

REQUERIMENTO Nº , DE 2019

(Da Sra. BIA KICIS)

Requer o envio de Indicação ao Poder Executivo, relativa ao reconhecimento da terapia celular como tratamento para pessoas com transtorno do espectro autista.

Senhor Presidente:

Nos termos do art. 113, inciso I e § 1º, do Regimento Interno da Câmara dos Deputados, requero a V. Ex.^a seja encaminhada ao Poder Executivo a Indicação anexa, sugerindo seja a terapia celular reconhecida como tratamento para pessoas com transtorno do espectro autista.

Sala das Sessões, em de de 2019.

Deputada BIA KICIS

INDICAÇÃO Nº , DE 2019

(Da Sra. BIA KICIS)

Sugere seja a terapia celular reconhecida como tratamento para pessoas com transtorno do espectro autista.

Excelentíssimo Sr. Ministro da Saúde:

A presente Indicação é fruto de provocação da sociedade civil. Transcrevemos a seguir texto recebido do Dr. Nelson Foresto Lizier, que solicita seja reconhecida a terapia celular para o tratamento oferecido às pessoas com transtorno do espectro autista - TEA:

“O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma disfunção complexa do desenvolvimento neurológico, caracterizada por alterações na interação social, no desenvolvimento anormal ou na ausência da comunicação verbal, na restrição de interesses e na presença de comportamentos estereotipados e repetitivos, influenciando a habilidade de estabelecimento de relações e na comunicação (Siniscalco, 2013).

Na Classificação Internacional de Doenças (CID-10), o autismo é codificado na classificação F84 e é caracterizado como ‘transtorno invasivo do desenvolvimento, definido pela presença de desenvolvimento anormal e/ou comprometimento que se manifesta antes da idade de três anos e pelo tipo característico de funcionamento anormal nas três áreas: de interação social, comunicação e comportamento restrito e repetitivo. O transtorno ocorre três a quatro vezes mais frequentemente em garotos do que em meninas’ (CID-10).

Em 27 de dezembro de 2012, a Lei nº 12.764, garantiu, através do art. 1º, § 2º, que ‘a pessoa com transtorno

do espectro autista é considerada pessoa com deficiência, para todos os efeitos legais'. A mesma lei (12.764/2012), no art. 3º estabelece o conjunto de direitos da pessoa com TEA, dentre os quais cabe destacar: 'a vida digna, a integridade física e moral, o livre desenvolvimento da personalidade, a segurança e o lazer', bem como 'informações que auxiliem no diagnóstico e no tratamento'.

O TEA pode ser associado com deficiência intelectual grave, dificuldades de coordenação motora e de atenção. Além destas morbidades, é crescente o número de pesquisas que demonstram comorbidades significativamente associadas ao autismo, tais como distúrbios do sono e gastrointestinais. Além disso, autistas estão mais predispostos a apresentar outras condições, como síndrome de déficit de atenção e hiperatividade, dislexia ou dispraxia (dificuldades motoras em crianças saudáveis).

As pessoas que se encaixam dentro do TEA podem ter dificuldades de aprendizagem em diversos estágios da vida, e precisam de adaptações visando desde estudar na escola até aprender atividades da vida diária, como, por exemplo, tomar banho ou preparar a própria refeição. Algumas podem levar uma vida relativamente 'normal', enquanto outras precisam de apoio especializado ao longo de toda a vida.

O autismo é compreendido como uma condição permanente e, por este motivo, a princípio sem cura. Muitos indivíduos com TEA não falam, não aprendem a usar objetos simples nem a controlar suas necessidades fisiológicas e podem apresentar alguma forma de sensibilidade sensorial (intolerância a sons, a luz ou hipossensibilidade) e essa dificuldade de integração dos sentidos pode causar ansiedade ou até mesmo dor física.

Apesar das causas do autismo não estarem definitivamente determinadas, um esforço científico recente tem se dedicado a elucidar as potenciais causas, objetivando elaborar políticas de prevenção e tratamento do transtorno.

Dentre o conjunto de deficiências que afetam o desenvolvimento cognitivo na infância, o autismo é uma das áreas de maior interesse científico e social, especialmente pelo aumento da prevalência. Estatísticas do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) apontam diagnóstico de TEA na população americana em 1 a cada 68 nascimentos em 2010, contra 1 a cada 166 em 2000 (disponível em: <<https://www.cdc.gov/media/releases/2016/p0331-children-autism.html>>. Acesso em 30 de janeiro de 2019). Em 1985, a Associação de Amigos do Autista (AMA) publicou que o autismo era considerado muito raro – atingindo 4 em cada 10 mil pessoas, cerca de 60 mil brasileiros, e com desconhecimento das causas e possibilidades terapêuticas.

Porém 30 anos mais tarde, sabe-se que a prevalência de autismo tem crescido de forma alarmante, em média 62 em cada 10 mil pessoas, cerca de 2 milhões de brasileiros. Quanto desse crescimento significa mais diagnósticos ou mais indivíduos afetados realmente é difícil de saber. Nesse sentido, é importante ampliar os estudos para que se tenha uma visão mais precisa do tamanho do problema, além de hipóteses sobre possíveis causas desse crescimento acelerado.

