Nota Técnica 278244

Data de conclusão: 01/11/2024 13:14:47

Paciente

Idade: 28 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 278244

CID: F07 - Transtornos de personalidade e do comportamento devidos a doença, a lesão e a disfunção cerebral

Diagnóstico: Transtornos de personalidade e do comportamento devidos a doença, a lesão e a disfunção cerebral.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo:

ARIPIPRAZOL

Via de administração: VO

Posologia: Aripiprazol 20mg, 30 comprimidos. Tomar um comprimido, via oral, à noite.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: risperidona.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Tabela CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O aripiprazol é um antagonista parcial dos receptores dopaminérgicos que, dependendo da concentração plasmática, age ou como agonista ou como antagonista serotoninérgico [4,5]. É um medicamento da classe dos antipsicóticos atípicos [6]. Os medicamentos dessa classe possuem menor afinidade por receptores dopaminérgicos e interagem com outros receptores, como serotoninérgicos e noradrenérgicos, quando comparados com os antipsicóticos típicos (como haloperidol e clorpromazina). Apesar de apresentarem menos efeitos adversos extrapiramidais, os antipsicóticos atípicos estão associados a efeitos adversos cardiometabólicos, como ganho de peso [7].
Não foram localizados estudos especificamente para doença de base em tela, através de busca realizada no Pubmed em 10 de janeiro de 2024 utilizando os termos (down syndrome) AND (aripiprazole). As evidências apresentadas aqui, portanto, são extrapoladas de pacientes com outras condições.
Publicado em 2009, ECR, duplo-cego e controlado por placebo [8] randomizou 218 jovens com transtorno do espectro autista (TEA), entre 6 e 17 anos, em quatro grupos: aripiprazol em três doses (5, 10 e 15 mg/dia) e placebo. Todos os pacientes em uso de aripiprazol apresentaram melhora da agressividade (avaliada por meio de escalas preenchidas pelo profissional de saúde assistente e pelos familiares) e, em paralelo, ganho de peso. De fato, muitos descontinuaram o tratamento em função disso: 9,5% dos pacientes utilizando 5 mg/dia; 13,6%, 10 mg/dia; e 7,4%, 15 mg/dia.
Outro ECR, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, randomizou 98 pacientes, de 6 a 17 anos, em dois grupos: aripiprazol (n=47) e placebo (n=51) [9]. Os resultados foram semelhantes ao estudo anterior: na oitava semana de seguimento, os pacientes em uso de aripiprazol aparentavam alívio da agressividade. Durante o estudo, pacientes tratados com aripiprazol apresentaram efeitos adversos (91,5% vs. 72,0%) e descontinuaram o tratamento mais frequentemente do que o grupo controle (10,6% vs. 5,9%). Além disso, o aripiprazol foi responsável por importante aumento de peso médio (2,0 Kg vs. 0,8 Kg; P=0,005) e de IMC (28,9% vs. 6,1%; P<0,01). Um terceiro ECR, duplo cego, controlado por placebo, publicado em 2017, randomizou 92 jovens, de 6 a 17 anos, em dois grupos: aripiprazol (n=47) e placebo (n=45) [10]. Mais uma vez, o aripiprazol mostrou-se eficaz quando comparado ao placebo. Contudo, pacientes tratados com aripiprazol relataram mais frequentemente aumento de apetite (4,3% vs. 2,2%), ganho de mais de 7% do peso (27,7% vs. 6,7%) e elevação do IMC da linha de base para a oitava semana (0,40 vs. 0,03 kg/m2; P=0,035). Aripiprazol também foi responsável por taxas elevadas de colesterol total maior que 200 mg/dL (17% vs. 9,1%). Dessa forma, observa-se que o aripiprazol, quando comparado ao placebo, é eficaz no tratamento da agressividade, nos estudos apresentados, em pacientes com TEA, porém às custas de efeitos adversos cardiometabólicos.
A eficácia, tolerabilidade e segurança do aripiprazol em comparação com a risperidona (medicamento disponível no SUS) foi avaliada em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e

