

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Uso *off label* de medicamentos para TEA em crianças e adolescentes no Brasil: quais as principais lacunas quanto ao controle desse uso e qual o papel do farmacêutico na melhoria desse cenário

Bianca Costa Fonseca

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a): Prof.(a). Dr(a) Ligia Ferreira Gomes

São Paulo
2024

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO.....	3
2. OBJETIVO(S)	6
3. MATERIAL E MÉTODOS	6
3.1 Estratégias de pesquisa.....	6
3.2 Critérios de inclusão	7
3.3 Critérios de exclusão	7
4.RESULTADOS E DISCUSSÃO	7
4.1 Aspectos Clínicos e Terapêuticos do TEA.....	7
4.1.1 Breve histórico e diagnóstico	7
4.1.3 Aspectos clínicos e comorbidades relacionadas	11
4.1.4 Terapias não farmacológicas	13
4.1.5 Tratamento Farmacológico	18
4.2 Uso <i>off label</i> de medicamentos no TEA	20
4.2.1 Definição e regulamentação do uso off-label no Brasil.....	20
4.2.2 Riscos do uso off-label em crianças e adolescentes enquadrados no TEA.....	22
4.2.3 Benefícios do uso off-label em crianças e adolescentes enquadrados no TEA.....	26
4.3 Acompanhamento da Farmacoterapia no Tratamento do TEA e lacunas no Controle do Uso Off-Label de Medicamentos no Brasil	27
4.3.1 Políticas públicas e regulamentações existentes e desafios	27
4.3.2 principais lacunas e desafios no controle do uso off-label.....	28
4.3.4 Protocolo ideal para o acompanhamento farmacoterapêutico <i>off label</i> e propostas para sua regularização.....	29
4.4 O Papel do Farmacêutico no Controle do Uso Off-Label	30
4.4.1 Importância da dispensação adequada e do acompanhamento contínuo no contexto do TEA e papel do farmacêutico.....	30
4.4.2 Propostas para melhorar o controle e acompanhamento do uso off label envolvendo o profissional farmacêutico	31
5. CONCLUSÃO(ÕES)	32
6. REFERÊNCIAS	33

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	Food and Drug Administration
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
TEA	Transtorno do Espectro Autista
SUS	Sistema Único de Saúde
GM	General movements
SNC	Sistema Nervoso Central

RESUMO

FONSECA, B.C. Uso off label de medicamentos para TEA em crianças e adolescentes no Brasil: quais as principais lacunas quanto ao controle desse uso e qual o papel do farmacêutico na melhoria desse cenário. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: Transtorno do espectro autista, Uso Off Label, Registro de medicamentos

INTRODUÇÃO: Atualmente não temos medicamentos registrados para tratamento do transtorno do espectro autista (TEA) nos principais órgãos reguladores mundiais. Isso acarreta o uso *off label* de medicações, prescritas a critério do profissional responsável pelo tratamento dos sintomas do transtorno. Com a prevalência mundial crescente do TEA na população entre 5 e 17 anos, o monitoramento farmacoterapêutico dessas medicações é uma necessidade. **OBJETIVO:** Esse trabalho teve como objetivo compilar e analisar informações sobre a dispensação e acompanhamento farmacoterapêutico no tratamento do TEA, especialmente no contexto *off label* para com crianças e adolescentes, a fim de evidenciar o papel relevante do farmacêutico nesse cenário. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foram realizadas revisões bibliográficas em bancos de dados, bibliotecas virtuais e bases de dados governamentais: PubMed, Scielo, Google acadêmico, Portal do ministério da Saúde, National Library of Medicine e Web of Science. As informações disponíveis foram compiladas e organizadas de forma a compor um documento informativo sobre o uso *off label* de medicamentos para o tratamento do TEA. **RESULTADOS:** O material bibliográfico produzido evidenciou a falta de diretrizes específicas e protocolos bem estabelecidos para manutenção e indicação dos tratamentos *off label*. Foi possível observar que o tratamento do TEA muitas vezes requer esses recursos e a falta de diretrizes pode acarretar num maior risco aos pacientes. A literatura discute a ampliação da segurança do paciente através do monitoramento farmacoterapêutico, potenciais lacunas regulatórias e incentivos para regularização das medicações seguras e eficazes, presentes em alguns países.

CONCLUSÃO: Como agentes da saúde que atuam para garantir a segurança e eficácia da farmacoterapia, profissionais farmacêuticos são importantes na dispensação e monitoramento do uso *off label* de medicamentos para o TEA em crianças e adolescentes. Faltam instrumentos para registrar as evidências de mundo real sobre medicamentos utilizados *off label* para o TEA e embasar sua regularização junto à ANVISA.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição neurológica que acarreta, sumariamente, em problemas de comunicação, comportamentos repetitivos, interesses restritos e recorrentes. É uma condição mais prevalente na população masculina (cerca de 70% dos casos) e que envolve fatores genéticos e ambientais. O TEA é majoritariamente diagnosticado na infância, e seu acompanhamento é multidisciplinar. É possível utilizar tratamentos farmacológicos para auxiliar no controle de sintomas e comorbidades decorrentes da condição ou a ela associadas. (LAI et al., 2014)

O tratamento farmacológico é utilizado em casos de TEA concomitantemente a outras terapias não farmacológicas. Ainda não há um protocolo bem estabelecido quanto à prescrição e dispensação de todos os medicamentos que vêm sendo prescritos, portanto, a posologia e escolha do tratamento acaba ficando, majoritariamente, a cargo do profissional médico. Existe uma ampla gama de medicamentos sendo prescritos, relacionados principalmente com as classes de antipsicóticos atípicos, Inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, Antagonistas do receptor de glutamato, Antiepiléticos e anticonvulsivantes, Inibidores de colinesterase, antagonistas alfa 2 adrenérgicos, antagonistas dos opioides e mediadores do Sistema Nervoso Central (SNC).

A ANVISA aprova somente a risperidona e a periciazina (antipsicóticos atípicos) para controle dos sintomas envolvidos no TEA. (BARROS NETO et. al, 2019)

O ministério da saúde tem publicado desde 2022 um protocolo clínico para tratamento de comportamentos agressivos decorrentes do TEA. Nele está discriminado como deve ser estabelecido o diagnóstico e qual a correta condução do

tratamento. Uma descrição mais elaborada trata do uso da Risperidona. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022)

Considerando-se o cenário atual, revisar o protocolo existente e estabelecer um registro mais amplo de como o uso de fármacos vem ocorrendo é importante para verificar se os tratamentos empregados vêm, de fato, surtindo efeito e não causando danos significativos à saúde do paciente.