Independentemente do motivo desse crescimento, é certo que iremos precisar de mais serviços para atender essa população, que irá crescer e resultar em adultos autistas. Dessa forma, há também um elevado custo econômico e social. Aliás, o custo de vida de um indivíduo autista foi estimado em 2006 por um grupo de Harvard em U\$ 3,2 milhões de dólares (Ganz, 2007). Uma nova análise

econômica foi feita recentemente levando-se em consideração custos educacionais e outros custos indiretos, que haviam ficado de fora na estimativa de Harvard. Os novos dados projetam um aumento de aproximadamente U\$ 17 mil dólares por ano. Apenas 18% desse custo são relacionados com saúde. A outra metade é atribuída a custos educacionais.

Assumindo 673 mil crianças com idades entre três a sete anos diagnosticadas com autismo nos EUA, o gasto total do Estado americano com autismo é de cerca de U\$ 11,5 bilhões por ano (Lavelle *et al.*, 2014). Reconhecer o tamanho e a abrangência do autismo é o primeiro passo; investir em como solucioná-lo é o próximo. Há que se considerar também que grande parte dos afetados pelo TEA apresentam inteligência preservada e que tal fato enseja que, com intervenção e suporte adequados, tais indivíduos são capazes de contribuir para a sociedade, desonerando os cofres públicos da responsabilidade de manter condignamente um indivíduo ao longo de toda a sua vida.

Infelizmente a realidade atual é que muitos indivíduos com TEA, mesmo os com capacidade intelectual preservada, não conseguem desenvolver nível adequado de autossuficiência e comunicação com o uso das terapias de suporte e drogas psicotrópicas. Experiências em centros avançados no tratamento do autismo no Brasil e no exterior vêm usando correção de vias bioquímica através de terapias emergentes, resultando no desenvolvimento da autossuficiência desses indivíduos.

A Scientific American, de outubro de 2010, fez uma reportagem intitulada '*Desperate for an Autism Cure*', apresentando o desafio do tratamento para o autismo na atualidade:

‘(...) A não comprovação dos tratamentos se estende às medicações’. Alguns médicos prescrevem drogas aprovadas para outras doenças. Os compostos incluem Lupron – bloqueador da produção orgânica de testosterona (nos homens) e estrogênio (nas mulheres) – usado para tratar câncer de próstata e ‘castrar quimicamente’ estupradores. Os médicos também receitam Actos, medicamento utilizado na diabetes, e imunoglobulina G intravenosa, geralmente administrada em pacientes com leucemia e AIDS pediátrica. Todas as três medicações têm graves efeitos colaterais, e sua eficácia e segurança no combate ao autismo nunca foram testadas.

Segundo Assumpção e Kuczynski (2011) as drogas mais comumente utilizadas em portadores de transtornos do espectro autístico são haloperidol, risperidona, clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, amisulprida, olanzapina, buspirona, citalopran, pimozide e clonidina. Algumas drogas parecem promover uma piora dos sintomas-alvo. A L-DOPA e a bromocriptina pioram o alheamento, os distúrbios de comunicação, as respostas bizarras e as estereotipias.

Os efeitos de algumas drogas sobre portadores de autismo, tais como naltrexone e metilfenidato apresentam resultados contraditórios. A utilização de algumas drogas tem sido abandonada devido a seus efeitos colaterais. Em meados dos anos 1980, a fenfluramina foi utilizada de maneira entusiástica pelos psiquiatras para melhorar os distúrbios comportamentais e o desempenho de portadores de autismo; entretanto, seus efeitos colaterais, dentre eles o desenvolvimento de doença valvular regurgitante grave, fizeram com que fosse retirada de circulação. O haloperidol promove maior coordenação, autocuidado, afeto, comportamento exploratório, bem como a redução de

estereotipias, do alheamento, da hiperatividade, da inquietação e da birra em crianças. Seus efeitos colaterais, principalmente o risco de discinesia tardia, entretanto, faz com que ele seja substituído por antipsicóticos atípicos (Assumpção e Kuczynski, 2011).

Por fim, Farmer e colaboradores (2013), em uma ampla revisão, destacam que nenhum agente biomédico estudado mostrou capacidade para melhorar a dimensão de socialização; experimentos clínicos de drogas direcionados para diversos sistemas biológicos têm sido conduzidos na atualidade, como a ocitocina, agentes colinérgicos e glutamérgicos. Farmer e colaboradores (2013) ainda destacam que drogas antipsicóticas têm demonstrado resultados efetivos na redução de comportamentos opositivos e repetitivos em crianças, no entanto, os mesmos resultados não são observados em adolescentes e adultos, apontando para sua ineficácia em uso prolongado. Outra dimensão a ser considerada, no caso de drogas antipsicóticas, são os efeitos colaterais, tais como: ganho de peso, sedação, impactos no sistema extrapiramidal (responsável pela coordenação de movimentos) e hiperprolactinemia (Meng-Chuan *et al.*, 2014).

