da autora.

5. Visando analisar o uso dos medicamentos aripiprazol e cloridrato de imipramina para o quadro apresentado pela Autora, foi realizada consulta em bula aprovada pela ANVISA, e observou-se que não há indicação prevista para tratamento do diagnóstico descrito para a Requerente.

6. Neste sentido, quanto ao uso do medicamento Aripiprazol no tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora, uma busca na literatura científica localizou o seguinte conteúdo:

- 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 autismo.
- 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 achados.

7. 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.

8. 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.

9. 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).

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 demanda 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 serotonérgico e também dopamínérgico, a olanzapina, a quetiapina, a ziprasidona, a clozapina e o aripiprazol.



11. Quanto aos antidepressivos tricíclicos no TEA, a utilização da nortriptilina e clomipramina tem sido descrita como benéfica em crianças com esse diagnóstico, uma vez que houve melhora no quadro de hiperatividade, agressividade e comportamentos ritualísticos, diferentemente do uso da imipramina, pois não há boa tolerância. Quanto aos efeitos adversos, em um estudo clínico, o uso da clomipramina resultou em sedação e piora de comportamentos agressivos, irritabilidade e hiperatividade.

12. Considerando o exposto, informa-se que foi encontrada evidência científica que apoia o uso do medicamento aripiprazol para o tratamento no transtorno do espectro autista.

13. Com base no exposto, na presente data não foi verificada por este Núcleo evidência científica robusta que possibilite inferir acerca da eficácia e segurança da utilização do pleito cloridrato de imipramina no tratamento do transtorno do espectro autista para crianças.

14. No que se refere à indicação do Canabidiol para o manejo dos sintomas no transtorno do espectro do autismo (TEA), foram verificados os estudos, publicados em 2021 e 2022, que avaliaram a utilização da referida substância. Tais estudos revelaram que a terapia com Canabidiol pode ter efeitos promissores no tratamento de sintomas relacionados ao TEA. Entretanto, os resultados são apenas sugestivos e precisam ser mais investigados por meio de pesquisas confirmatórias especificamente projetadas para testar os tamanhos de efeito identificados nesses estudos como apresentando relevância biológica.,,

15. Em Parecer técnico-científico, elaborado em dezembro de 2023 pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Hospital Sírio Libanês (NATS-HSL), no qual foi avaliado derivados da cannabis e seus análogos sintéticos para o tratamento do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Foi identificada evidência de baixa certeza de que o extrato de planta integral de cannabis pode aumentar a proporção de pacientes com melhor escore global de sintomas em 12 semanas quando comparado ao placebo. O efeito do extrato purificado neste mesmo desfecho é incerto. A certeza da evidência foi rebaixada devido problemas metodológicos e baixo tamanho amostral nos estudos incluídos. Adicionalmente, não foram encontrados estudos que avaliaram os efeitos da cannabis quando comparada a outras tecnologias, como a risperidona, presente no SUS.

16. Com base no exposto, na presente data não foi verificada por este Núcleo evidência científica robusta que possibilite inferir com segurança acerca da eficácia e segurança do canabidiol no manejo do quadro clínico descrito para a Autora.

17. Especificamente o produto canabidiol 20mg/mL (Prati Donaduzzi®) possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Ressalta-se que até o momento não foi registrado como medicamento, Canabidiol com indicação para o quadro clínico apresentado pela Autora.

18. O produto canabidiol 20mg/mL e o medicamento aripiprazol não foram avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) para transtorno do espectro do autismo (TEA).

19. No que tange à disponibilização no âmbito do SUS, informa-se que:

- Aripiprazol 10mg (Aristab®), canabidiol 20mg/mL e melatonina 1mg não integram nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) dispensados pelo SUS, no âmbito do Município de Duque de Caxias e do Estado do Rio de Janeiro. Logo, não cabe seu fornecimento a nenhuma das esferas de gestão do SUS.