O uso *off label* de medicamentos, em um cenário geral, é mais comum em grupos em que estudos clínicos são impossibilitados ou dificultados. Isso se dá principalmente devido à dificuldade de elaboração de estudos clínicos que assegurem a segurança dos pacientes. Desta forma, paradoxalmente, grupos como idosos, gestantes e crianças acabam utilizando mais do recurso menos seguro que é o uso *off label*.

O uso desses medicamentos é feito com base no pressuposto de que sua eficácia no tratamento sobrepõe um risco pouco significativo à segurança do paciente.

No entanto, no dia a dia, uma expressiva parte dessas prescrições é feita sem dados clínicos robustos que apoiem tal prescrição. Isso se agrava ainda mais porque o uso *off label* não é acompanhado por um relato detalhado dessas prescrições e os dados sobre o desenrolar do tratamento não são disponibilizados.

Seria importante estabelecer um mecanismo sobre a forma de utilizar os dados de uso real para ter registrados e disponibilizados os efeitos relacionados à eficácia e segurança dos medicamentos em questão, algo de suma importância para casos futuros ou até mesmo para tratamentos em andamento. (GUPTA & NAYAK, 2014)

A ANVISA estabelece que medicamentos registrados e homologados por ela, podem ser utilizados como *off label*. O uso *off label* fica, assim, a critério e responsabilidade do prescritor. Quanto ao controle, a ANVISA, não realiza um rastreio específico quanto aos medicamentos utilizados para tratamento *off label*. O monitoramento é feito por meio de farmacovigilância e posterior registro de eventos adversos. Caso haja suspeita de efeitos decorrentes especificamente do uso *off label*,

cabe aos profissionais responsáveis a progressão da investigação. (“Uso off label: erro ou necessidade?”, 2012)

Além disso, a indústria não apresenta interesse em desenvolver estudos clínicos de fase 4, devido a suas desvantagens orçamentárias e não obrigatoriedade. Assim, não só o rastreio do uso *off label* fica restrito a farmacovigilância inespecífica, como também não são feitos esforços para regularizar essas indicações. (NOBRE, 2013)

Nesses aspectos, a FDA e outras agências reguladoras importantes, por sua influência no cenário internacional, têm posições bastante similares. A falta de controle sobre o acompanhamento dessas prescrições é uma preocupação para a área da saúde, não somente em âmbito nacional. Com isso, diversos estudos vêm sendo elaborados sobre alternativas para maior transparência e sistematização desse tipo de prescrição.

Como exemplos de medidas que vêm sendo empregadas, podemos citar que em 2011, o governo francês, aprovou um decreto estabelecendo novas diretrizes para como esse uso deve ser conduzido. Dentre elas se destaca que em casos de medicamentos não registrados para o uso ou posologia indicado na bula, o tratamento seria submetido ao acompanhamento no decorrer de no máximo 3 anos; para uma avaliação quanto aos seus resultados em relação ao paciente que está em tratamento. (EMMERICH et al., 2012)

Já nos EUA a abordagem é mais focada em ações da própria indústria e dirige-se principalmente ao incentivo de novas patentes.

O principal caso que ilustra esse incentivo é a lei de modernização criada pela *Food and Drug Administration (FDA)* em 1997. A fim de aumentar os estudos do uso de medicamentos *off label*, essa lei oferece incentivos como extensão de patentes e marketing exclusivo referente a nova indicação, desde que a empresa apresente dados clínicos robustos de fase 4. (NOBRE, 2013)

No Brasil, ainda não temos ações como essas em vigor. Pensando nisso, essa proposta de trabalho busca compilar e organizar informações da literatura sobre os principais medicamentos de uso *off label* para tratamento do TEA em crianças e adolescentes.

Como particularidade específica, a prática multiprofissional e o cenário nacional com presença do Sistema único de Saúde (SUS), serão considerados a fim obter melhor entendimento quanto às perspectivas dessa regulação no Brasil. Também serão verificadas ações e propostas atuais em relação às principais lacunas identificadas nesse aspecto do tratamento.

Visto que além dos fatores já citados, uma preocupação atual é a dispensação indevida de psicotrópicos para pacientes em estágio de desenvolvimento, o monitoramento desses tratamentos é de suma importância para a segurança do paciente. (BAILLY, 2008)

2. OBJETIVO(S)

Esse trabalho tem como objetivo compilar e fornecer a estudantes e profissionais da área da saúde informações quanto: aos tratamentos mais utilizados no TEA, como e porque esses tratamentos se relacionam ao uso *off label* de medicamentos, a legislação vigente no Brasil e sobre como é feita a dispensação e acompanhamento dos fármacos utilizados para tratamento do TEA, especialmente para com crianças e adolescentes.

Por meio dessas informações, espera-se alcançar um melhor entendimento a respeito das principais lacunas relacionadas ao acompanhamento, indicação e dispensação dessas prescrições; abordar o suporte farmacêutico fornecido a esses pacientes e compilar algumas das propostas existentes para melhor suprir essas lacunas.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Estratégias de pesquisa

Esse trabalho foi desenvolvido por meio de revisões bibliográficas. Utilizando bancos de dados, bibliotecas virtuais e bases de dados governamentais, sendo alguns: PubMed, Scielo, Google acadêmico, Portal do ministério da Saúde, National Library of Medicine e Web of Science.

A pesquisa foi feita nas línguas português e inglês, utilizando-se de termos chave como "TEA", "Off-label regulation", "tratamento farmacológico", "pediatric use of psychotropics", "pharmacological treatment of autism spectrum disorder", "Anvisa" etc.

3.2 Critérios de inclusão

Foram consultados artigos no intervalo de 20 anos, bem como livros acadêmicos que trouxessem informações importantes sobre os temas pertinentes a proposta do projeto. Os artigos incluídos na pesquisa abordaram dados sobre tratamentos farmacológicos de todos os níveis de suporte do espectro autista, qual o posicionamento das principais agências reguladoras frente ao tópico e artigos contendo dados relevantes quanto a terapias vigentes.

