



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 432/2020

Vitória, 10 de março de 2020

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
[REDACTED] representada por sua genitora
[REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara da Infância e Juventude de Aracruz – MM. Juiz de Direito Dr. Felipe Leitão Gomes – sobre o medicamento: **Aripiprazol 10 mg (Aristab[®], Confilify[®], Aipri[®] ou Toarip[®])**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial e documentos de origem médica juntado aos autos, a paciente com 12 anos e diagnóstico de ansiedade generalizada e distúrbio desafiador e de oposição, com inteligência superior, necessita segundo neurologista, de um dos medicamentos Aristab[®], Confilify[®], Aipri[®] ou Toarip[®] (Aripiprazol) 10mg. Em ajuste da medicação e em psicoterapia especializada.
2. Às fls. 19 consta prescrição de Aristab[®] ou Confilify[®] ou Aipri[®] ou Toarip[®].
3. Consta relatório neuropsicológico emitido em 2016 com informação de uso de Sertralina 25 mg.

II – ANÁLISE



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DA LEGISLAÇÃO

1. O disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria nº 533/GM/MS, de 28 de março de 2012 estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no SUS.
4. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantemente da RENAME vigente no SUS.
5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos medicamentos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

6. O **Estado do Espírito Santo dispõe de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Dispensação de Metilfenidato instituído por meio da Portaria 167-R de 29/09/10**. A mesma traz que *“a apresentação disponível do metilfenidato para os pacientes que atenderem os critérios definidos é a de 10mg. Além desta, também serão disponibilizadas as apresentações de 20mg, 30mg e 40mg, apenas para os casos que apresentem problemas de adesão ao tratamento com comprometimento de eficácia.”*

DA PATOLOGIA

1. No **transtorno de ansiedade generalizada**, as manifestações de ansiedade oscilam ao longo do tempo, mas não ocorrem na forma de ataques, nem se relacionam com situações determinadas. Estão presentes na maioria dos dias e por longos períodos, de muitos meses ou anos. O sintoma principal é a expectativa apreensiva ou preocupação exagerada, mórbida. A pessoa está a maior parte do tempo preocupada em excesso. Além disso, sofre de sintomas como inquietude, cansaço, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular, insônia e sudorese. O início do transtorno de ansiedade generalizada é insidioso e precoce. Os pacientes informam que sempre foram “nervosos”, “tensos”. A evolução se dá no sentido da cronicidade.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2. O **transtorno desafiador de oposição (TDO)** é um transtorno disruptivo, caracterizado por um padrão global de desobediência, desafio e comportamento hostil. Os pacientes discutem excessivamente com adultos, não aceitam responsabilidade por sua má conduta, incomodam deliberadamente os demais, possuem dificuldade em aceitar regras e perdem facilmente o controle se as coisas não seguem a forma que eles desejam.
3. O **TDO** é também altamente comórbido com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), estando presente em cerca de 50% desses pacientes. Mesmo que o TDO seja uma categoria diagnóstica independente, na maioria dos estudos os pacientes com TDO possuem TDAH comórbido ou são agrupados indistintamente aos pacientes com Transtorno de Conduta.
4. A prevalência estimada de TDO em amostras clínicas de TDAH é de cerca de 50%, muito mais alta do que na população geral. Kadesjo et al, comparando crianças com TDAH com e sem TDO, encontraram que o subtipo combinado de TDAH e maior gravidade de sintomas de TDAH foram mais comuns no grupo comórbido. Burns et al demonstraram que os sintomas de hiperatividade/impulsividade foram significativos fatores preditivos de desenvolvimento posterior de TDO. O TDAH parece ser um fator de risco para o desenvolvimento de TDO.

