Nota Técnica 186131

Data de conclusão: 13/12/2023 17:17:32

Paciente

Idade: 9 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Seringueiras/RO

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

Vara/Serventia: Vara Única - São Miguel do Guaporé

Tecnologia 186131

CID: F84.0 - Autismo infantil

Diagnóstico: Autismo infantil

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, 10 mg, VO, 1 e 1/2 comprimidos por dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: sim, a risperidona, conforme PCDT [18]

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: sim, estão disponíveis seis medicamentos genéricos (entre eles, o fármaco Aipri®) e dez medicamentos similares (Biquiz®, Kavium®, Confilify®, Hedd®, Sensaz®, Harip®, Toarip®, Aristab®, Harip®, Biquiz®)

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 e, dependendo da concentração plasmática, age ou como agonista ou como antagonista serotoninérgico [19,20]. O aripiprazol, bem como a risperidona, é um medicamento da classe dos antipsicóticos atípicos, que possuem menor afinidade por receptores dopaminérgicos e interagem com outros receptores, como serotoninérgicos e noradrenérgicos, quando comparados com os antipsicóticos típicos. Apesar de apresentarem menos efeitos adversos extrapiramidais, eles estão associados a efeitos adversos cardiometabólicos, como ganho de peso [21]. A dose recomendada de aripiprazol é de 10 a 30 mg/dia.

Sabe-se que o aripiprazol é eficaz no manejo de agressividade em pacientes com TEA por meio de três ensaios clínicos randomizados (ECR) [22,23]. Publicado em 2009, ECR, duplo-cego e controlado por placebo randomizou 218 jovens, 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/d. 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) [23]. 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) [24]. 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 associada ao 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 [25]. 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) [26]. 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 [27]. 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.

Outra revisão sistemática, com objetivos similares, comparou risperidona, aripiprazol, lurasidona e placebo no tratamento de agressividade em jovens diagnosticados com TEA [28]. Oito ECR foram incluídos na metanálise, totalizando 878 pacientes. Risperidona e aripiprazol apresentaram eficácia similar, bem como perfil de segurança equivalentes, sem diferença estatisticamente significativa em ganho de peso.

Com relação ao uso de aripiprazol no tratamento de pessoas com diagnóstico de TDAH, revisão sistemática do grupo Cochrane, publicada em 2017, avaliou-se antipsicóticos atípicos para transtornos de comportamento disruptivo em crianças e jovens [16]. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados, envolvendo crianças e adolescentes (até 18 anos de idade), com diagnóstico de transtornos de comportamento disruptivo, inclusive comórbidos ao TDAH. O desfecho primário foi agressividade. Quando comparado ao placebo, com base em estudos de reduzida qualidade, risperidona mostrou-se superior no manejo de agressividade. Foi identificado apenas um ensaio clínico, de reduzida qualidade metodológica, incluindo o aripiprazol [29]. Nele, dez adolescentes com diagnóstico de transtorno de conduta foram tratados com aripiprazol, em doses flexíveis. Com base na impressão do médico assistente e dos familiares, os adolescentes exibiram redução do comportamento agressivo.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
ARIPIPRAZOL	10 MG COM BL AL/AL X 30	CT13	R$ 87,66	R$ 1.139,58

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) em Rondônial (ICMS 17,5%). 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 por diferentes empresas no Brasil. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em novembro de 2023 e na posologia prescrita elaborou-se a tabela acima.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando aripiprazol e risperidona em pacientes com TEA adequadas ao contexto brasileiro, nem em busca específica a agências de saúde internacionais, como National Institute for Health Care and Excellence do governo britânico e a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health do governo canadense.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: alívio da agressividade em pessoas com diagnóstico de TEA. Se comparado a outros antipsicóticos, como a risperidona (alternativa disponível pelo SUS), espera-se eficácia equivalente. Desconhece-se, contudo, seu impacto nos sintomas associados ao TDAH.

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

Conclusão

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A ausência de alternativas disponíveis no SUS, bem como a eficácia comprovada e possível custo-efetividade em limiar aceitável, justificaria parecer favorável para utilização da aripiprazol como segunda linha de tratamento de agressividade em TEA. Porém não consta em laudo médico refratariedade ao tratamento disponibilizado pelo SUS, não justificando portanto sua prescrição em detrimento das alternativas ainda disponíveis na rede.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Augustyn M. Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis. Up To Date Inc [Updated Jan 17, 2020]< https://www uptodate com/contents/autism-spectrum-disorder-beyond-thebasic>(Accessed on September 5, 2017). 2020;
2. Baxter AJ, Brugha T, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. Psychological medicine. 2015;45(3):601–13.
3. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Behavioral and educational interventions - UpToDate [Internet]. [citado 8 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/607
4. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA).

