



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Paciente:

Idade: 9 anos.

Diagnóstico CID10: F84.0 Autismo infantil. Nível 2 de suporte. F78 - Outro retardo mental

Prescrição:

1. Aripiprazol
2. Atomoxetina
3. Risperidona

1. ARIPIPRAZOL

1.1 Indicação em bula

- Para o tratamento de esquizofrenia;
- Em monoterapia, para o tratamento agudo e de manutenção de episódios de mania e mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I em adultos (com 18 anos ou mais);
- Como terapia adjuntiva ao lítio ou valproato, para o tratamento agudo de episódios de mania ou mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I, com ou sem traços psicóticos (ANVISA, 2025).

De acordo com as indicações em bula, verifica-se que o aripiprazol não é aprovado pela ANVISA para o tratamento do TEA, sendo o seu uso considerado, nesse caso, *off label*.

1.2 Padronização no Sistema Único de Saúde (SUS)

O aripiprazol não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (2024), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Risperidona foi priorizada no PCDT de Comportamento Agressivo no TEA por já estar incorporada ao SUS e ter eficácia e aceitabilidade clínica consolidadas, não por critério de custo. O aripiprazol, embora com eficácia similar, não integrava o SUS na época, o que impediu sua indicação como primeira opção (CONITEC, 2022).



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. O objetivo deve ser maximizar a funcionalidade e aumentar a qualidade de vida.

1.3 Evidências Científicas

O aripiprazol é um medicamento antipsicótico atípico que foi avaliado para tratar sintomas associados ao TEA, principalmente em crianças e adolescentes. É considerado um agonista parcial da dopamina e recebeu aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para tratar a irritabilidade em crianças e jovens com TEA de 6 a 17 anos (MEZA et al., 2025).

A revisão sistemática com metanálise em rede (MEZA et al., 2025) avaliou 17 ECRs com 1.027 participantes, em sua maioria crianças. O aripiprazol e a risperidona mostraram eficácia semelhante para reduzir a irritabilidade no curto prazo, em comparação com placebo, embora a certeza da evidência seja baixa devido a limitações metodológicas e imprecisão. Para irritabilidade, a diferença média foi de $-6,26$ pontos (IC 95% $-7,62$ a $-4,91$) para o aripiprazol e $-7,89$ pontos (IC 95% $-9,37$ a $-6,42$) para a risperidona. Ambos também podem melhorar comportamentos obsessivo-compulsivos (MD $-1,36$; IC 95% $-2,45$ a $-0,27$) e fala inadequada (MD $-1,44$; IC 95% $-2,11$ a $-0,77$). Comparações diretas sugerem pequena vantagem da risperidona para irritabilidade (MD $-1,60$; IC 95% $-3,11$ a $-0,10$), mas com maior risco de ganho de peso (RR 2,71; IC 95% 1,43 a 5,15). O aripiprazol foi associado a menor impacto sobre prolactina e possivelmente menor ganho de peso, mas pode causar sedação, sonolência, tremor e sintomas extrapiramidais

Em estudo retrospectivo com crianças e adolescentes com TEA tratados com olanzapina, risperidona ou aripiprazol, todos os três medicamentos demonstraram redução significativa da irritabilidade, incluindo agressividade, acessos de raiva e autoagressão, bem como melhora em hiperatividade, isolamento social, estereotípias e fala inadequada. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre aripiprazol, risperidona e olanzapina em termos de eficácia para esses desfechos. O



aripiprazol e a risperidona apresentaram perfil de tolerabilidade mais favorável que a olanzapina, com menor frequência de sedação, aumento da duração do sono e ganho de peso. Entretanto, não houve diferença significativa entre aripiprazol e risperidona nesses efeitos adversos. Tanto o aripiprazol quanto a risperidona possuem aprovação pela FDA para o tratamento da irritabilidade associada ao autismo em pacientes pediátricos; a olanzapina não tem essa indicação aprovada. O estudo reforça que a escolha do antipsicótico deve considerar a resposta clínica individual e o perfil de efeitos adversos (TURAL HESAPCIOGLU et al., 2020).