3.3 Critérios de exclusão

Não foram incluídos artigos publicados a mais de 20 anos, artigos que falavam restritamente sobre terapias não farmacológicas e artigos com enfoque em neurodivergências que não incluíam TEA.

4.RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Aspectos Clínicos e Terapêuticos do TEA

4.1.1 Breve histórico e diagnóstico

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um conjunto de condições que têm em comum alterações do neurodesenvolvimento que se apresentam já na primeira infância. Pode se manifestar por meio de dificuldades de comunicação, comportamentos repetitivos e restritos, hiper e/ou hiposensibilidade, percepção e cognição social prejudicadas e desenvolvimento neural atípico. (LAI et al., 2014)

O transtorno foi primeiro descrito em 1943 pelo psiquiatra infantil Leo Kanner, após um estudo conduzido com 11 crianças. Durante esse estudo Kanner observou que essas crianças apresentavam uma dificuldade em se relacionar com outros indivíduos. Além disso, ele observou que muitas apresentavam comportamentos motores estereotipados e repetitivos, dificuldades na articulação da fala (muitas das crianças chegavam a se comportar de forma exclusivamente não verbal), ecolalias, e aversão a mudanças no ambiente. (MC PARTLAND et al., 2012)

Já em 1944 Hans Asperger publicou um artigo com observações feitas sobre 6 crianças, que possuíam boas habilidades verbais, uma das crianças foi descrita inclusive como tendo desenvolvido a capacidade de fala cedo. No entanto, mesmo com a fala articulada, essa criança possuía poucas habilidades sociais, não sabendo

se comunicar de forma adequada com outros indivíduos e ficando isolada de outras crianças. Também foram observados comportamentos motores atípicos e repetitivos, se assemelhando ao que foi descrito por Kanner, mesmo sem Asperger ter tido conhecimento de seu trabalho. (LAI et al., 2014)

Durante algum tempo se acreditava que a condição descrita por Kanner era um estágio inicial de esquizofrenia, mas essa hipótese foi abandonada com os avanços dos estudos em torno do transtorno. Nos anos seguintes foram realizadas pesquisas mais abrangentes acerca do tópico, principalmente nos anos 1990 se obtiveram avanços consideráveis em seu entendimento. Com isso, hoje se tem uma descrição mais detalhada e assertiva quanto ao TEA. Atualmente o autismo é entendido como um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits persistentes na comunicação e interação social, em múltiplos contextos e envolvendo sintomas sensoriais, comportamentos, interesses e atividades restritos. (LAI et al., 2014; ANTSHEL et al., 2019)

O transtorno do espectro autista pode se manifestar de formas distintas nos indivíduos, podendo acontecer com manifestações fenotípicas de variadas gravidades. Estudos mais recentes mostram a diversidade nos níveis de habilidades cognitivas e sociais em indivíduos que se enquadram no espectro. (ANTSHEL et al., 2019)

Por conta dessas variações o diagnóstico já se apresenta como um desafio, e atualmente é feito com base no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, tendo sua última revisão publicada em 2013. Essa revisão foi importante na consolidação do conceito multifatorial do transtorno, com isso proporcionou uma maior individualização do diagnóstico, o que é de grande auxílio para avaliar a necessidade de suporte dos indivíduos dentro do espectro. (LAI et al., 2014)

O DSM 5 apresenta os pilares fundamentais para o diagnóstico e os critérios de excludência, entre os principais pontos temos:

1. Déficits persistentes na comunicação e interação social em múltiplos contextos
2. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, manifestados atual ou previamente

3. Os sintomas devem estar presentes precocemente, já nos primeiros estágios de desenvolvimento. No entanto sua manifestação pode variar de acordo com as demandas sociais e podem ser mascarados por estratégias aprendidas pelo indivíduo

4. Os sintomas devem causar prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas da vida do indivíduo

5. Essas perturbações não devem estar relacionadas a deficiência intelectual ou por atraso global do desenvolvimento.

(ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2014)

O diagnóstico é dado quando o indivíduo apresenta todos os critérios e a gravidade é observada segundo a tabela abaixo.

Tabela 1 Níveis de gravidade para o transtorno do espectro autista

Nível de gravidade	Comunicação social	Comportamentos restritos e repetitivos
Nível 3 (Demanda apoio muito substancial)	Déficits graves de comunicação social verbal e não verbal que causam prejuízo de funcionamento, dificuldade em dar início e responder a interações sociais.	Inflexibilidade de comportamento, extrema dificuldade em lidar com a mudança ou outros comportamentos repetitivos interferem acentuadamente no funcionamento geral. Grande dificuldade para mudar o foco ou as ações.
Nível 2 (Demanda apoio substancial)	Déficits de comunicação social verbal e não verbal; prejuízos sociais aparentes mesmo na presença de apoio; dificuldade em dar início e responder a interações sociais.	Inflexibilidade do comportamento, dificuldade de lidar com a mudança ou outros comportamentos repetitivos interferem no funcionamento em vários contextos. Dificuldade de mudar o foco ou as ações.
Nível 1 (Demanda apoio)	Na ausência de apoio, déficits na comunicação social causam prejuízos notáveis, dificuldade em dar início e responder a interações sociais. Pode parecer	Inflexibilidade de comportamento interfere no funcionamento em um ou mais contextos. Dificuldade em trocar de atividade. Problemas para organização e planejamento.

	apresentar interesse reduzido por interações sociais.	
--	---	--

Fonte: ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2014

Esse diagnóstico deve ser conduzido e emitido por um profissional capacitado, como psiquiatras, neurologistas, clínicos gerais e pediatras. (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2014)

No Brasil ocorreu em 2024 a sanção da Lei nº 14.880, que alterou a lei anterior Lei nº 13.257 (Marco Legal da Primeira Infância) de 2016. Essa alteração estabeleceu diretrizes quanto à intervenção e diagnóstico precoce de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças de 0 a 3 anos, tornando obrigatória a avaliação neuropsicológica de indivíduos dessa faixa etária a fim de identificar indicadores de condições como o TEA. A lei também discorreu quanto à capacitação dos profissionais de saúde e educação envolvidos no processo de diagnóstico, estabelecendo diretrizes quanto a formação e capacitação desses profissionais. A capacitação deveria ser multidisciplinar envolvendo profissionais de diferentes áreas da saúde e educação, bem como apresentar estratégias de intervenção também multidisciplinares, objetivando fornecer um atendimento eficaz, seguro e adequado para as crianças e famílias (BRASIL, 2024).

