

Nota Técnica 72808

Data de conclusão: 18/04/2022 19:51:07

Paciente

Idade: 10 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Montenegro/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 72808-A

CID: F71 - Retardo mental moderado

Diagnóstico: Retardo mental moderado, Transtornos globais do desenvolvimento.

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: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Via de administração: VO

Posologia: dimesilato de lisdexanfetamina 30mg, tomar 1 cp VO 1x ao dia, uso contínuo por tempo indeterminado.

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: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: o fármaco metilfenidato está disponível na rede pública gaúcha, através do Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: há um registro de medicamento similar (1063903030016) do laboratório Shire Farmacêutica Brasil Ltda.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 231,05

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O dimesilato de lisdexanfetamina é um pró-fármaco da classe dos psicoestimulantes (entre eles, destaca-se o metilfenidato, fornecido pelo SUS) desenvolvido com a finalidade de oferecer efeitos terapêuticos de longa duração e, com isso, reduzir o risco de abuso da medicação [\(14\)](#). Possui indicação, conforme registro na ANVISA, para tratamento de TDAH em crianças com idade superior a 6 anos, adolescentes e adultos.

Em 16 de janeiro de 2022, realizou-se busca avançada na base de dados PubMed com as palavras-chave (lisdexamfetamine) AND (autism). Não foram identificados estudos avaliando a eficácia e a segurança da lisdexanfetamina em crianças com diagnóstico de TEA.

Optou-se, então, por ampliar a busca para a prescrição de psicoestimulantes em pacientes com diagnóstico de TEA por meio das palavras-chave (psychostimulant) AND (autism). Foram identificados apenas estudos de reduzida qualidade acerca da prescrição de metilfenidato no tratamento de hiperatividade em pacientes com diagnóstico de TEA [\(15–17\)](#). É digno de nota que o metilfenidato encontra-se disponível pelo Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul. Revisão narrativa sobre o uso de psicoestimulantes em pacientes com sintomas atencionais e diagnóstico de TEA obteve resultado semelhante: foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados, de baixa qualidade metodológica, sobre o tratamento com metilfenidato [\(18\)](#). Os resultados sugeriram a possibilidade de metilfenidato aliviar sintomas atencionais às custas de eventos adversos importantes, como redução de apetite, alterações de sono, irritabilidade e agressividade. Tal controvérsia sustenta-se em outras revisões da literatura [\(19–21\)](#).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado

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

Conclusão

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência atual é insuficiente para comprovar a eficácia e garantir a segurança da lisdexanfetamina no alívio de sintomas atencionais em crianças com diagnóstico de TEA, como o caso em tela.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. [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;](https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder--terminology-epidemiology-and-pathogenesis)
 2. [Baxter AJ, Brugha T, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. Psychol Med. 2015;45\(3\):601–13.](#)
 3. [Weissman L, Patterson MC. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions.](#)
 4. [Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo. \[Internet\]. 2014. Disponível em: \[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf\]\(https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf\)](#)
 5. [Ministério da Saúde. Linha de Cuidado para Atenção às Pessoas com Transtorno do Espectro do Autismo e suas Famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde. \[Internet\]. 2015. Disponível em: \[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_atencao_pessoas_transtorno.pdf\]\(https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_atencao_pessoas_transtorno.pdf\)](#)
 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. [Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol \(Oxf\). 2018;32\(1\):3–29.](#)
 8. [Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. Pediatrics. 2004;114\(5\):e634–41.](#)
 9. [Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2011;53\(9\):783–92.](#)
 10. [Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors \(SSRIs\) for autism spectrum disorders \(ASD\). Cochrane Database Syst Rev. 2013;\(8\).](#)
 11. [Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders \(ASD\). Cochrane Database Syst Rev. 2016;\(6\).](#)
 12. [Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, Lee LS, Aman MG, McDougale CJ, et al. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. J Autism Dev Disord. 2009;39\(3\):395–404.](#)
 13. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. \[Internet\]. 2021. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatorio_601_metilfenidato_lisdexanfetamina_TDAH.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatorio_601_metilfenidato_lisdexanfetamina_TDAH.pdf\)](#)
 14. [Ermer JC, Pennick M, Frick G. Lisdexamfetamine dimesylate: prodrug delivery, amphetamine exposure and duration of efficacy. Clin Drug Investig. 2016;36\(5\):341–56.](#)
 15. [Quintana H, Birmaher B, Stedje D, Lennon S, Freed J, Bridge J, et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. J Autism Dev Disord. 1995;25\(3\):283–94.](#)
 16. [Di Martino A, Melis G, Cianchetti C, Zuddas A. Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute single dose test and ongoing therapy: an open-pilot study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2004;14\(2\):207–18.](#)
 17. [Autism P. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive](#)