Revisão Cochrane (HIRSCH; PRINGSHEIM, 2016): Evidências de dois RCTs indicam que o aripiprazol, como intervenção medicamentosa de curta duração, pode reduzir irritabilidade, hiperatividade e estereotípias em crianças e adolescentes com TEA. A qualidade das evidências para a maioria dos desfechos foi classificada como moderada, nível que ainda se enquadra no exigido pelo STF por se tratar de revisão sistemática de RCTs. As reduções, especialmente em irritabilidade e hiperatividade, foram consideradas clinicamente significativas por cuidadores. A revisão também descreve efeitos adversos relevantes, como ganho de peso, sedação, salivação e tremor, apresentando análise equilibrada de riscos e benefícios.

O aripiprazol, administrado em doses flexíveis de 1 a 15 mg/dia por oito semanas, demonstrou eficácia superior ao placebo na redução da irritabilidade em crianças e adolescentes japoneses com TEA, com diferenças estatisticamente significativas a partir da terceira semana e mantidas até a oitava, segundo a subescala de irritabilidade do ABCJ e a escala CGI-I. Houve também melhora em hiperatividade, gravidade da doença (CGIS) e funcionamento global (CGAS). O perfil de segurança foi considerado favorável: todos os pacientes do grupo aripiprazol completaram o estudo, não houve eventos adversos graves, e os efeitos mais comuns foram sonolência, ganho de peso leve e sintomas extrapiramidais leves. A redução nos níveis de prolactina foi observada. Os resultados são consistentes com estudos prévios realizados nos EUA, reforçando o aripiprazol como opção eficaz e bem tolerada para manejo da irritabilidade associada ao TEA nessa faixa etária (ICHIKAWA et al., 2017).



Aripiprazol tem indicação respaldada para o tratamento da agressividade no transtorno do espectro do autismo pela AACAP e IACAPAP, associações internacionais que regulam a psiquiatria infantil:

- AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry): reconhecida pela formulação de guidelines para tratamento farmacológico da agressividade no TEA, incluindo o uso de Aripiprazol como opção segura e eficaz (VOLKMAR et al., 2014).
- A IACAPAP (International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions) é uma referência global na promoção de boas práticas em saúde mental infantojuvenil e inclui em suas publicações educacionais a orientação sobre o uso do aripiprazol como uma opção segura e eficaz no manejo da irritabilidade associada ao TEA (BORIS LORBERG et al., 2019; RALPH PARKER FADER; MEGAN M. MROCZKOWSKI, 2020).

2. ATOMOXETINA

2.1 Indicação em bula: Atomoxetina é indicado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em pacientes adultos, adolescentes ou pediátricos com idade superior a 6 anos.

De acordo com as indicações em bula, verifica-se que o aripiprazol não é aprovado pela ANVISA para o tratamento do TEA, sendo o seu uso considerado, nesse caso, *off label*.

2.2 Padronização no SUS

O medicamento atomoxetina não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (2024), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS.

Sem avaliação pela CONITEC até a presente data deste parecer.

2.3 Evidência Científica

Uma revisão sistemática recente (GUPTA et al., 2025) avaliou 16 estudos, incluindo dois ensaios clínicos randomizados, sobre o uso de atomoxetina em crianças e adolescentes com TEA e sintomas de TDAH. Os ECRs mostraram melhora significativa em sintomas de desatenção, hiperatividade e comportamentos não colaborativos em



comparação ao placebo, com boa tolerabilidade e menos eventos adversos que estimulantes como metilfenidato. A revisão conclui que a atomoxetina é uma opção terapêutica off-label segura e potencialmente eficaz para esta população, recomendando acompanhamento clínico e novos estudos de maior escala para consolidar as evidências.

