Nota Técnica 59141

Data de conclusão: 17/12/2021 19:15:04

Paciente

Idade: 7 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Itaqui/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Unidade Avançada de Atendimento em Itaqui

Tecnologia 59141

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 10mg ½ cp dia

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: risperidona, conforme PCDT (6)

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 114,67

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 (10,11). 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 (12).
Sabe-se que o aripiprazol é eficaz no manejo de agressividade em pacientes com TEA por meio de três ensaios clínicos randomizados (ECR) (13,14). Publicado em 2009, ECR, duplo-cego e controlado por placebo randomizou 218 jovens, entre 6 e 17 anos, em quatro grupos: aripiprazol (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) (14). 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 (10,6% vs. 5,9%) o tratamento mais frequentemente do que o grupo controle. 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) (15). 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 (16). 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) (17). 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 (18).
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 (19). Oito ECR foram incluídos na metanálise, totalizando 878 pacientes. Três ECR compararam aripiprazol com placebo, três ECR compararam aripiprazol com placebo e um ECR comparou aripiprazol e risperidona. Risperidona e aripiprazol apresentaram eficácia similar, bem como perfil de segurança equivalentes, sem diferença estatisticamente significativa em ganho de peso

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Alívio da agressividade. Se comparado a outros antipsicóticos, como a risperidona (alternativa disponível pelo SUS), espera-se eficácia equivalente.

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

Conclusão

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O caso em tela possui alternativa disponível pelo SUS (risperidona), com eficácia equivalente e custo inferior. Ademais, trata-se de uma prescrição off label, dado que a indicação não está de acordo com aquela aprovada pela agência sanitária. Por fim, para o caso em tela, com 4 anos de idade, a eficácia e segurança do aripiprazol é incerta visto que os estudos disponíveis envolvem crianças e adolescentes, de 6 a 17 anos de idade

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
2. Augustyn M. Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis. Date Inc Updat Jan 17 2020 Httpswww Uptodate Comcontentsautism-Spectr-Disord--ThebasicAccessed Sept 5 2017. 2020;
3. Baghdadli A, Pascal C, Grisi S, Aussilloux C. Risk factors for self-injurious behaviours among 222 young children with autistic disorders. J Intellect Disabil Res. 2003;47(8):622–7.
4. Kanne SM, Mazurek MO. Aggression in children and adolescents with ASD: Prevalence and risk factors. J Autism Dev Disord. 2011;41(7):926–37.
5. Ministério da Saúde. Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo [Internet]. Brasília; 2012 [citado 4 de abril de 2020]. Report No.: Lei 12.764. Disponível em: http://legis.senado.leg.br/norma/588140
6. 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
7. Laura Weissman. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Overview of management. Date Inc Updat Dez 19 2012 Httpswwwuptodatecomcontentsautism-Spectr-Disord--Child-Adolesc-Overv--Manag. 2019;
8. Martins M, de Freitas Coelho NPM, Nogueira VC, Filho ALMM, Sena CL, da Costa MTTP. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA). 2014;
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders: A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2007.
10. Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. Neurotherapeutics. 2010;7(3):258–63.
11. Schatzberg AF, DeBattista C. Manual de psicofarmacología clínica. Artmed Editora; 2016.
12. 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.
13. 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. 2009;48(11):1110–9.
14. 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.
15. 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. 2017;48(5):796–806.
16. 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. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2019;39(6):626–35.
17. Hesapcioglu ST, Ceylan MF, Kasak M, Sen CP. Olanzapine, risperidone, and aripiprazole use in children and adolescents with Autism Spectrum Disorders. Res Autism Spectr Disord. 2020;72:101520.
18. 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. Pediatr Drugs. 2019;1–15.
19. 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. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2019;29(3):168–80.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos de médico reumatologista (Evento 1, OUT7, Página 1) e de médico dermatologista (Evento 1, OUT8, Página 1) indicando diagnóstico de Autismo Infantil (CID F84.0). Nesse contexto, pleitea-se o fármaco aripiprazol.
O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) decorre de uma disfunção biológica do desenvolvimento do sistema nervoso central (1) e caracteriza-se por déficits persistentes na comunicação verbal e não-verbal, bem como na interação social com padrão de comportamentos e interesses restritos e repetitivos. A prevalência é estimada em 7,6 a cada 1.000 habitantes e é mais comum em meninos (1). No Sul do Brasil, um estudo epidemiológico estimou prevalência de 3,85 a cada 10.000 habitantes (2).
Os sintomas do TEA estão presentes em fase bem precoce, entre 12 e 24 meses de idade, mas usualmente tornam-se aparentes quando se iniciam as demandas por interação social. A apresentação clínica e o grau de incapacidade são variáveis. Já na primeira infância, a criança demonstra atraso no desenvolvimento da linguagem associado a falta de interesse em contatos sociais. Segue-se a predileção por padrões não usuais de brincadeiras e pela repetição de comportamentos. Embora se trate de uma doença crônica, não é um transtorno degenerativo - ou seja, é possível que estratégias de aprendizagem venham a compensar, ou mascarar, a sintomatologia. Ainda assim, somente uma minoria de indivíduos com TEA vive e trabalha de forma independente na vida adulta. Condições comórbidas, como epilepsia, déficit cognitivo e transtorno do déficit de atenção, podem estar presentes e tendem a piorar o prognóstico (2). Metade das crianças diagnosticadas com TEA apresentam episódios de auto-agressão (3,4), o que pode acarretar em necessidade de internação hospitalar, além de causar impacto importante em familiares e cuidadores (3).
Conforme a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (Lei 12.764, de 27/12/2012), o tratamento do indivíduo com TEA deve ser individualizado, levando em consideração idade, grau de limitação, comorbidades e necessidades de cada paciente (5). O objetivo deve ser maximizar a funcionalidade e aumentar a qualidade de vida (6). Embora não haja cura, a intervenção precoce e intensiva está associada ao melhor prognóstico. A base do tratamento envolve intervenções comportamentais e educacionais, usualmente orientadas por equipe multiprofissional (7). Em acréscimo, as diretrizes para o cuidado da pessoa com TEA do Ministério da Saúde preconiza o Projeto Terapêutico Singular (PTS) como a orientação geral para o manejo desses pacientes (8).
O tratamento medicamentoso limita-se ao controle de sintomas associados, como a irritabilidade, após intervenções comportamentais focais mostrarem-se insuficientes (6,7,9). Mesmo nesse caso, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, o uso de medicamento deve ser associado a intervenções psicossociais (6). Naqueles pacientes que necessitarão de tratamento medicamentoso, o PCDT recomenda o uso de risperidona para controle da agressividade (6). Ganho de peso excessivo, sintomas extrapiramidais ou outros efeitos adversos que tenham impacto relevante na saúde e qualidade vida dos pacientes ou familiares

podem justificar a suspensão da risperidona, contanto representem risco maior do que o beneficio atingido pela redução do comportamento agressivo