Nas últimas décadas observamos um crescimento na prevalência do TEA, se estima que entre 1% até 2% da população seja afetada pelo transtorno (LAI et al., 2014.).

4.1.2 Aumento de prevalência do TEA na população

O aumento da prevalência do Transtorno do Espectro Autista é algo que vem preocupando profissionais e pesquisadores da área. Diversas hipóteses vêm sendo levantadas para explicar esse fato, mas não existe um consenso na comunidade que explique essa evolução da incidência (ZEIDAN et al., 2022).

Pesquisas mostram que nos Estados Unidos cerca de 2% da população se enquadra no espectro. A hipótese é de que a fragmentação do autismo em os chamados “traços autistas” somado ao fato de que os critérios diagnósticos do DSM

V são amplos e não

específicos, podemos estar tendo uma alteração no limiar de diagnóstico. Fazendo com que esse se torne mais complexo e esteja por vezes sendo conduzido de maneira equivocada. (MOTTRON et al., 2020)

O aumento da conscientização e dos estudos ao redor do TEA podem ser um fator de relevância para essa discussão. Sinais que antes não eram associados ao transtorno agora já passam a ser mais entendidos e com isso e o maior acesso à saúde os indivíduos acabam tendo acesso ao diagnóstico que antes não permeava certas camadas da população.

Outras hipóteses vêm sendo estudadas, como as mudanças em fatores ambientais. É teorizado que a pais com idades mais avançadas e fatores de exposição pré-natal podem influir na incidência do transtorno.

Mesmo não havendo um consenso quanto ao porquê desse aumento de prevalência ele deve ser levado em consideração quando debatemos políticas públicas de saúde, para se ter uma alocação adequada de recursos e um manejo cada vez mais eficiente dos tratamentos (ZEIDAN et al., 2022; MOTTRON et al., 2020).

4.1.3 Aspectos clínicos e comorbidades relacionadas

O TEA se manifesta desde as fases iniciais do desenvolvimento, podendo ser diagnosticado antes dos 3 anos de idade. É um transtorno comumente diagnosticado na primeira infância, embora possa passar despercebido pelos cuidadores em diferentes situações. A condição em que o desenvolvimento infantil é satisfatório pode atrasar ou inibir o diagnóstico, com consequências variáveis para os indivíduos. O prejuízo à sociabilização pode ser desde nenhum ou imperceptível, até substancial e evidente,

Os problemas psicossociais em crianças autistas são persistentes e costumam ter impacto significativo. Entre eles temos problemas relacionados à fala, muitas vezes crianças autistas acabam não desenvolvendo essa habilidade ou apresentam um desenvolvimento atípico.

Em geral, esses indivíduos possuem habilidades cognitivas dispersas, no entanto o transtorno em si não pressupõe déficit intelectual. Esse pode ocorrer em concomitância e requer investigação por um profissional adequado. (MC PARTLAND et al., 2012)

A sintomatologia do TEA é dividida em dois principais blocos. O primário agrupando justamente sintomas relacionados a deficiência do desenvolvimento linguístico e social, bem como a presença de comportamentos estereotipados e repetitivos.

E o bloco secundário, que se trata de quadros de hiperatividade, autoagressão e as comorbidades associadas. (FAKHOURY, 2015)

Em alguns quadros do espectro também temos uma prevalência significativa de atrasos motores grosseiros e finos. (MC PARTLAND et al., 2012)

Além do transtorno em si, o espectro está tipicamente associado a outras comorbidades. Na tabela a seguir estão listados algumas das principais associações.

Tabela 2. Comparação abordagens terapêuticas no tratamento do TEA

	Prevalência em indivíduos enquadrados em TEA
Deficiências intelectuais	Cerca de 45%
Distúrbios de linguagem	Variável e significativa
O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade	Entre 28 e 44%
Transtornos de Tique	Entre 14 e 38%
Distúrbios motores	Menor ou igual que 79%
Epilepsia	Entre 8 e 30%
Problemas gastrointestinais	Entre 9 e 70%
Desregulação imunológica	Menor ou igual que 38%
Síndromes genéticas	Cerca de 5%
Distúrbios do sono	Entre 50 e 80%
Ansiedade	Entre 42 e 56%

Depressão	Entre 12 e 70%
Transtorno Obsessivo Compulsivo	Entre 7 e 24%
Transtornos psicóticos	Entre 12 e 17%
Transtornos por uso de substâncias	Menor ou igual que 16%
Transtorno desafiador opositivo	Entre 16 e 28%
Distúrbios alimentares	Entre 4 e 5%
Transtorno de Personalidade Paranoide	Entre 0 e 19%
Transtorno de Personalidade Esquizoide	Entre 21 e 26%
Transtorno de Personalidade Esquizotípica	Entre 2 e 13%
Transtorno de Personalidade Limítrofe (TPL)	Entre 0 e 9%
Transtorno de Personalidade Obsessivo Compulsiva	Entre 19 e 32%
Transtorno de Personalidade Esquiva	Entre 13 e 25%
Comportamentos agressivos	Menor ou igual que 68%
Comportamentos auto lesivos	Menor ou igual que 50%
Alotriofagia	Cerca de 36%
Ideação ou tentativa de suicídio	Entre 11 e 14%

Fonte: LAI et al., 2014.

Podemos perceber que a incidência de transtornos neurológicos e psiquiátricos aparecem em porcentagem expressiva em concomitância ao TEA. Isso acaba tornando o tratamento de pessoas do espectro ainda mais complexo (LAI et al., 2014.).

4.1.4 Terapias não farmacológicas

Temos algumas abordagens principais quando falamos sobre as terapias mais

utilizadas. O tratamento do TEA é multidisciplinar, visando atender as necessidades dos pacientes de forma adequada e holística. Assim o tratamento abrange os sintomas primários e secundários, além das comorbidades adjacentes (BRENTANI et al., 2013).

Não existe uma cura para o TEA, mas o tratamento conduzido de forma adequada pode melhorar substancialmente a vida dos pacientes. A melhora dos sintomas se mostra mais expressiva em casos em que as terapias foram iniciadas cedo no desenvolvimento do indivíduo. Estudos indicam que intervenções terapêuticas podem melhorar o desenvolvimento de habilidades sociais em crianças e adolescentes enquadrados no espectro (BHAT, 2014).