Pesquisas, ainda em estágio preliminar, indicam que o uso de intervenções tradicionais na medicina ortomolecular podem trazer alguns resultados positivos (ex: melatonina, vitaminas, dieta livre de caseína, ômega 3); no entanto, sua efetividade ainda não foi adequadamente demonstrada (Anagnostou *et al.*, 2011; Akins *et al.*(2010).

Considerando que as alternativas de tratamento apresentam uma série de limitações e que não há, até o momento, um tratamento clínico eficaz; ponderando, ainda, aspectos como a alta prevalência, bem como o impacto social e familiar provocados por essa condição patológica, há uma intensa pesquisa visando novas alternativas de tratamento

objetivando o avanço no conhecimento sobre os processos fisiopatológicos e novas opções terapêuticas em TEA.

Atualmente, a terapia com célula-tronco se apresenta como uma importante intervenção para diversas doenças sem tratamento. A terapia com célula-tronco se apresenta com grande potencial para o futuro da medicina molecular e regenerativa (Siniscalco *et al.*, 2012; Siniscalco *et al.*, 2013), destacando-se especialmente para os quadros associados com inflamação, dano celular e, subsequentemente, a necessidade de tratamento regenerativo (Dimarino *et al.*, 2013).

A aplicação potencial da terapia de célula-tronco no tratamento do TEA tem sido objeto de estudo recente (Siniscalco *et al.*, 2012; Siniscalco *et al.*, 2013). Dario e colaboradores (2014) consideram que a terapia possa apoiar na estimulação da plasticidade de tecido afetado/inflamado (ex.: inflamação intestinal), na síntese e liberação de citocinas anti-inflamatórias e a promoção do fator de crescimento; integrando a rede neural existente e a rede sináptica, restaurando a plasticidade (Siniscalco *et al.*, 2012; Siniscalco *et al.*, 2013). Quando da sua inserção no organismo, as células-tronco migrarão para os locais com inflamação/com prejuízo/afetados; promovendo a reparação (Sohni, 2013), oferecendo importante potencial para o tratamento do quadro do TEA.

O TEA é caracterizado por uma coexistência, talvez até etiológica, de uma desregulação da resposta imunológica (Ashwood, 2011). Alterações na resposta inata ou adaptativa do sistema imune têm sido reportadas em pacientes com TEA (Gupta *et al.*, 2010). De forma característica, o TEA tem sido caracterizado por alterações nas células T e B, que são responsáveis pela mediação da imunidade, bem como no desbalanceamento em CD3+, CD4+, CD8+ e no *natural killer*

(NK) (Gupta, 2000). Tendo como base esses achados, os efeitos regulatórios mediados pela terapia de célula-tronco são uma maneira de restaurar o balanceamento imunológico, fato que não ocorre com outras vias farmacológicas. Permitindo a inibição da proliferação dos linfócitos CD8+/CD4+ e das células NK, supressão da produção de imunoglobina pelas células de plasma, bem como a inibição da maturação de células dendríticas; nesse contexto, a terapia com célula-tronco se coloca como uma possibilidade única de intervenções para a aplicação no tratamento do TEA (Hoogduijn *et al.*, 2010; Di Nicola *et al.*, 2002).

Adicionalmente, a terapia com célula-tronco é capaz de inibir a produção de '*T lymphocyte pro-inflammatory cytokine*'. Uma vez implantadas no organismo e o alcance do tecido alvo (no caso o cérebro), elas liberam um grande conjunto de moléculas bioativas (Di Nicola *et al.*, 2002; Ivanova-Todorova *et al.*, 2012), ex: citocinas anti-inflamatórias, fator de crescimento, interleucinas (IL)-6, IL-7, IL-8, IL- 11, IL-12, IL-14, IL-15, macrófagos e fator de célula-tronco (Meirelles, *et. al.*, 2009), o que deve ser responsável pela reativação endógena dos tecidos afetados. Por fim, a terapia com células-tronco pode tratar as causas, ainda desconhecidas, que levam o organismo de indivíduos no TEA a apresentarem uma característica pró-inflamatória (Siniscalco *et. al.*, 2012; El-Ansary e Al-Ayadhi, 2012).

A terapia celular com células-tronco poderá, neste contexto, contemplar novas e eficazes formas de tratamento em TEA. No conjunto geral da literatura há vários relatos tendo o autismo como objeto de estudo da terapia celular e relatos consistentes que evidenciam melhorias nos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco. Esses resultados forneceram o embasamento para proposição do

reconhecimento da terapia celular como tratamento em portadores de transtorno do espectro autista.”

Diante do exposto, sugerimos:

1. seja o Conselho Federal de Medicina – órgão responsável pela avaliação técnica de novas terapêuticas – instado a avaliar a segurança, a eficiência, a efetividade e o impacto da terapia celular no tratamento das pessoas com TEA; e
2. que o Ministério da Saúde, por meio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec, avalie a propriedade de se incluir a terapia celular dentre as terapêuticas preconizadas para o tratamento da pessoa com TEA no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo.

Sala das Sessões, em de de 2019.

Deputada BIA KICIS