



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 07/2012 (Atualizada em 04/12/2015)

Princípio Ativo: **Aripiprazol**.

Medicamento de Referência¹: **Aristab®**.

Nomes comerciais: **Abilify®**.

Medicamento genérico: **Aripiprazol**.

Sumário

1. O que é o aripiprazol?	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?	4
6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o aripiprazol?	7
7. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?	7
8. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	8
9. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	8

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.
- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.
- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RESOLUÇÃO-RDC N° 16, DE 05/03/2007; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 17, de 05/03/2007; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A presente Nota Técnica foi elaborada por farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é o aripiprazol?

O aripiprazol é a substância ativa do medicamento com o nome comercial acima exposto. O medicamento aripiprazol é um antipsicótico atípico que produz estimulação sobre os receptores dopaminérgicos (D2 e D3), e sobre os receptores serotoninérgicos (5HT1A), contudo o mecanismo de ação dessa medicação ainda é desconhecido. Sua forma de apresentação é em comprimido de 10, 15, 20 e 30mg.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são²:

1. Tratamento de esquizofrenia;
2. Tratamento agudo e de manutenção de episódios de mania e mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I.

² _____. Bulário Eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2124042014&pIdAnexo=1995778 [Acesso: 04/12/2015].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor. Consoante informações contidas na página eletrônica da ANVISA, o medicamento apresenta preço registrado na CMED³.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Revisão sistemática realizada por Komossa et al., 2009 comparou os efeitos do aripiprazol com outros antipsicóticos atípicos para as pessoas com esquizofrenia. A revisão incluiu quatro estudos com 1.404 participantes e confrontou aripiprazol contra olanzapina, e aripiprazol contra risperidona. **Aripiprazol se mostrou menos eficaz do que a olanzapina* em termos do estado mental geral. Comparado com a risperidona*, não existiu diferença na eficácia.** Estudos randomizados comparando aripiprazol com outras drogas antipsicóticas de segunda geração não estão disponíveis⁴.

³ANVISA.

Disponível

em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d3042d804aa6f0c3a1c5b7218f91a449/LISTA+CONFORMIDADE_2015-11-20.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em 04/12/2015.

* Medicamento disponível no SUS.

⁴ Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, Kissling W, Leucht S. Aripiprazole versus other atypical



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Revisão realizada por Tsai et al., 2011 analisou criticamente as evidências que apoiam o uso do aripiprazol no tratamento de manutenção do transtorno bipolar e examinou como a evidência foi divulgada na literatura científica. Foram encontradas apenas duas publicações de ensaios clínicos duplo-cego, randomizados e controlados, ambos descrevendo os resultados de um único estudo realizado por Keck et al.. **Quatro questões limitam a interpretação de apoiar o uso de aripiprazol para manutenção bipolar: (1) duração insuficiente para demonstrar a eficácia de manutenção; (2) a fase duplo-cega do estudo Keck foi baseada em uma amostra de pacientes que já haviam respondido à medicação durante a fase de estabilização da síndrome, excluindo os pacientes que tiveram efeitos adversos, falta de eficácia, dentre outras razões, assim, limitando a generalização dos resultados do julgamento; (3) possível fusão de efeitos adversos devido à interrupção abrupta de medicamentos, com efeito benéfico do tratamento, e (4) uma taxa de conclusão baixa.** Os participantes que completaram o estudo apresentavam sintomas mais leves no início do estudo e um curso de doença menos grave. Foi encontrado, conflito de interesse relacionado com o fabricante. Dessa forma, é preocupante e aceitação acrítica da publicação, que pode ser desviar pacientes de tratamentos mais eficazes⁵.

Meta-análise que avaliou a eficácia dos antipsicóticos atípicos (quetiapina, aripiprazol e olanzapina) em ensaios controlados com placebo na depressão bipolar, revelou que a quetiapina e a olanzapina possuem superioridade e eficácia após uma semana de tratamento⁶.

5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD006569.