Estudos demonstram que quanto mais cedo as intervenções terapêuticas forem introduzidas, mais benefícios no desenvolvimento do paciente podem ser obtidos. Portanto, um diagnóstico bem conduzido já nos primeiros estágios de desenvolvimento é algo de interesse para pesquisadores da área. Alguns estudos já buscam identificar indicadores de sofrimento psíquico e desenvolvimento atípico em bebês.

Um dos métodos analisados e que parece promissor nessa identificação é o *General Movements (GM)*. O GM se trata dos movimentos corporais espontâneos que fetos tipicamente começam a apresentar a partir da 9º ou 10º semana de gestação, esses movimentos são coordenados por centros subcorticais de controle motor e apresentam padrões diferentes conforme o desenvolvimento neuronal.

Esses padrões podem ser avaliados por parâmetros qualitativos e quantitativos, até mesmo antes do nascimento, graças a tecnologia de ultrassom 3D que existe atualmente. Avaliar a progressão do desenvolvimento desses movimentos durante a fase pré-natal de 38 a 40 semanas gestacionais e nos primeiros meses pós-natal podem ser uma ferramenta importante, algumas pesquisas associam o desenvolvimento atípicos dos *General Movements* com variados distúrbios do neurodesenvolvimento. Na tabela abaixo estão alguns dos tipos de GMs atípicos e suas possíveis associações. (SOLOPOVA et al., 2020; DOI et al., 2023)

Tabela 3 Tipos de *General Movements (GM)* atípicos

Tipo de movimento	Definição e associação
-------------------	------------------------

Movimentos de repertório pobre	Movimentos de baixa complexidade para a faixa etária, geralmente relacionados a distúrbios do neurodesenvolvimento
Movimentos sincronizados e rígidos	Contrações musculares simultâneas, possível indicador de paralisia cerebral espástica
Movimentos caóticos	Movimentos de grande amplitude e descoordenados, possível indicador do desenvolvimento de movimentos sincronizados e rígido
Movimentos anormais	Semelhantes aos movimentos normais, porém com maior amplitude. Não possuem valor preditivo significativo
Ausência de movimentos agitados	A ausência desses movimentos entre 9 até 20 semanas pós-natal é um alto indicador para paralisia cerebral infantil

Elaborada pelo autor com base em SOLOPOVA et al., 2020; DOI et al., 2023

Esse monitoramento pode ser especialmente interessante levando em conta o componente genético associado ao TEA. Estudos apontam que indivíduos com irmão autistas têm grande probabilidade de também se enquadarem no espectro, mostrando sintomas já nos estágios iniciais do desenvolvimento. Com isso podemos ter um diagnóstico precoce e intervenções cabíveis como por exemplo fisioterapias e terapias fonoaudiológicas (CHAWARSKA et al., 2014).

Ademais, quanto a terapias não farmacológicas, temos uma gama com bons índices de eficiência estimada. Elas variam de acordo com o paciente, pois devem ser levados em conta os aspectos individuais da sintomatologia. Na tabela abaixo temos listadas algumas das intervenções mais usuais (BRENTANI et al., 2013)

Tabela 4 Comparação entre abordagens terapêuticas utilizadas no tratamento do TEA

Abordagem terapêutica	Base teórica	Dinâmica	Resultados esperados
Tratamento e Educação de Crianças	Chamada de ensino estruturado, se trata de um	O ensino estruturado trabalha organizando o	Espera-se melhora da compreensão visual,

Autistas e com Problemas de Comunicação Relacionados (TEACCH)	programa de serviço clínico desenvolvido com base em evidências de que indivíduos enquadrados no TEA compartilham certos padrões de comportamento	ambiente, as atividades e a abordagem educacional de forma a ser compreendida pelos indivíduos do espectro. Utilizando reforços visuais e os interesses específicos dos indivíduos, também trabalhando a comunicação	compreensão de mundo e ambiente, além de melhorias das comunicações verbais e não verbais
PECS - Comunicação por Troca de Imagens	Cerca de 80% das crianças de até 5 anos diagnosticadas com TEA são não verbais. Essa abordagem busca utilizar imagens para estimular a comunicação espontânea de maneira alternativa	A criança é ensinada por dois adultos (preferencialmente seus cuidadores primários) a comunicar suas necessidades por meio de imagens e representações de elementos de seu dia a dia	Desenvolvimentos gradual do vocabulário PECS, gerando uma melhoria na comunicação
Análise Comportamental Aplicada (ABA)	Primeira linha de tratamento do TEA na primeira infância. É baseada na teoria do “Condicionamento operante” de Skinner	São utilizados métodos de reforço positivo, modelagem do comportamento, remoção de estímulos a comportamentos indesejados, reforço diferencial. Trata-se de um tratamento intensivo que demanda profissionais qualificados e avaliações periódicas	Melhora do desempenho cognitivo, das habilidades linguísticas e comportamento adaptativo

Comportamento Verbal	Também baseada nas teorias de Skinner. Nesse modelo a linguagem é vista como multifacetada e se busca estimular cada aspecto	A criança é ensinada a estabelecer a relação pedido/demandas, sendo assim estimulada a estabelecer comunicação para obter o que deseja	Melhora do desempenho cognitivo, das habilidades de comunicação
Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC)	Abordagem utilizada com indivíduos em fase escolar e posterior. É baseada nos conceitos Behavioristas e em teorias cognitivas	Essa abordagem é realizada de modo colaborativo com o paciente. O profissional conduz o tratamento auxiliando o paciente em seu entendimento pessoal, fornecendo ferramentas para que ele possa entender sua construção de pensamento e como isso se relaciona a suas ações	Melhora na ansiedade, nas habilidades de autocuidado e nas atividades diárias
Treinamento de parental	Se baseia na hipótese de que o comportamento do indivíduo enquadrado no espectro é influenciado na infância também pelo comportamento parental	Programas de educação parental conduzidos por profissionais qualificados, especializados na área.	Melhora nas habilidades sociais melhor manejo dos sintomas primários e secundários

Elaborada pelo autor com base em BRENTANI et al., 2013.; SINGHANIA, 2005 e KACZKURKIN et al., 2015

Apesar de ainda ser considerada primeira linha de tratamento, a Análise Comportamental Aplicada (ABA) vem sendo questionada por associações de direitos

autistas e profissionais da área. Alguns alegam que esse modo de terapia em questão submete o indivíduo a um controle desproporcional em sua vida. Associações vêm criticando não só essa prática, como também a falta de regulamentação por parte dos órgãos competentes (CAVALCANTE, 2024).