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com fase de extensão de 24 semanas, avaliou o uso de atomoxetina (ATX) isolada e em combinação com treinamento parental em 128 crianças com transtorno do espectro do autismo (TEA) e TDAH concomitante, com idades entre 5 e 14 anos. O estudo demonstrou que 60% dos respondedores mantiveram os benefícios até 34 semanas e que a combinação ATX + treinamento parental foi significativamente superior à ATX isolada para melhora de sintomas de TDAH e de não conformidade. O perfil de segurança foi aceitável, com eventos adversos leves a moderados e baixa taxa de descontinuação. Esses achados reforçam que a atomoxetina é uma opção farmacológica eficaz e bem tolerada para o manejo do TDAH em crianças com TEA, especialmente quando associada a intervenções psicossociais estruturadas (LECAVALIER et al., 2018).

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou a segurança da atomoxetina em 128 crianças com TEA e TDAH, demonstrando que o fármaco foi geralmente bem tolerado, com eventos adversos mais comuns sendo redução de apetite, fadiga, sintomas gastrointestinais e insônia, geralmente autolimitados em até quatro semanas. Não foram observadas alterações significativas no QTc nem aumento de ideação suicida. O estudo também mostrou que a adição de treinamento parental reduziu a disfunção de humor e não houve diferença na taxa de descontinuação entre atomoxetina e placebo, reforçando o perfil de segurança aceitável do medicamento em uso pediátrico para essa população (TUMULURU et al., 2017).

Revisão sistemática de alta, que incluiu 33 ensaios clínicos randomizados, demonstrou que a atomoxetina é eficaz na redução de sintomas de TDAH e de não conformidade em crianças com TEA, apresentando perfil de segurança aceitável. Os autores destacam que a atomoxetina, isoladamente ou combinada com treinamento parental, é uma opção farmacológica promissora para manejo de hiperatividade e problemas de adesão em TEA, sendo apoiada por evidências robustas de ECRs (MANIRAM et al., 2022).



Uma revisão sistemática Cochrane de 131 ensaios clínicos randomizados (n = 7014) avaliou intervenções farmacológicas para irritabilidade, agressividade e

autoagressão em indivíduos com TEA. Medicamentos para TDAH, incluindo a atomoxetina, mostraram redução discreta, porém estatisticamente significativa, da irritabilidade em curto prazo (SMD -0,20; IC95% -0,40 a -0,01; evidência de baixa certeza), sem impacto consistente sobre autoagressão ou agressividade. Os eventos adversos mais comuns foram sonolência, fadiga, cefaleia, insônia e redução do apetite, geralmente manejáveis. Conclui-se que a atomoxetina pode ser uma opção útil para manejo de sintomas de TDAH e irritabilidade em TEA, especialmente quando estimulantes não são bem tolerados, desde que haja monitoramento clínico (IFFLAND et al., 2023).

3. RISPERIDONA

3.1 Indicação em bula

A risperidona é indicada no tratamento de uma ampla gama de pacientes esquizofrênicos incluindo:

- a primeira manifestação da psicose;
- exacerbações esquizofrênicas agudas;
- psicoses esquizofrênicas agudas e crônicas e outros transtornos psicóticos nos quais os sintomas positivos (tais como alucinações, delírios, distúrbios do pensamento, hostilidade, desconfiança), e/ou negativos (tais como embotamento afetivo, isolamento emocional e social, pobreza de discurso) são proeminentes;
- alívio de outros sintomas afetivos associados à esquizofrenia (tais como depressão, sentimento de culpa, ansiedade);
- tratamento de longa duração para a prevenção da recaída (exacerbações agudas) nos pacientes esquizofrênicos crônicos.

A risperidona é indicada para o tratamento de curto prazo para a mania aguda ou episódios mistos associados com transtorno bipolar I.



A risperidona é indicada, por até 12 semanas, para o tratamento de transtornos de agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer moderada a grave.

A risperidona também pode ser usada para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes, incluindo desde sintomas de agressividade até outros, como autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor.

