

## **PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1610/2024**

**Rio de Janeiro, 26 de setembro de 2024.**

[REMOVIDO], ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 34ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento Aripiprazol.

### **I – RELATÓRIO**

1. De acordo com formulário médico da Defensoria Pública da União e formulário médico da Câmara de Resolução de Litígios de Saúde (Evento 1\_ANEXO2, páginas 16 a 24), emitidos em 02 de agosto e 28 de junho de 2024, [NOME] [REGISTRO], o Autor, 02 anos, com transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), apresenta déficits persistentes na comunicação e interação social, com limitação na reciprocidade facial e emocional, padrões repetitivos restritos com prejuízo social. Atualmente em uso de medicamento ofertado pelo SUS (Risperidona), porém sem o efeito desejado, por isso foi prescrito o Aripiprazol 20mg/mL, por tempo indeterminado. Foram citados os códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): F84 – Transtornos globais do desenvolvimento e F90 – Transtornos hiperkinéticos.

2. Em documentos médicos da Clínica da Família Nildo Eymar de Almeida Aguiar AP 51 (Evento 1\_ANEXO2, páginas 25 e 26), emitidos em 14 de março e 18 de junho de 2024, pelo [NOME] [REGISTRO], encontra-se em acompanhamento na referida unidade de saúde e aguardando o especialista e reabilitação intelectual de um quadro de autismo severo, em uso de medicamento regulares. Sendo prescrito Aripiprazol 20mg/mL (Arpejo®) – tomar 2 gotas de 8/8 horas. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): F84 – Transtornos globais do desenvolvimento.

### **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.

4. A Deliberação CIB-RJ nº 7.208, de 11 de maio de 2023 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. 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.

8. O medicamento Aripiprazol está sujeito a controle especial, de acordo com a Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e suas atualizações. Portanto, a dispensação deste está condicionada a apresentação de receituário adequado.

## **DO QUADRO CLÍNICO**

1. 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. 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. Ademais, a manifestação dos sintomas pode mudar ao longo da vida passando de dificuldades com a linguagem e hiperatividade na infância para distúrbios de humor e hipoatividade na adolescência e vida adulta jovem, por exemplo. Há variabilidade também nas comorbidades, que podem incluir comprometimento cognitivo e condições físicas e psíquicas. Aproximadamente 70% dos indivíduos com TEA preenchem critério diagnóstico para, pelo menos, um outro transtorno mental ou de comportamento (frequentemente não reconhecido), e 40% apresentam, pelo menos, outros dois transtornos mentais principalmente ansiedade, transtorno do déficit de Atenção com hiperatividade (TDAH) e transtorno desafiador de oposição.

3. O transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é considerado uma condição do neurodesenvolvimento, caracterizada por uma tríade de sintomas envolvendo desatenção, hiperatividade e impulsividade em um nível exacerbado e disfuncional para a idade. Os sintomas iniciam-se na infância, podendo persistir ao longo de toda a vida. Os sintomas e o comprometimento do TDAH são frequentemente graves durante a infância e podem evoluir ao longo da vida. Por se tratar de um transtorno de neurodesenvolvimento, as dificuldades muitas vezes só se tornam evidentes a partir do momento em que as responsabilidades e independência se tornam maiores, como quando a criança começa a ser avaliada no contexto escolar ou quando precisa se organizar para alguma atividade ou tarefa sem a supervisão dos pais. Os indivíduos com TDAH também apresentam dificuldades nos domínios das funções cognitivas, como resolução de problemas, planejamento, orientação, flexibilidade, atenção prolongada, inibição de resposta e memória de trabalho. Outras dificuldades envolvem componentes afetivos, como atraso na motivação e regulação do humor.

## **DO PLEITO**

1. O mecanismo de ação do Aripiprazol como ocorre com outras drogas eficazes no tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar, é desconhecido. No entanto, foi proposto que a eficácia é mediada por uma combinação da atividade agonista parcial nos receptores D2 e 5-HT1A e da atividade antagonista nos receptores 5-HT2A. Está indicado no tratamento da esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar.