- Imipramina 25mg descrito na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) de Duque de Caxias, sendo disponibilizados no âmbito da Atenção Básica. Para ter acesso ao referido fármaco, a representante da autora deverá comparecer a uma unidade básica de saúde mais próxima de sua residência, portando receituário atualizado, a fim de obter esclarecimentos acerca da sua disponibilização.

20. Ressalta-se que, de acordo com a RDC Nº 327, de 9 de dezembro de 2019, a prescrição do produto de Cannabis com concentração de THC até 0,2%, deverá ser acompanhada da notificação de receita "B". Conforme a autorização, o Canabidiol poderá ser prescrito quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro. A indicação e a forma de uso dos produtos à base de Cannabis são de responsabilidade do médico assistente.

21. O Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do comportamento agressivo no transtorno do espectro do autismo, disposto na Portaria Conjunta nº 7, de 12 de abril de 2022, e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios do protocolo, o medicamento risperidona 1mg e 2mg (comprimido).

22. Adicionalmente, segundo o referido PCDT, foi mencionado que em relação ao Canabidiol, foram encontrados 1 estudo clínico e 09 estudos observacionais. Para o estudo clínico, os resultados ainda são



preliminares e, os estudos observacionais, possuem limitações para recomendar o uso clínico, reforçando que estudos clínicos randomizados são necessários, assim não foi possível formular recomendação sobre o uso de canabidiol no tratamento do comportamento agressivo no TEA.

23. 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 medicamentosas2.

24. Em consulta realizada Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica – HÓRUS, verificou-se que a Autora não se encontra cadastrada no CEAF para o recebimento do medicamento Risperidona.

25. Assim, caso o médico autorize a substituição e estando a Autora dentro dos critérios estabelecidos no PCDT Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, para ter acesso ao medicamento Risperidona, a representante legal [NOME], comparecendo à Riofarnes Duque de Caxias, localizada na Rua Marechal Floriano, 586 A - Bairro 25 agosto, tel: (21) 98235-0066 / 98092-2625, portando: Documentos pessoais: Original e Cópia de Documento de Identidade ou da Certidão de Nascimento, Cópia do CPF, Cópia do Cartão Nacional de Saúde/SUS e Cópia do comprovante de residência. Documentos médicos: Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME), em 1 via, emitido a menos de 90 dias, Receita Médica em 2 vias, com a prescrição do medicamento feita pelo nome genérico do princípio ativo, emitida a menos de 90 dias (validade de 30 dias para medicamentos sob regime especial de controle – PT SVS/MS 344/98). Observar que o laudo médico será substituído pelo Laudo de Solicitação que deverá conter a descrição do quadro clínico do paciente, menção expressa do diagnóstico, tendo como referência os critérios de inclusão previstos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT do Ministério da Saúde, nível de gravidade, relato de tratamentos anteriores (medicamentos e período de tratamento), emitido a menos de 90 dias e exames laboratoriais e de imagem previstos nos critérios de inclusão do PCDT.

26. Destaca-se que, segundo o PCDT supramencionado, 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.

27. Os medicamentos aripiprazol 10mg (Aristab®) e imipramina 25mg (Imipra®) apresentam registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

28. No que concerne ao valor de medicamento, no Brasil para um medicamento ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

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

- Aripiprazol 10mg (Aripiprazol®) blister com 60 comprimidos possui preço de fábrica consultado correspondente a R\$ 1711,64 e preço máximo de venda ao governo correspondente a R\$ 1343,12;
- Imipramina 25mg (Imipra®) blister com 20 comprimidos possui preço de fábrica consultado correspondente a R\$ 10,09 e preço máximo de venda ao governo correspondente a R\$ 7,92;
- Canabidiol 20mg/mL e melatonina não corresponde à medicamento registrado na ANVISA, deste modo, não tem preço estabelecido pela CMED.

É o parecer.

À 1ª Vara Federal de Duque de Caxias, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.