3.2 Padronização no SUS

O medicamento risperidona está padronizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento de Esquizofrenia – CID10 F20.0, F20.1, F20.2, F20.3, F20.4, F20.5, F20.6, F20.8; Transtorno Esquizoafetivo – CID10 F25.0, F25.1, F25.2; Transtorno Afetivo Bipolar – CID10 F31.1, F31.2, F31.3, F31.4, F31.5, F31.6, F31.7; e **Transtorno do Espectro do Autismo** – CID10 **F84.0**, F84.1, F84.3, F84.5, F84.8, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), nas apresentações de 1 mg e 2 mg (comprimido) e 1 mg/mL (solução oral - exclusivamente para Transtorno do Espectro do Autismo).

O medicamento risperidona faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2024, pertence ao Grupo 1B do CEAF.

4. ANÁLISE À LUZ DOS TEMAS 6 e 1234 do STF

A legislação brasileira permite que medicamentos com indicação diferente da bula (off label) sejam avaliados para incorporação pelo SUS, desde que apresentem evidências científicas robustas de eficácia, efetividade e segurança, além de uso consagrado ou autorização por agências regulatórias internacionais (Lei nº 14.313/2022; Decreto nº 11.161/2022). O uso off label, portanto, não impede a análise e eventual incorporação da tecnologia quando cumpridos os requisitos técnicos e legais. (DECRETO Nº 11.161, DE 4 DE AGOSTO DE 2022, 2022; LEI Nº 14.313, DE 21 DE MARÇO DE 2022, 2022).

(a) Ilegalidade do ato de não incorporação, ausência de pedido de incorporação ou mora administrativa



- **Aripiprazol** – Não incorporado ao SUS à época da elaboração do PCDT de Comportamento Agressivo no TEA, sendo a risperidona priorizada por já estar incorporada.
- **Atomoxetina** – Não avaliada pela CONITEC e sem demanda registrada.

(b) Demonstração da segurança e eficácia

- **Aripiprazol** – ECRs e revisões sistemáticas mostram redução significativa de irritabilidade, hiperatividade e comportamentos associados ao TEA, com perfil de segurança favorável e menor impacto sobre prolactina que a risperidona. Reconhecido por AACAP e IACAPAP, com 290 Notas Técnicas do e-NATJus favoráveis ao seu uso.
- **Atomoxetina** – Evidências de ECRs e revisões sistemáticas indicam melhora de atenção, hiperatividade e adesão em TEA, boa tolerabilidade e manutenção dos benefícios por até 34 semanas, sobretudo quando associada a treinamento parental.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Bula Aripiprazol**. 2025. Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=156510057>. Acesso em: 6 jun. 2025.

BORIS LORBERG; CHIARA DAVICO; DMYTRO MARTSENKOVSKYI; BENEDETTO VITIELLO. **Principles in using psychotropic medication in children and adolescents**. , 2019. Disponível em:

https://iacapap.org/_Resources/Persistent/45bdffb25befc353c9f61988e82105029504ab85/A.7Psychopharmacology-2019.1.pdf.

CONITEC. **PCDT - Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo**.

2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220419_portalportaria_conjunta_7_comportamento_agressivo_tea.pdf/view. Acesso em: 27 maio. 2025.

CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA. **e-NatJus**. Definições oficiais de Nota Técnica e Parecer Técnico-Científico do NATJus. 2024. Disponível em:

<https://www.cnj.jus.br/programas-e-acoes/forum-da-saude-3/e-natjus/>. Acesso em: 16 jul. 2025.

Decreto nº 11.161, de 4 de agosto de 2022. . 5 ago. 2022, p. 6.

GUPTA, Nihit; BOYES, Daniel; HANLON-TAYLOR, Hunter; GUPTA, Mayank. Systematic review: Safety and efficacy of atomoxetine in children and adolescents with autism spectrum disorder. **JCPP Advances**, [S. l.], p. e70022, 2025. DOI: 10.1002/jcv2.70022. Disponível em: <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcv2.70022>. Acesso em: 17 set. 2025.