- [developmental disorders with hyperactivity. Arch Gen Psychiatry. 2005;62\(11\):1266–74.](#)
18. [Cortese S, Castelnau P, Morcillo C, Roux S, Bonnet-Brilhault F. Psychostimulants for ADHD-like symptoms in individuals with autism spectrum disorders. Expert Rev Neurother. 2012;12\(4\):461–73.](#)
19. [Doyle CA, McDougle CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. Dialogues Clin Neurosci. 2012;14\(3\):263.](#)
20. [Aman MG. Management of hyperactivity and other acting-out problems in patients with autism spectrum disorder. In Elsevier; 2004. p. 225–8.](#)
21. [Ahmed Z, Hao S, Williamson T, McMorris CA, Bousman CA. Psychotropic prescribing rates and pharmacogenomic testing implications for autism in the Canadian primary care sentinel surveillance network. Pharmacogenet Genomics. 2021;](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médico neurologista (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), a parte autora apresenta diagnóstico de transtorno do espectro do autismo. Realizou tratamento prévio com risperidona e fluoxetina "sem sucesso", sem maiores detalhes. (Evento 6, LAUDO12, Página 1). Atualmente, faz uso de lisdexanfetamina 30mg ao dia, de fluvoxamina 100mg ao dia e de brexpiprazol 1mg ao dia com "excelente impacto na sua reabilitação e interação social". O presente parecer técnico versará sobre a utilização de lisdexanfetamina no tratamento de sintomas atencionais em paciente com diagnóstico de TEA. 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, retardo mental e transtorno do déficit de atenção (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.

O tratamento medicamentoso limita-se ao controle de sintomas associados, como a irritabilidade, sempre após intervenções comportamentais focais mostrarem-se insuficientes (3,4). 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. Ganho de peso excessivo, sintomas extrapiramidais ou outros efeitos adversos que tenham impacto relevante na saúde e qualidade de vida dos pacientes ou familiares podem justificar a suspensão da risperidona, contanto representem risco maior do que o benefício atingido pela redução do comportamento agressivo.

Para tratamento de condições associadas, como depressão e ansiedade, generalizam-se dados de pacientes sem diagnóstico de TEA (7). Com relação aos sintomas de ansiedade especificamente, há evidências de alívio com o medicamento risperidona (8). Para tratamento de insônia em pacientes com TEA, sugere-se uso de melatonina (9).

O tratamento medicamentoso para os sintomas de base do TEA (ou seja, déficits em comunicação e interação social, bem como padrões de interesse restritos e repetitivos) segue controverso (7). Revisão Cochrane concluiu que não há evidência para embasar tratamento com antidepressivos (10). Em contrapartida, sugere-se que o fármaco aripiprazol possa atenuar comportamento estereotipado (11) e que o metilfenidato atenue sintomas atencionais em pacientes com TEA (12).

Tecnologia 72808-B

CID: F71 - Retardo mental moderado

Diagnóstico: Retardo mental moderado, Transtornos globais do desenvolvimento.

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: BREXPIPAZOL

Via de administração: VO

Posologia: brexpiprazol 1mg, tomar 1 cp VO 1x ao dia, uso contínuo por tempo indeterminado

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: BREXPIPAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: em PCDT consta recomendação de risperidona para manejo de agressividade em pacientes com diagnóstico de TEA. Coloca-se ainda que evidências comparativas entre risperidona e aripiprazol no tratamento de problemas de comportamento (como agressão e autoagressão) não demonstraram diferenças significativas, tanto de efetividade, quanto de segurança [\(6\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BREXPIPAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 258,17

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BREXPIPAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BREXPIPAZOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O brexpiprazol é um medicamento classificado como antipsicótico atípico, ou de segunda geração, porque seu mecanismo de ação baseia-se predominantemente na interação com receptores dopaminérgicos [\(13,14\)](#). É formalmente indicado no tratamento da depressão maior, embora comumente prescrito no tratamento de transtorno da esquizofrenia, do humor bipolar e no manejo de agressividade em

doses de 2 a 4 mg ao dia.

Em 16 de janeiro de 2021, realizou-se busca avançada na base de dados PubMed com as palavras-chave (brexpiprazole) AND (autism). Não foram encontrados estudos, independentemente do desenho ou da qualidade, avaliando a eficácia e a segurança do brexpiprazol para uso em crianças com diagnóstico de TEA.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado

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

Conclusão

Tecnologia: BREXPIPAZOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A eficácia e segurança do brexpiprazol não foi avaliada em crianças e adolescentes, ou para a indicação pretendida. Em paralelo, há alternativas medicamentosas, tanto de menor custo quanto disponíveis pelo SUS, para o manejo de agressividade em crianças com diagnóstico de TEA.