## **III – CONCLUSÃO**

1. Informa-se que o medicamento Aripiprazol não apresenta indicação descrita em bula2 para o tratamento do transtorno do espectro do autismo e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, quadro clínico apresentado pelo Autor, conforme relatado em documentos médicos. Assim, sua indicação, nesse caso, configura uso off label.

2. Ainda sem tradução oficial para o português, usa-se o termo 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 no País, que, no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Engloba variadas situações em que o medicamento é usado em não conformidade com as orientações da bula, incluindo a administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas; indicações e posologias não usuais;



administração do medicamento por via diferente da preconizada; administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado; e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento.

3. 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 do transtorno do espectro do autismo e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.

4. Informa-se que, a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, autoriza o uso off label de medicamento em que a indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro na Anvisa, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Conitec, demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

5. De acordo com literatura consultada 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.

6. Os antipsicóticos de segunda geração surgem como opção terapêutica no tratamento para o transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), principalmente, na redução dos sintomas, como impulsividade agressividade déficit de atenção e hiperatividade e irritabilidade. Nessa categoria, os medicamentos mais prescritos são: Aripiprazol e Risperidona.

7. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado, insta mencionar que o Aripiprazol não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

8. 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 Autismo1, preconizando os seguintes fármacos: 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, através do CEAF, o medicamento Risperidona 1mg e 2mg.

9. 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 Risperidona1.

10. 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 Risperidona1.

11. Cabe ainda resgatar o relato médico (Evento 1, ANEXO2, Página 23), que o Autor "... atualmente em uso de medicamento oferecido pelo SUS (Risperidona), porém sem o efeito desejado, por isso associado a Aripiprazol". Assim, cumpre informar que o Autor está utilizando o medicamento disponibilizado pelo SUS para o tratamento do Autismo.

12. Para o tratamento do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade3, através da Portaria Conjunta Nº 14, de 29 de julho de 2022. No que tange ao gerenciamento do TDAH, dada à complexidade dessa condição, preconiza-se a intervenção multimodal, incluindo intervenções não medicamentosas (precisamente intervenções cognitivas e comportamentais) para melhora dos sintomas deste transtorno, no controle executivo e no funcionamento ocupacional e social. Enfatiza que as intervenções psicossociais, comportamentais e de habilidades sociais são essenciais para crianças e adultos com TDAH. Dentre as intervenções psicossociais, destaca-se a terapia cognitivo comportamental. Não foram recomendados tratamento com medicamentos, por fraca evidência2. Assim, o SUS não oferta medicamentos para tratamento do TDAH.



13. Elucida-se que o medicamento Aripiprazol possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Contudo, até o momento não foi submetido à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS).

14. Convém ressaltar que está previsto na bula<sup>3</sup> do medicamento pleiteado Aripiprazol, sua utilização é para uso adulto. Não há indicação aprovada para o uso de Aripiprazol em pacientes pediátricos. Destaca-se que o Autor nasceu em 12 de março de 2022 (Evento 1\_ANEXO2 págs. 1 e 2) e, portanto, apresenta, 02 anos de idade.

15. Assim, considerando que a bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária não abrange a faixa etária da Autora, e considerando que dados de eficácia e segurança para diversos medicamentos utilizados em crianças são escassos, neste caso, cumpre complementar que cabe ao profissional assistente determinar de acordo com a avaliação individual e sua vivência clínica, a utilização do referido medicamento.

16. No que concerne ao valor do medicamento pleiteado, 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).

17. De acordo com publicação da CMED, 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, o Aripiprazol 20mg/mL (Arpejo®) suspensão oral gotas com 15mL possui preço de fábrica R\$ 706,08 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 554,06; Aripiprazol 20mg/mL (Arpejo®) suspensão oral gotas com 30mL possui preço de fábrica R\$ 1.412,16 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 1.108,12, para o ICMS de 20%<sup>12</sup>.

É o parecer.

À 34<sup>a</sup> Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.