DO TRATAMENTO

1. Os dois componentes principais do tratamento dos **transtornos de ansiedade** são o emprego de medicamentos em médio e longo prazo e/ou a psicoterapia cognitivo comportamental. O diagnóstico deve ser abrangente para se elaborar um plano de tratamento com objetivos bem definidos. Os graus de incapacitação variam muito de caso para caso, nos diferentes transtornos de ansiedade. Certos sintomas, mesmo os considerados principais, muitas vezes não resultam em melhora significativa. Nem sempre o bloqueio dos ataques de pânico resolve a agorafobia.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2. O tratamento deverá incluir terapia farmacológica e não-farmacológica. Os fármacos de primeira linha no tratamento da desordem de ansiedade generalizada são os antidepressivos (como os ISRS, SNRI ou ISRSN) e os benzodiazepínicos.
3. Por causa das dúvidas quanto à importância clínica do transtorno de ansiedade generalizada e do predomínio do emprego de outras categorias diagnósticas de ansiedade, poucos estudos controlados foram realizados sobre o tratamento dessa condição.
4. A escolha do medicamento deve recair sobre um composto com eficácia determinada em ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados. Outro elemento é o perfil de efeitos indesejáveis. Os Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSs) são associados com vários efeitos indesejáveis (sonolência, insônia, ganho de peso, disfunção sexual, boca seca, constipação, piora dos sintomas no início do tratamento). Os antidepressivos tricíclicos são associados com acentuados efeitos anticolinérgicos. Os benzodiazepínicos (alprazolam, clonazepam) são associados com sedação, distúrbios cognitivos (dificuldade de concentração, amnésia), disfunção sexual, disfunção psicomotora, toxicidade comportamental (irritabilidade, agressividade, desinibição).
5. Apesar de induzirem vários efeitos indesejáveis, os Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSs) são, no presente, considerados uma opção melhor quanto à tolerabilidade do que os tricíclicos ou os benzodiazepínicos. Outro fator que pode pesar na escolha de um medicamento é o custo. Os tricíclicos, especialmente a imipramina, e os benzodiazepínicos são medicamentos mais antigos, acessíveis na forma de genéricos e de custo menor.
6. A conclusão prática para o médico quanto ao tratamento de manutenção dos transtornos de ansiedade seria a de que períodos de cerca de seis meses de tratamento farmacológico estariam indicados para a maioria dos casos. Em muitos casos, o tratamento farmacológico é mantido por períodos muito longo, de anos, por motivos como a resolução apenas parcial da sintomatologia ou pioras nítidas quando a dose do



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

medicamento começa a ser diminuída.

7. Com relação ao tratamento do **transtorno desafiador de oposição (TDO)**, o Treinamento de Manejo Parental, uma modalidade de terapia cognitivo-comportamental (TCC) que objetiva modificar o comportamento da criança por meio da alteração na forma dos pais lidarem com a criança, provou-se eficaz para TDO. Os estudos definem a quantidade de responsivos em torno de 40-50%, mesmo em populações tão diferentes do ponto de vista cultural, como americanos e chineses. As terapias cognitivas entraram recentemente mais em evidência, alcançando índices de resposta de até 74%. Provavelmente, a escolha apropriada da terapia depende das características psicológicas do paciente. Kazdin et al demonstraram que a TCC pode, inclusive, melhorar o funcionamento familiar e a satisfação matrimonial.
8. Há muitos relatos do efeito da medicação em caso de oposição e agressão, mas especialmente em pacientes que de fato têm TC ou TDAH comórbido. Além da questão da comorbidade, a maioria dos estudos está focada na agressão ou nos sintomas de TDO não necessariamente em pacientes com um diagnóstico de TDO. Kolko et al demonstraram em crianças com TDAH e TDO ou TC graves que o metilfenidato diminuía os sintomas opostos do paciente. Serra-Pinheiro et al encontraram que o metilfenidato era capaz de diminuir em 63% o preenchimento de critérios de TDO em pacientes com TDO comórbido com TDAH. Encontrou-se também que a clonidina foi significativamente eficaz na melhoria dos sintomas de TDO em pacientes agressivos com TDAH. Não há evidência de que os psicoestimulantes ou a clonidina sejam eficazes para TDO não comórbido com TDAH.
9. Os antipsicóticos e os estabilizadores de humor têm sido estudados em vários transtornos disruptivos graves, agrupando indistintamente TC e TDO. Campbell et al demonstraram a eficácia de haloperidol e lítio em casos de agressão, não aderência ao tratamento e explosões de cólera em pacientes agressivos. O ácido valpróico foi testado em pacientes com TDO ou TC com ímpetos explosivos e labilidade de humor. Oitenta por cento dos pacientes responderam em comparação a nenhum com placebo. A



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

risperidona foi investigada em relação a transtornos disruptivos, especialmente em pacientes com baixo QI, e foi considerada como significativamente eficaz para a melhoria da “calma ou adesão”. Uma série de casos relatou melhora em 82% dos pacientes com TDAH e TDO tratados com buspirona para seus sintomas de TDO. No entanto, a eficácia dessas drogas em um diagnóstico de TDO não foi sistematicamente testada.

DO PLEITO

1. **Aripiprazol (Aristab[®], Confilify[®], Aipri[®] ou Toarip[®]) 10mg:** A bula do medicamento afirma que o mesmo está indicado no tratamento da Esquizofrenia e tratamento agudo e de manutenção de episódios de mania e mistos associados ao Transtorno Bipolar do tipo I. Seu mecanismo de ação, assim como ocorre com outras drogas eficazes no tratamento de Esquizofrenia e Transtorno Bipolar, é desconhecido. No entanto, foi proposto que a eficácia do Aripiprazol é mediada por uma combinação da atividade agonista parcial nos receptores D2 e 5-HT1A e da atividade antagonista nos receptores 5-HT2A.