multicêntrico, chamado BAART [11]. Oitenta crianças e adolescentes, entre 6 e 17 anos de idade, foram inicialmente tratadas com placebo. Após duas semanas, 16 participantes, que responderam ao uso de placebo, foram excluídos do estudo. O restante foi randomizado para risperidona (n=30) ou aripiprazol (n=31). Ambos grupos responderam ao tratamento e, por vezes, a risperidona mostrou-se superior ao aripiprazol no alívio da agressividade, medida pelo instrumento Aberrant Behavior Checklist - Irritability subscale. Ao final do seguimento, pacientes em uso de risperidona haviam reportado mais frequentemente efeitos adversos (77,0% vs. 61,0%). Quatro pacientes recebendo aripiprazol descontinuaram o tratamento em função dos efeitos adversos - especificamente, enurese noturna, ganho de peso, dor no estômago e tremores -, enquanto dois pacientes em uso de risperidona cessaram medicação em decorrência de um único efeito adverso - o ganho de peso. Uma porcentagem maior de pacientes em uso de risperidona aumentaram mais de 7% sua massa corpórea quando comparado a aripiprazol (70% vs. 26%).

Esses resultados não foram confirmados por estudos posteriores. Um segundo estudo comparou alívio de sintomas de agressividade de pacientes diagnosticados com TEA, que foram manejados com aripiprazol (n=40), risperidona (n=42) ou olanzapina (n=20) [12]. Todas as alternativas provaram-se eficazes. Contudo, a frequência de aumento importante de peso diferiu entre os grupos (P=0,01): 55% dos pacientes tratados com olanzapina, 37,5% dos pacientes manejados com aripiprazol e 19,0% dos pacientes que fizeram uso de risperidona aumentaram de peso. Além disso, uma revisão sistemática que buscou avaliar segurança e tolerabilidade das alternativas medicamentosas para o manejo de agressividade em pacientes diagnosticados com TEA também não evidenciou diferenças entre os dois medicamentos [13]. Um total de 54 ECR e estudos observacionais, com e sem grupo comparativo, foram incluídos. Dentre eles, 51 avaliou antipsicóticos atípicos (predominantemente aripiprazol e risperidona), dois estudaram um antipsicótico típico (haloperidol) e um examinou 14 antipsicóticos. Apenas quatro ECR foram considerados com baixo risco de viés. Oito ECR foram incluídos na metanálise. Ganho de peso foi um efeito adverso frequente e importante causa de interrupção do tratamento independentemente do antipsicótico utilizado, risperidona ou aripiprazol.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
ARIPIPRAZOL	20 MG COM BL AL/AL X 30	CT13	R$478,79	R$6.224,27

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O aripiprazol é comercializado no Brasil por inúmeras empresas. A partir de consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em janeiro de 2024 selecionou-se a opção menos custosa. Trata-se do medicamento fabricado pelo Laboratório Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica LTDA. Com base nesta informação e na prescrição médica juntada ao processo, elaborou-se a tabela acima, com o custo para um ano de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade acerca da utilização de aripiprazol no manejo de transtornos de personalidade adequadas ao contexto brasileiro, nem em busca específica a agências de saúde internacionais, como National Institute for Health Care and Excellence do governo britânico, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health do governo canadense e Scottish Medicines Consortium, do governo escocês.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução da agressividade em relação ao placebo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Trata-se de caso de difícil manejo, com uso prévio de diversas alternativas terapêuticas e acompanhamento por especialista em neurologia e psiquiatria.
A ausência de alternativas disponíveis no SUS, bem como a eficácia comprovada e possível custo-efetividade em limiar aceitável, justifica o parecer favorável para utilização da aripiprazol como segunda linha de tratamento de agressividade neste paciente com transtorno de personalidade.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Skodol A. Overview of personality disorders. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2023; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/search?search=transtornos%20de%20personalidade&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=pt&max=10&index=&autoCompleteTerm=
2. Nelson, KJ. Personality disorders: Overview of pharmacotherapy. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2023; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/personality-disorders-overview-of-pharmacotherapy?search=transtornos%20de%20personalidade&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
3. Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T, Passchier J, Duivenvoorden H. Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analyses of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry. janeiro de 2010;71(1):14–25.
4. Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. Neurotherapeutics. 2010;7(3):258–63.
5. Schatzberg AF, DeBattista C. Manual de psicofarmacología clínica. Artmed Editora; 2016.
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf
7. Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, et al.

Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. New England journal of Medicine. 2005;353(12):1209–23.
8. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. novembro de 2009;48(11):1110–9.
9. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. Pediatrics. dezembro de 2009;124(6):1533–40.
10. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, et al. Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Child Psychiatry Hum Dev. outubro de 2017;48(5):796–806.
11. DeVane CL, Charles JM, Abramson RK, Williams JE, Carpenter LA, Raven S, et al. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial. Pharmacotherapy. junho de 2019;39(6):626–35.
12. Hesapcioglu ST, Ceylan MF, Kasak M, Sen CP. Olanzapine, risperidone, and aripiprazole use in children and adolescents with Autism Spectrum Disorders. Research in Autism Spectrum Disorders. 2020;72:101520.
13. Alfageh BH, Wang Z, Mongkhon P, Besag FMC, Alhawassi TM, Brauer R, et al. Safety and Tolerability of Antipsychotic Medication in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Paediatr Drugs. junho de 2019;21(3):153–67.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, ATESTMED10, Página 1), a parte autora, com 25 anos de idade, possui Síndrome de Down. Refere alucinações auditivas, apresenta intensa agressividade, com explosões de raiva incontrolável e agitação psicomotora, tendo agredido sua última psiquiatra. Está em acompanhamento com o mesmo médico psiquiatra desde 25/10/2018, sendo o décimo primeiro médico desta especialidade a ser consultado pelo paciente, segundo a família. Também segundo família, fez uso prévio de risperidona, quetiapina, haloperidol, clorpromazina, levomepromazina, periciazina, ácido valpróico, carbamazepina e carbonato de lítio, não ficando claro o esquema terapêutico atual. Teve aripiprazol 20mg/dia acrescentado ao tratamento, com ótima resposta. Pela gravidade do quadro, a troca do medicamento por olanzapina ou clozapina não é autorizada pelo médico psiquiatra. Pleiteia provimento jurisdicional de aripiprazol.
A personalidade consiste em padrões duradouros de perceber, relacionar-se e pensar sobre o ambiente e sobre si mesmo, que são exibidos em vários contextos sociais e pessoais. Um transtorno de personalidade é diagnosticado quando os traços de personalidade são tão inflexíveis e mal adaptativos em uma ampla gama de situações que causam sofrimento significativo e prejuízo no funcionamento social, ocupacional e de papéis. O pensamento, as demonstrações de emoção, a impulsividade e o comportamento interpessoal do indivíduo devem desviar-se marcadamente das expectativas da cultura do indivíduo para serem qualificados como um transtorno de personalidade [1].
A prevalência média estimada de transtornos de personalidade na população em geral é de 11%, podendo ser um pouco mais comuns em homens e jovens, e são comuns entre pessoas com baixa escolaridade e desempregados, embora os transtornos de personalidade individuais

difiram em gênero e idade. Esses transtornos são altamente comórbidos entre si e com outros transtornos mentais de não personalidade [1].
O tratamento de primeira linha é a psicoterapia; no entanto, os pacientes com transtornos de personalidade podem ser altamente sintomáticos e muitas vezes recebem prescrição de vários medicamentos, incluindo antipsicóticos, antidepressivos e estabilizadores de humor [2,3].