4.1.5 Tratamento Farmacológico

Ainda não se conhecem fármacos que comprovadamente agem nos pilares fundamentais do TEA. No entanto existe uma variedade de tratamentos farmacológicos que podem ser utilizados para sintomas associados (KUMAR et al., 2012).

Tipicamente os profissionais responsáveis pelo tratamento dos indivíduos enquadrados no TEA recorrem ao uso de psicofármacos quando os sintomas psiquiátricos e comportamentos desadaptativos causam danos consideráveis aos pacientes (ACCORDINO et al., 2016).

Por se tratar de um transtorno que acomete o indivíduo desde a primeira infância, o uso desses psicofármacos é comum em pacientes jovens, sendo os adolescentes os que mais recorrem aos métodos farmacoterapêuticos off-label. Esta diferença na utilização entre crianças e adolescentes pode ser justificada pelo fato de que, nessa população, a segurança dos medicamentos utilizados tem comprovação mais documentada quando comparamos aos dados referentes a crianças. Em um estudo conduzido em parceria entre 17 centros acadêmicos de saúde nos EUA e Canadá, abrangendo indivíduos enquadrados no TEA com idades entre 2 e 18 anos, estimou-se que cerca de 66% dos adolescentes (idades entre 12 e 17 anos) já recorreram a tratamentos com psicofármacos ao menos uma vez (COURY et al., 2012).

O tratamento farmacológico pode atuar diminuindo a incidência de autolesão, agressividade, ansiedade, hiperatividade e depressão. Os fármacos mais estudados nessa relação são antipsicóticos atípicos, com destaque para Risperidona, que é o único medicamento com indicação prevista em bula e presente no PCDT vigente no Brasil. (MCPARTLAND et al., 2012; BRASIL, 2016)

Na Tabela 5, estão listados alguns dos medicamentos utilizados para o controle dos sintomas do TEA, no Brasil (MCPARTLAND et al., 2012; BRASIL, 2016).

Tabela 5 Abordagens farmacológicas no tratamento do TEA

Classe farmacológica	Fármacos mais utilizados	Grupo alvo	Indicação terapêutica	Eficácia relatada
Antipsicóticos atípicos	Risperidona, Periciazina, Clozapina, Aripiprazol	Crianças, adolescentes e adultos	Hiperatividade, agressividade, irritabilidade e ansiedade	Alta a moderada
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)	Fluoxetina, Fluvoxamina, Sertralina, Paroxetina, Escitalopram, Citalopram	Crianças, adolescentes e adultos	Comportamentos compulsivos e repetitivos, estereotipias, agressividade e depressão	Inconclusiva, porém com estudos mais promissores com adultos e adolescentes
Antidepressivos Tricíclicos (ADTs)	Nortriptilina, Clomipramina	Crianças, adolescentes e adultos	Comportamentos repetitivos e obsessivos, hiperatividade, agressividade	Baixa/inconclusiva
Estimulantes	Metilfenidato	Crianças, adolescentes e adultos	Hiperatividade, irritabilidade e agressividade	Inconclusiva, porém com estudos mais promissores em crianças
Fitoterápicos	Canabidiol	Crianças, adolescentes e adultos	Irritabilidade, distúrbios do sono, crises de raiva e ansiedade	Inconclusiva, estudos promissores com crianças
Mediadores do SNC	Melatonina	Crianças, adolescentes e adultos	Distúrbios do sono	Inconclusiva

Elaborada pelo autor com base em RAMKUMAR et al., 2022; NIKOLOV et al., 2006; LAI et al., 2014; ACCORDINO et al., 2016; PERSICO et al., 2021; BRENTANI et al., 2013

Existem outras abordagens como o uso de estabilizadores de humor, antagonistas do receptor de glutamato, antagonistas opioides entre outros. No entanto, por falta de evidências fortes e/ou pela presença de efeitos adversos significativos, são menos utilizados na terapêutica. (NIKOLOV et al., 2006 e ACCORDINO et al., 2016)

O tratamento mais indicado para TEA é multimodal, no entanto fatores econômicos e sociais tornam esse modelo de tratamento um desafio. Por conta disso, tratamentos psicofarmacológicos acabam muitas vezes sendo a opção mais frequente. A maioria das prescrições são realizadas de maneira *off label*. Os tratamentos farmacológicos utilizam, em sua maioria, psicotrópicos, o que é um ponto relevante, especialmente por estarmos falando predominantemente sobre crianças e adolescentes (GUPTA et al., 2023).

4.2 Uso *off label* de medicamentos no TEA

4.2.1 Definição e regulamentação do uso *off-label* no Brasil.

Ainda que os tratamentos existentes se dirijam ao controle dos sintomas do TEA e não a seus mecanismos determinação, as opções de tratamento farmacológico são bastante limitadas. Abrangem apenas dois medicamentos aprovados pela Agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA), sendo eles a risperidona e a periciazina (Ministério da Saúde Consultoria Jurídica, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A prescrição *off label* é definida pela Anvisa como a prescrição de um medicamento ou produto correlato para o uso realizado de qualquer maneira divergente do indicado em bula registrada. Podendo a divergência ser quanto indicação, dose, peso, faixa etária, via de administração ou apresentação farmacotécnica. Essa prescrição se diferencia do uso experimental ou em pesquisas por se tratar de medicamentos e produtos já aprovados e registrados para outros fins e/ou posologias (FERNANDES, 2013).

O uso *off label* no Brasil, segue as tendências mundiais e até o presente momento não temos uma regulamentação específica para ele no país. Essa

prescrição é realizada pelo profissional médico e sua responsabilidade recaí sobre ele. Ela é permitida desde que o medicamento esteja devidamente registrado e homologado pelo órgão sanitário competente. Fica a julgamento do profissional,

baseando-se em evidências clínicas e parâmetros éticos. Sendo assim, pode eventualmente caracterizar erro médico (PANICETO 2019; FERNANDES, 2013).