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. Date Inc Updat Jan 17 2020 Httpswww Uptodate Comcontentsautism-Spectr-Disord--ThebasicAccessed Sept 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. Psychol Med. 2015;45\(3\):601–13.](#)
3. [Weissman L, Patterson MC. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions.](#)
4. [Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo. \[Internet\]. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf](#)
5. [Ministério da Saúde. Linha de Cuidado para Atenção às Pessoas com Transtorno do Espectro do Autismo e suas Famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde. \[Internet\]. 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_atencao_pessoas_transtorno.pdf](#)
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. [Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol \(Oxf\). 2018;32\(1\):3–29.](#)
8. [Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental](#)

disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5):e634–41.

9. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(9):783–92.

10. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8).

11. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6).

12. Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, Lee LS, Aman MG, McDougale CJ, et al. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(3):395–404.

13. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons; 2021.

14. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.

15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Brexpiprazole [Internet]. 2017. Disponível em:

https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0514_Rexulti_complete_Nov_24_17.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médico neurologista (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), a parte autora apresenta diagnóstico de transtorno do espectro do autismo. Realizou tratamento prévio com risperidona e fluoxetina "sem sucesso", sem maiores detalhes. (Evento 6, LAUDO12, Página 1). Atualmente, faz uso de lisdexanfetamina 30mg ao dia, de fluvoxamina 100mg ao dia e de brexpiprazol 1mg ao dia com "excelente impacto na sua reabilitação e interação social". O presente parecer técnico versará sobre a utilização de brexpiprazol no tratamento de sintomas comportamentais (mais precisamente, agitação e agressividade) em paciente com diagnóstico de TEA.

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, retardo mental e transtorno do déficit de atenção (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.

O tratamento medicamentoso limita-se ao controle de sintomas associados, como a irritabilidade, sempre após intervenções comportamentais focais mostrarem-se insuficientes (3,4). 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. Ganho de peso excessivo, sintomas extrapiramidais ou outros efeitos adversos que tenham impacto relevante na saúde e qualidade de vida dos pacientes ou familiares podem justificar a suspensão da risperidona, contanto representem risco maior do que o benefício atingido pela redução do comportamento agressivo.

Para tratamento de condições associadas, como depressão e ansiedade, generalizam-se dados de pacientes sem diagnóstico de TEA (7). Com relação aos sintomas de ansiedade especificamente, há evidências de alívio com o medicamento risperidona (8). Para tratamento de insônia em pacientes com TEA, sugere-se uso de melatonina (9).

O tratamento medicamentoso para os sintomas de base do TEA (ou seja, déficits em comunicação e interação social, bem como padrões de interesse restritos e repetitivos) segue controverso (7). Revisão Cochrane concluiu que não há evidência para embasar tratamento com antidepressivos (10). Em contrapartida, sugere-se que o fármaco aripiprazol possa atenuar comportamento estereotipado (11) e que o metilfenidato atenuar sintomas atencionais em pacientes com TEA (12).

Tecnologia 72808-C

CID: F71 - Retardo mental moderado

Diagnóstico: Retardo mental moderado, Transtornos globais do desenvolvimento.

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: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Via de administração: VO

Posologia: maleato de fluvoxamina 100mg, tomar 1 cp VO 1x ao dia, uso contínuo por tempo indeterminado

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: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina .

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 98,78

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A fluvoxamina é classificada como um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina (ISRS) [\(13\)](#). Foi o primeiro ISRS lançado, mundialmente, para o tratamento de Transtorno Depressivo Maior. Nos Estados Unidos, em contrapartida, possui aprovação para uso no tratamento de Transtorno Obsessivo-Compulsivo e de Transtornos de Ansiedade. De forma similar a sertralina, além da ação inibitória na recaptação da serotonina, a fluvoxamina possui interação com receptores σ_1 . Os receptores σ_1 são proteínas transmembranas envolvidas na modulação da atividade de canais de cálcio, cuja disfunção foi associada a múltiplas patologias, como esquizofrenia. Tal mecanismo de ação pode justificar a atividade terapêutica da fluvoxamina (e da sertralina) no tratamento de, por exemplo, depressão com sintomas psicóticos.

Publicado em 1996, ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a eficácia da fluvoxamina no tratamento de adultos com diagnóstico de TEA [\(14\)](#). Para isso, 30 adultos com diagnóstico de TEA foram randomizados em dois grupos: fluvoxamina (n=15) e placebo (n=15). Depois de 12 semanas de tratamento, os participantes tratados com fluvoxamina apresentaram maior redução de comportamentos e pensamentos repetitivos ($P<0,001$), bem como de comportamentos desadaptativos ($P<0,001$) e agressivos ($P<0,03$), quando comparado ao placebo. Os principais eventos adversos foram sedação e náusea.