2.1 Uma revisão Cochrane examinou a eficácia e tolerabilidade entre Aripiprazol e outros antipsicóticos de segunda geração (Olanzapina e Risperidona) para pessoas com esquizofrenia, na qual foram incluídos quatro ensaios clínicos com 1404 participantes. Quando comparado com Risperidona, **não houve diferença de eficácia entre esses dois antipsicóticos**, enquanto os efeitos adversos metabólicos foram mais reduzidos com uso de Aripiprazol, entretanto, a ocorrência de tremores foi maior no grupo de pacientes que utilizava Aripiprazol. Os autores dessa revisão concluíram que Aripiprazol pode ser menos eficaz do que a Olanzapina no que se refere ao estado mental, mas demonstrou melhor tolerabilidade em termos de efeitos adversos metabólicos e sedação. Não há evidências de diferenças de eficácia entre Aripiprazol e Risperidona, mas parece que Aripiprazol também foi mais bem tolerado quanto aos efeitos adversos como distonias, aumento dos níveis de colesterol e



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

prolactina e prolongamento do intervalo Q-T (CEFT, 2010).

2.1 Este fármaco é aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), sendo recomendado somente em alguns casos e não na maioria, devido às falhas metodológicas significativas presentes nos estudos aleatorizados disponíveis, incluindo amostra reduzida de pacientes.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. **Considerando os documentos juntados aos autos, trata-se de paciente com diagnóstico de ansiedade generalizada e distúrbio desafiador e de oposição. Neste caso, a utilização de medicamentos antipsicóticos pode estar indicado.**
2. Assim devemos esclarecer que o medicamento **Aripiprazol (Aristab[®], Confilify[®], Aipri[®] ou Toarip[®]) 10mg** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
3. Entretanto estão padronizados na RENAME, sob a competência de fornecimento da rede municipal de saúde, medicamentos pertencentes à mesma classe terapêutica, quais sejam **Clorpromazina e Haloperidol**, bem como os medicamentos estabilizadores do humor **Ácido Valpróico e Carbonato de lítio** (citados no tópico “tratamento” do presente parecer técnico-científico, assim como o Haloperidol).
4. Conforme já informado acima, com relação ao tratamento do **transtorno desafiador de oposição (TDO)**, o Treinamento de Manejo Parental, uma modalidade de terapia cognitivo-comportamental (TCC) que objetiva modificar o comportamento da criança por meio da alteração na forma dos pais lidarem com a criança, provou-se eficaz para o TDO.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

5. Ressaltamos que não consta nos autos informações pormenorizadas sobre o quadro clínico atual apresentado pela requerente, bem como sobre os tratamentos anteriormente realizados e/ou em associação ao medicamento pretendido. Ademais não consta nos autos informação acerca de intervenções psicossociais realizadas.
6. Frente ao exposto, apesar de se constituir em uma alternativa de tratamento farmacológico para a condição clínica que aflige a Requerente, considerando que não há relato pormenorizado sobre o tratamento prévio tanto farmacológico quanto psicoterápico (considerado clinicamente relevante segundo literatura científica), **conclui-se que no presente momento não é possível afirmar que não haveria sucesso terapêutico com uso adequado dos medicamentos padronizados em associação à abordagem não farmacológica, como por exemplo terapia cognitivo comportamental.**



REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

DUCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J.. Medicina **Ambulatorial: condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

FUCHS, Flávio; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006, 543p.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

ESPÍRITO SANTO. Secretaria de Estado da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Dispensação do Metilfenidato**. Disponível em:
<http://farmaciacidade.saude.es.gov.br/download/Protocolo_Clinico_Diretrizes_Terapeuticas_Dispensacao_Metilfenidato.pdf>. Acesso em: 09 mar. 2020.

SIQUEIRA, C. M. **Avaliação neurológica e neuropsicológica de crianças com mau desempenho escolar em escola pública e particular**. Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, 2011. Disponível em:
<http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-9C3JWV/cludia_machado_siqueira_disserta_o_2011.pdf?sequence=1>. Acesso em: 09 mar. 2020.

SERRA-PINHEIRO MA ET AL. **Transtorno desafiador de oposição: uma revisão de correlatos neurobiológicos e ambientais, comorbidades, tratamento e prognóstico**. Rev Bras Psiquiatr 2004;26(4):273-6. Disponível em:
<<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v26n4/a13v26n4.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2020.