Com a pandemia da COVID-19 no ano de 2020 o uso *off label* de medicamentos foi protagonista de alguns debates importantes. Devido às características desconhecidas da doença e seu caráter emergencial, seu tratamento muitas vezes foi protagonizado por prescrições do tipo, em discussão.

No ano de 2022 foi sancionada a Lei nº 14.313/2022, que trouxe importantes mudanças quanto ao processo de incorporação de tecnologias de saúde no Brasil e no Sistema Único de Saúde (SUS).

A lei prevê a autorização do uso de medicamentos no contexto *off label* desde que seu uso esteja protocolado pelo Ministério da Saúde e recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC).

Também foram alterados incisos relacionados à regulamentação da disponibilidade de medicamentos, permitindo então a dispensação e pagamento de medicamentos prescritos de forma *off label* pelo SUS, desde que a prescrição encontre respaldo nas recomendações da CONITEC.

Foram estabelecidos requisitos para avaliar tais medicamentos, agora estes devem mostrar eficácia, efetividade e segurança para a nova indicação pretendida. No entanto, também houve modificações na estrutura da CONITEC, tornando o processo de avaliação mais difuso e fragmentado. Anteriormente a essa modificação a CONITEC deveria consultar a Anvisa quanto a segurança e eficácia dos medicamentos registrados e utilizados de maneira distinta ao registro.

Alguns pontos geraram preocupações na comunidade científica, mesmo a lei tendo sido vista como um avanço referente às normas regulatórias (BRASIL, 2022; CAETANO 2023).

Especula-se que esse novo modelo pode gerar uma “pressão” para incorporar essas novas tecnologias não registradas no Sistema Único de Saúde. Isso pode levar a maior exposição de pacientes a riscos. Segundo a lei, quando solicitado registro para uma nova indicação de medicamento, o detentor do registro deve apresentar à

Anvisa um Plano de Farmacovigilância, assim criando um sistema para avaliar a segurança e eficácia desta nova indicação. No entanto, o que preocupa especialistas da área, é o fato de que essa não é uma exigência para usos *off label*, tornando o monitoramento de segurança e eficácia desses medicamentos limitado (CAETANO 2023).

Em contrapartida, também temos especialistas que advogam pelos aspectos benéficos. Alguns pontos levantados foram quanto ao conceito custo-benefício, em casos em que os medicamentos não registrados têm essa razão mais favorável quando comparados ao registrado. Também foi abordado o tópico da redução da dependência a medicamentos específicos, podendo gerar uma gama maior de opções de tratamento (SANTOS et al., 2023).

4.2.2 Riscos do uso *off-label* em crianças e adolescentes enquadrados no TEA

O uso *off label* de medicamentos é especialmente comum quando falamos de grupos nos quais estudos clínicos são impossibilitados, tendo utilização expressiva em contextos pediátricos. Estudos apontam que a prevalência do uso *off label* em contexto pediátrico pode variar de 37,6 a 99,5%, a depender da faixa etária, sendo Neonatos os mais submetidos a esse tipo de prescrição, o que se explica pela dificuldade de realizar estudos com essa parcela da população. (DIEL, 2020)

Mesmo que em muitos casos a indicação *off label* não encontre respaldo em estudos clínicos e evidências robustas, ela se faz necessária frequentemente devido à falta de alternativas. Com isso temos um dilema envolvendo a relação segurança e eficácia. (PETKOVA et al., 2023)

Somando o fato de que os registros de medicamentos com indicação para TEA são escassos, e que a população que mais comumente faz uso dessas medicações são crianças e adolescentes, temos um panorama que pressupõe alguns problemas estruturais.

A falta de evidências científicas robustas decorre justamente do fato de que coordenar um estudo adequado com essa população constitui um desafio por ser um grupo vulnerável. De forma paradoxal, isso acarreta um maior risco a esses pacientes, estando eles mais suscetíveis a tratamentos ineficientes e eventos adversos inesperados. (GUPTA et al., 2023)

Existe uma lacuna significativa em dados quanto ao comportamento farmacocinético de medicamentos em pacientes pediátricos. Devido a questões éticas e legais, estudos dificilmente são conduzidos. Com isso, o desenvolvimento de formas e dosagens adequadas se apresenta como um desafio. Geralmente a dosagem para crianças e adolescentes é calculada com base em dados obtidos por meio da prescrição feita a adultos, mas o ajuste de dosagem pode ser muito mais complexo e isto acaba interferindo na segurança do paciente. Um exemplo relevante é quando falamos de crianças obesas, nesse caso o ajuste de dosagem por peso pode acarretar uma dose maior do que o recomendado. Isso se deve ao fato de que o volume de distribuição e a depuração sofrem grande influência de fatores fisiológicos que são diferentes de acordo com as fases do desenvolvimento.

Essa população fica, em comparação a parcela populacional que os estudos pré registro abrangeram, mais suscetível a efeitos adversos inesperados e colaterais graves (PETKOVA et al., 2023)

É importante observar que muitos dos fármacos prescritos no contexto do TEA atuam no sistema nervoso central, sendo em ordem de prescrição da mais frequente para as menos frequentes as classes: antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e estimulantes. Levando em consideração que crianças e adolescentes estão passando por desenvolvimento físico e cognitivo, o uso desses medicamentos pode ter efeitos desconhecidos sobre a maturação cerebral e funções cognitivas. A literatura ainda é escassa acerca do tópico e carece de estudos robustos e mais conclusivos, mas alguns estudos vêm associando efeitos adversos como Síndrome DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, ou erupção cutânea grave à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos), problemas metabólicos e cardiovasculares e risco aumentado de diabetes (BARROS NETO et al., 2019; NOGUEIRA et al., 2020; STRAWN et al., 2023; LAKHAN et al. 2007).

Ademais os pacientes do TEA geralmente apresentam múltiplas comorbidades e sintomas associados. Com isso, é muito comum que esses estejam inseridos em um sistema de terapias multimodais e num contexto de polifarmácia. Se associado a um acompanhamento não rigoroso da prescrição *off label*, esses pacientes acabam por ficar mais sujeitos aos riscos associados a interações medicamentosas (GUPTA et al., 2023; ZITO et al., 2021; SANTOSH et al., 2016).