Revisão sistemática (2014) sobre tratamentos de ansiedade de jovens com diagnóstico de TEA identificou apenas quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 72 participantes e envolvendo os antidepressivos citalopram, buspirona e fluvoxamina [\(15\)](#). Tratam-se de quatro estudos abertos com risco de viés importante e resultados inconsistentes. Concluiu-se que a evidência disponível é insuficiente para embasar a prescrição de antidepressivos no tratamento de sintomas de ansiedade de jovens com TEA. Nessa linha, revisão sistemática do grupo Cochrane (2013) investigou a eficácia de tratamento com antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina em múltiplos desfechos de pacientes com diagnóstico de TEA [\(10\)](#). Novamente, foram identificados quatro ensaios clínicos randomizados: fluoxetina, fluvoxamina e citalopram. Concluiu-se que há evidências limitadas de eficácia dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina em pacientes com diagnóstico de TEA.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado

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

Conclusão

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A eficácia da fluvoxamina é incerta em pacientes com diagnóstico de TEA. Ainda que sua eficácia e segurança fossem evidenciadas, há múltiplos antidepressivos disponíveis no SUS.

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. Date Inc Updat Jan 17 2020 Httpswww Uptodate Comcontentsautism-Spectr-Disord--ThebasicAccessed Sept 5 2017. 2020;](https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder--terminology-epidemiology-and-pathogenesis)

2. [Baxter AJ, Brugha T, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. Psychol Med. 2015;45\(3\):601–13.](#)

3. [Weissman L, Patterson MC. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions.](#)

4. [Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo. \[Internet\]. 2014. Disponível em: \[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf\]\(https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_autismo.pdf\)](#)

5. [Ministério da Saúde. Linha de Cuidado para Atenção às Pessoas com Transtorno do Espectro do Autismo e suas Famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde. \[Internet\]. 2015. Disponível em: \[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_atencao_pessoas_transtorno.pdf\]\(https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_atencao_pessoas_transtorno.pdf\)](#)

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. [Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol \(Oxf\). 2018;32\(1\):3–29.](#)

8. [Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. Pediatrics. 2004;114\(5\):e634–41.](#)

9. [Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2011;53\(9\):783–92.](#)

10. [Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors \(SSRIs\) for autism spectrum disorders \(ASD\). Cochrane Database Syst Rev. 2013;\(8\).](#)

11. [Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders \(ASD\). Cochrane Database Syst Rev. 2016;\(6\).](#)

12. [Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, Lee LS, Aman MG, McDougale CJ, et al. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. J Autism Dev Disord. 2009;39\(3\):395–404.](#)

13. [Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.](#)

14. [McDougale CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. Arch Gen Psychiatry. 1996;53\(11\):1001–8.](#)

15. [Vasa RA, Carroll LM, Nozzolillo AA, Mahajan R, Mazurek MO, Bennett AE, et al. A systematic review of treatments for anxiety in youth with autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord. 2014;44\(12\):3215–29.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médico neurologista (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), a parte autora apresenta diagnóstico de transtorno do espectro do autismo. Realizou tratamento prévio com risperidona e fluoxetina "sem sucesso", sem maiores detalhes. (Evento 6, LAUDO12, Página 1). Atualmente, faz uso de lisdexanfetamina 30mg ao dia, de fluvoxamina 100mg ao dia e de brexpiprazol 1mg ao dia com "excelente impacto na sua reabilitação e interação social". O presente parecer técnico versará sobre a utilização de fluvoxamina no tratamento de sintomas de ansiedade em paciente com diagnóstico de TEA.

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, retardo mental e transtorno do déficit de atenção (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.

O tratamento medicamentoso limita-se ao controle de sintomas associados, como a irritabilidade, sempre após intervenções comportamentais focais mostrarem-se insuficientes (3,4). 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. Ganho de peso excessivo, sintomas extrapiramidais ou outros efeitos adversos que tenham impacto relevante na saúde e qualidade de vida dos pacientes ou familiares podem justificar a suspensão da risperidona, contanto representem risco maior do que o benefício atingido pela redução do comportamento agressivo.

Para tratamento de condições associadas, como depressão e ansiedade, generalizam-se dados de pacientes sem diagnóstico de TEA (7). Com relação aos sintomas de ansiedade especificamente, há evidências de alívio com o medicamento risperidona (8). Para tratamento de insônia em pacientes com TEA, sugere-se uso de melatonina (9).

O tratamento medicamentoso para os sintomas de base do TEA (ou seja, déficits em comunicação e interação social, bem como padrões de interesse restritos e repetitivos) segue controverso (7). Revisão Cochrane concluiu que não há evidência para embasar tratamento com antidepressivos (10). Em contrapartida, sugere-se que o fármaco aripiprazol possa atenuar comportamento estereotipado (11) e que o metilfenidato atenue sintomas atencionais em pacientes com TEA (12).