5. Linha de cuidado para a atenção às pessoas com transtornos do espectro do autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde.
6. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
7. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. The Lancet. 2015;385(9983):2190–6.
8. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Normalized functioning in youths with persistent attention-deficit/hyperactivity disorder. The Journal of pediatrics. 1998;133(4):544–51.
9. Catalá-López F, Hutton B, Page MJ, Driver JA, Ridao M, Alonso-Arroyo A, et al. Mortality in persons with autism spectrum disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and Meta-analysis. JAMA pediatrics. 2022;e216401–e216401.
10. Rodrigues R, Lai M, Beswick A, Gorman DA, Anagnostou E, Szatmari P, et al. Practitioner review: Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and youth with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2021;62(6):680–700.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng87
12. Greenfield B, Hechman L. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. Expert Review of Neurotherapeutics. 2005;5(1):107–21.
13. ATTENTION-DEFICIT SO, DISORDER H. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics. 2011;128(5):1007.
14. Jain U, Hechtman L, Quinn D, Turgay A, Yaremko J, Mutch C. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines. Toronto, Canada: CADDRA. 2006;
15. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of psychopharmacology. 2014;28(3):179–203.
16. Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, Stasiak K. Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. Cochrane database of systematic reviews. 2017;(8).
17. Lunsky Y, Khuu W, Tadrous M, Vigod S, Cobigo V, Gomes T. Antipsychotic use with and without comorbid psychiatric diagnosis among adults with intellectual and developmental disabilities. The Canadian Journal of Psychiatry. 2018;63(6):361–9.
18. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. [Internet]. 2016 mar [citado 4 de abril de 2020]. Report No.: PORTARIA No 324. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/Portaria-324-de-31-de-mar--o-de-2016.pdf
19. Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. Neurotherapeutics. 2010;7(3):258–63.
20. Schatzberg AF, DeBattista C. Manual de psicofarmacología clínica. Artmed Editora; 2016.
21. 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.
22. 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. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.

2009;48(11):1110–9.
23. 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. 2009;124(6):1533–40.
24. 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 & Human Development. 2017;48(5):796–806.
25. 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: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2019;39(6):626–35.
26. 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.
27. Alfageh BH, Wang Z, Mongkhon P, Besag FM, Alhawassi TM, Brauer R, et al. Safety and Tolerability of Antipsychotic Medication in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pediatric Drugs. 2019;1–15.
28. Fallah MS, Shaikh MR, Neupane B, Rusiecki D, Bennett TA, Beyene J. Atypical antipsychotics for irritability in pediatric autism: A systematic review and network meta-analysis. Journal of child and adolescent psychopharmacology. 2019;29(3):168–80.
29. Kuperman S, Calarge C, Kolar A, Holman T, Barnett M, Perry P. An open-label trial of aripiprazole in the treatment of aggression in male adolescents diagnosed with conduct disorder. Ann Clin Psychiatry. 2011;23(4):270–6.

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Em breve laudo é informado que o paciente em tela é acompanhado na Unidade Básica de saúde de Novo Planalto e apresenta diagnóstico de transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Atualmente, encontra-se em tratamento com metilfenidato 10mg e aripiprazol 10mg. Nesses termos, pleiteia o provimento judicial dos respectivos medicamentos. A presente nota versará sobre o pleito de aripiprazol no contexto de TEA e TDAH.
O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma disfunção biológica do desenvolvimento do sistema nervoso central caracterizada por déficits na comunicação e interação social com padrão de comportamentos e interesses restritos e repetitivos. Os sintomas estão presentes em fase bem precoce, mas usualmente se tornam aparentes quando se iniciam as demandas por interação social. A apresentação clínica e o grau de incapacidade são variáveis e podem estar presentes outras condições comórbidas, como epilepsia, deficiência intelectual e Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade [1]. A prevalência global é estimada em 7,6:1.000 e é mais comum em meninos [2].
O tratamento do indivíduo com TEA deve ser altamente individualizado, levando em consideração idade, grau de limitação, comorbidades e necessidades de cada paciente [3–5]. O objetivo deve ser maximizar a funcionalidade e aumentar a qualidade de vida. Embora não haja cura, a intervenção precoce e intensiva está associada com melhor prognóstico.
A base do tratamento envolve intervenções comportamentais e educacionais, usualmente

orientadas por equipe multiprofissional. As diretrizes para o cuidado da pessoa com TEA do Ministério da Saúde preconizam o Projeto Terapêutico Singular (PTS) como a orientação geral para o manejo desses pacientes [4]. O PTS deve envolver profissionais/equipes de referência com trabalho em rede e pluralidade de abordagens e visões, levando em consideração as necessidades individuais e da família, os projetos de vida, o processo de reabilitação psicossocial e a garantia de direitos.

Em linhas gerais, o diagnóstico de TDAH baseia-se no reconhecimento de desatenção excessiva, hiperatividade e impulsividade, com evidente prejuízo em funcionamento social ou acadêmico, em crianças menores de 12 anos de idade [6]. Em adultos, o TDAH caracteriza-se por sintomas de desatenção, impulsividade, inquietação e disfunção executiva com importante impacto na atividade laboral do paciente. Adultos com TDAH são mais frequentemente desempregados do que a população em geral e, quando empregados, exibem menor produtividade. Ademais, envolvem-se mais frequentemente em acidentes que culminam em maior taxa de mortalidade [7,8]. A comorbidade entre TEA e Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) acarreta em maior risco de mortalidade [9].

Acerca especificamente do tratamento de TDAH em pacientes com diagnóstico de TEA, metilfenidato e atomoxetina são alternativas eficazes e bem tolerados em comparação com o placebo [10]. Segundo protocolos internacionais, juntamente com estratégias não-medicamentosas, o uso de estimulantes, como o metilfenidato (independentemente se de ação imediata ou de longa duração), são recomendados como primeira linha de tratamento para crianças maiores de cinco anos de idade diagnosticadas com TDAH [11–15]. Antipsicóticos, como a risperidona e o aripiprazol, são comumente usados no manejo de comportamento agressivo de pacientes, não psicóticos [16,17].