⁵ Tsai AC, Rosenlicht NZ, Jureidini JN, Parry PI, Spielmans GI, Healy D. Aripiprazole in the maintenance treatment of bipolar disorder: a critical review of the evidence and its dissemination into the scientific literature. PLoS Med. 2011 May;8(5):e1000434. Epub 2011 May 3.

⁶ Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2010 Feb;13(1):5-14. Epub 2009 Jul 29.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS⁷ é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, **o que antes era feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS.**

Nesse sentido, quando submetido à CONITEC-SUS um processo de análise de incorporação de tecnologia, esse órgão dispõe de 180 dias para analisá-lo, contados da data do protocolo do pedido, podendo prorrogar por mais 90 dias a análise, caso as circunstâncias do caso exigirem⁸.

Até o presente momento não há manifestação expressa da CONITEC a respeito do medicamento desta Nota Técnica, no entanto, a **CITEC** realizou estudo sobre a utilização de **aripiprazol** para o tratamento das doenças **esquizofrenia**, e posiciona-se da seguinte forma:

⁷ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. § 1º A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina. § 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente: I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso; II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.”

⁸ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-R. A incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

"Revisão Sistemática da Cochrane concluiu que os antipsicóticos atípicos (quetiapina, risperidona, aripiprazol, paliperidona) são efetivos e seguros quando comparados ao placebo ou quando comparados a outros antipsicóticos típicos no tratamento da esquizofrenia, entretanto observou-se que no tratamento da esquizofrenia os antipsicóticos típicos e atípicos não demonstram diferenças estatisticamente significativas na melhora global medida por escalas de sintomas."

No processo de discussão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esquizofrenia⁹, coordenado pela SAS, foram revisadas meta-análises^{10 e 11} com comparações contra placebo ou entre si de vários medicamentos, dentre os quais o aripiprazol. As evidências não demonstraram superioridade, no tratamento da esquizofrenia do aripiprazol. Conforme as evidências encontradas^{12, 13 e 14}, foram constatadas que o aripiprazol *"é muito semelhante em eficácia aos demais antipsicóticos em estudos de esquizofrenia em geral e, nos casos de esquizofrenia refratária, também não demonstrou superioridade em relação aos demais para justificar aqui sua inclusão."*¹⁵.

O SUS já disponibiliza uma variedade de medicamentos anti-psicóticos típicos e atípicos que viabilizam o tratamento medicamentoso dos pacientes portadores de esquizofrenia.

⁹ BRASIL. Ministério da Saúde – MS. Protocolos Clínicos. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_esquizofrenia_2013.pdf [Acesso em 04/12/2015].

¹⁰ Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD006569.

¹¹ El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD004578.

¹² Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet. 2008;371(9618):1085-97.

¹³ Rabinowitz J, Levine SZ, Barkai O, Davidov O. Dropout rates in randomized clinical trials of antipsychotics: a meta-analysis comparing first- and second-generation drugs and an examination of the role of trial design features. Schizophr Bull. 2009;35(4):775-88.

¹⁴ Bhattacharjee J, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3):CD006617.

¹⁵ BRASIL. Ministério da Saúde – MS. Portal da Saúde. Protocolos Clínicos. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_esquizofrenia_2013.pdf [Acesso: 04/12/2015].



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

A CITEC, após discussão, deliberou por unanimidade pela recomendação de não incorporação do medicamento aripiprazol, para o tratamento da esquizofrenia.”¹⁶.

6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o aripiprazol?

A agência de medicamentos da Suécia (MPA) advertiu que o aripiprazol (Abilify®) pode estar associado a um risco aumentado de eventos cerebrovasculares, tais como acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, em pacientes idosos com demência¹⁷.

O FDA- Food and Drug Administration- alertou que os pacientes com psicose relacionada com demência tratados com antipsicóticos atípicos (segunda geração) têm um risco aumentado de morte comparado ao placebo. Com base nos dados atualmente disponíveis, o FDA solicitou que a bula para Abilify® seja revista para incluir uma advertência descrevendo este risco¹⁸. O FDA solicitou também, que fosse adicionado no rótulo do medicamento o risco de hiperglicemia em pacientes diabéticos¹⁹.

7. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

Para a análise dessa questão, foi considerado o País Escócia que possui sistema público de saúde semelhante ao do Brasil, ou seja, universal, e que NÃO RECOMENDA a incorporação

¹⁶ Portal da Saúde. http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Aripiprazol_Esquizofrenia.pdf [Acesso: 04/12/2015].

¹⁷ LÄKEMEDELSVERKET – Medical Products Agency. Information from the Swedish Medical Products Agency, 4 February 2005. Available on the internet at www.mpa.se [Acesso: 04/12/2015].

¹⁸ U.S. Food and Drug Administration – FDA. Alert for Healthcare Professionals: Aripiprazole (marketed as Abilify) 9/2006. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm151088.htm> [Acesso: 04/12/2015].

¹⁹ _____. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm153025.htm> [Acesso: 04/12/2015].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

do aripiprazol- Abilify® pois considera que o custo-efetividade é incerto e não possui uma análise econômica robusta²⁰.

8. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

As reações adversas mais comuns em pacientes adultos em estudos clínicos (= 10%) foram náusea, vômito, constipação, cefaleia, vertigem, acatisia, ansiedade, insônia e inquietação²¹.

9. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS oferece: os medicamentos **carbonato de lítio, valproato de sódio ou ácido valproico** (estabilizador de humor), **cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina, fluoxetina** (antidepressivos); **carbamazepina; haloperidol, biperideno e clorpromazina** (antipsicóticos), **midazolam, clonazepam e diazepam** (ansiolítico), por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

²⁰ Scottish Medicines Consortium – SMC. Aripiprazole. Disponível em: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/498_08_aripiprazole_Abilify_RESUBMISSION.pdf [Acesso em 04/12/2015].

²¹ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[34022-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[34022-1-0].PDF) [Acesso: 04/12/2015].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Para a doença **Esquizofrenia Refratária** (CID10: F20.0, F20.1, F20.2, F20.3, F20.4, F20.5, F20.6, F20.8), o SUS oferece tratamento medicamentoso por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013²².

O Protocolo Clínico dessa doença está regulamentado por meio da **Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013**, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da enfermidade Esquizofrenia Refratária.²³

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

²² Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_gm_ms_1554_2013.pdf>. Acesso em 04/12/2015.

²³ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_esquizofrenia_2013.pdf>. Acesso em 04/12/2015.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Os medicamentos disponibilizados são: **clozapina, olanzapina e quetiapina (25, 100 e 200mg) - grupo 1A** (financiamento é de responsabilidade do Ministério da Saúde por aquisição centralizada), **quetiapina (300mg), risperidona e ziprasidona grupo 1B** (financiamento é de responsabilidade do Ministério da Saúde, por transferência de recursos financeiros do Fundo Nacional de Saúde para o Fundo Estadual de Saúde).

A solicitação de medicamentos para atendimento pelo **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica** corresponde ao pleito do paciente ou seu responsável na unidade designada pelo gestor estadual. Para a solicitação dos medicamentos, o paciente ou seu responsável deve cadastrar os seguintes documentos em estabelecimentos de saúde vinculados às unidades públicas designados pelos gestores estaduais.

- a) Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- b) Cópia de documento de identidade;
- c) Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), adequadamente preenchido;
- d) Prescrição Médica devidamente preenchida;
- e) Documentos exigidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados na versão final pelo Ministério da Saúde, conforme a doença e o medicamento solicitado; e
- f) Cópia do comprovante de residência.

Esta solicitação deve ser tecnicamente avaliada por um profissional da área da saúde designado pelo gestor estadual e, quando adequada, o procedimento deve ser autorizado para posterior dispensação.

O cadastro do paciente, avaliação, autorização, dispensação e a renovação da continuidade do tratamento são etapas de execução do CEAF, a logística operacional destas etapas é responsabilidade dos gestores estaduais. Todos os medicamentos dos Grupos 1 e 2 devem ser dispensados somente de acordo com as recomendações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas e para as doenças (definidas pelo CID-10) contempladas no CEAF.