HIRSCH, Lauren E.; PRINGSHEIM, Tamara. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2016, n. 6, 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD009043.pub3. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009043.pub3>. Acesso em: 6 jun. 2025.

ICHIKAWA, Hironobu; MIKAMI, Katsunaka; OKADA, Takashi; YAMASHITA, Yushiro; ISHIZAKI, Yuko; TOMODA, Akemi; ONO, Hiroaki; USUKI, Chiharu; TADORI, Yoshihiro. 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 & Human Development**, [S. l.], v. 48, n. 5, p. 796–806, 2017. DOI: 10.1007/s10578-0160704-x. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10578-016-0704-x>. Acesso em: 4 ago. 2025.

IFFLAND, Michelle; LIVINGSTONE, Nuala; JORGENSEN, Mikaela; HAZELL, Philip; GILLIES, Donna. Pharmacological intervention for irritability, aggression, and self-injury in autism spectrum disorder (ASD). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2023, n. 10, 2023. DOI: 10.1002/14651858.CD011769.pub2. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011769.pub2>. Acesso em: 17 set. 2025.

LECAVALIER, Luc; PAN, Xueliang; SMITH, Tristram; HANDEN, Benjamin L.; ARNOLD, L. Eugene; SILVERMAN, Laura; TUMULURU, Rameshwari V.; HOLLWAY, Jill; AMAN, Michael G. Parent Stress in a Randomized Clinical Trial of Atomoxetine and Parent Training for Children with Autism Spectrum Disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 980–987, 2018. DOI: 10.1007/s10803-017-3345-4. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10803-017-3345-4>. Acesso em: 17 set. 2025.

Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022. . 22 mar. 2022, p. 1.

MANIRAM, Jennal; KARRIM, Saira Bs; OOSTHUIZEN, Frasia; WIAFE, Ebenezer. Pharmacological Management of Core Symptoms and Comorbidities of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [S. l.], v. Volume 18, p. 1629–1644, 2022. DOI: 10.2147/NDT.S371013. Disponível em: <https://www.dovepress.com/pharmacological-management-of-core-symptomsand-comorbidities-of-autis-peer-reviewed-fulltext-article-NDT>. Acesso em: 17 set. 2025.

MEZA, Nicolás et al. Atypical antipsychotics for autism spectrum disorder: a network metaanalysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2025, n. 5, 2025. DOI: 10.1002/14651858.CD014965.pub2. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD014965.pub2>. Acesso em: 1 ago. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)**. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/renome>. Acesso em: 14 maio. 2025.

RALPH PARKER FADER; MEGAN M. MROCZKOWSKI. **Child and adolescent psychiatric emergencies - IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health**. , 2020. Disponível em:



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU | DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Coordenação
de Saúde

https://iacapap.org/_Resources/Persistent/cf8ca2d79b4ee7e7befc67e586adcd37754ed38c/J.1EM ERGENCIAS-2020.pdf.

TUMULURU, Rameshwari V. et al. Adverse Events of Atomoxetine in a Double-Blind Placebo-Controlled Study in Children with Autism. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, [S. l.], v. 27, n. 8, p. 708–714, 2017. DOI: 10.1089/cap.2016.0187. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2016.0187>. Acesso em: 17 set. 2025.

VOLKMAR, Fred; SIEGEL, Matthew; WOODBURY-SMITH, Marc; KING, Bryan; MCCRACKEN, James; STATE, Matthew. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. l.], v. 53, n. 2, p. 237–257, 2014. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.10.013. Disponível em: <https://www.jaacap.org/article/S08908567%2813%2900819-8/fulltext>. Acesso em: 27 maio. 2025.

Rio de Janeiro, 17/09/2025.

Alessandra de Souza
CRF-RJ 11335
Mat. 999812351
alessandra.souza@defensoria.rj.def.br