A seguir estão descritos alguns dos principais fármacos utilizados no contexto

TEA, suas interações medicamentosas e efeitos adversos relacionados a dosagem mais comuns.

Tabela 6 Alguns dos principais fármacos utilizados para tratamento do TEA e relação quanto efeitos adversos relacionados a dosagem e interações medicamentosas

Fármacos	Principais efeitos adversos relacionados a dosagens excedentes	Principais interações medicamentosas
Risperidona	Sedação intensa, tremores, rigidez muscular, discinesia tardia, distúrbios cardíacos, aumento de prolactina, e disfunções metabólicas	Potencialização de efeitos sedativos medicamentos que atuam no SNC, interação com anti-hipertensivos, metabolização potencialmente inibida por inibidores da CYP2D6, como fluoxetina e paroxetina.
Periciazina	Sonolência excessiva, hipotensão ortostática, distúrbios extrapiramidais, boca seca, visão borrada, e em casos graves, efeitos como discinesia tardia e síndrome neuroléptica maligna.	Interação com depressores do sistema nervoso central e anticolinérgicos. Possível potencialização efeitos de anti-hipertensivos.
Clozapina	Agranulocitose (grave: requer monitoramento), convulsões, arritmias, sedação intensa, aumento de peso, hipertensão, síndrome neuroléptica maligna.	Potencialização de efeitos dos inibidores da MAO e depressores do SNC. Inibidores da CYP1A2 podem inibir sua metabolização.
Aripiprazol	Ansiedade, insônia, agitação, tremores, tontura, discinesia e em casos graves, hiperglicemia, aumento de peso, e disfunções cardiovasculares.	Indutores e inibidores da CYP3A4 e CYP2D6, podem alterar seus níveis plasmáticos.

Fluoxetina	Ansiedade, insônia, tremores, aumento do risco de sangramento, síndrome serotoninérgica, náusea e taquicardia.	Potencializa outros serotoninérgicos, risco de síndrome serotoninérgica. Inibição da metabolização de medicamentos via CYP2D6.
Fluvoxamina	Tremores, agitação, ansiedade, distúrbios gastrointestinais, e risco aumentado de síndrome serotoninérgica.	Inibe fortemente a CYP1A2 e pode interagir com clozapina e teofilina.
Sertralina	Tontura, tremores, sonolência, disfunções sexuais, distúrbios cardíacos, síndrome serotoninérgica, náusea e vômito.	Potencializa os efeitos de outros antidepressivos e serotoninérgicos, podendo levar a síndrome serotoninérgica. Possível inibidor da CYP2D6.
Paroxetina	Sonolência, disfunção sexual, síndrome serotoninérgica, aumento do risco de suicídio em adolescentes, e sintomas de abstinência com interrupção abrupta.	Forte inibidor da CYP2D6 e pode interagir com antipsicóticos e outros antidepressivos.
Escitalopram	Prolongamento do intervalo QT (risco de arritmias), sonolência, síndrome serotoninérgica, e aumento do risco de hemorragia.	Associação com inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), inibidores seletivos da recuperação de serotonina - ISRSs, e inibidores da recuperação de serotonina e noradrenalina - IRSNs pode causar síndrome serotoninérgica.
Metilfenidato	Taquicardia, aumento da pressão arterial, agitação, alucinações, insônia, convulsões, e risco aumentado	Pode diminuir eficácia de anti-hipertensivos, e inibir metabolização de medicamentos como anticonvulsivantes,

	de morte súbita em indivíduos com problemas cardíacos.	anticoagulantes e antidepressivos tricíclicos.
--	--	--

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2024

Alguns desses medicamentos, como antipsicóticos e antidepressivos também estão associados ao desenvolvimento de dependência e/ou síndrome de abstinência, caso descontinuados. No TEA isso pode acarretar um agravamento dos sintomas e do quadro comportamental e emocional dos pacientes. (MARK et al., 2021; BRANDT et al., 2020)

Os problemas apresentados nessa seção somados ao fato de que não temos no Brasil um protocolo rígido de farmacovigilância para o monitoramento de prescrições *off label* colocam uma população já vulnerável em uma situação ainda mais incerta quanto à razão segurança e eficácia (CAETANO 2023).

4.2.3 Benefícios do uso *off-label* em crianças e adolescentes enquadrados no TEA

Apesar de suas controvérsias o uso *off label* de medicamentos é algo, em muitos casos, necessário e se conduzido de forma correta pode trazer grandes benefícios terapêuticos aos pacientes. Quando falamos de transtornos como o TEA possuímos uma vasta variabilidade individual e uma ampla gama de sintomas. O recurso *off label* permite individualizar o tratamento, adaptando-o às necessidades de cada paciente através de uma maior variabilidade de substâncias e alvos terapêuticos (GUPTA et al., 2023).

O uso de medicamentos de maneira *off label* pode possibilitar o acesso de pacientes a fármacos promissores, que apesar de não registrados para determinada indicação possuem evidências robustas quanto à segurança e eficácia. Ademais, quando falamos da população pediátrica esse tipo de prescrição muitas vezes é a única disponível (GUPTA et al., 2023; PETKOVA et al., 2023).

O uso de fármacos para o tratamento de crianças e adolescentes do espectro autista pode melhorar significativamente suas qualidades de vida e integração social. A melhora dos sintomas adjacentes e associados pode tornar mais fácil e menos estressante para esses indivíduos a participação em ambientes sociais e escolares (PERSICO et al., 2021).

4.3 Acompanhamento da Farmacoterapia no Tratamento do TEA e lacunas no Controle do Uso *Off-Label* de Medicamentos no Brasil

4.3.1 Políticas públicas e regulamentações existentes e desafios

A ANVISA é responsável pela avaliação de segurança e eficácia dos medicamentos para fins de registro e autorização de sua comercialização em território nacional. No entanto, uma vez que o medicamento seja aprovado, o uso *off label* pode ocorrer normalmente, sem necessitar de nova aprovação desse órgão regulador.

O que temos são diretrizes, caso os laboratórios responsáveis queriam registrar esses medicamentos para uma nova indicação e/ou posologia. (ANICETO, 2019)

Se for o caso, o laboratório deve submeter à Anvisa um dossier de alteração pós registro. Nesse dossier devem estar presentes estudos clínicos comprovando a eficácia do medicamento para essa nova indicação, dados de segurança evidenciando que o uso do medicamento para essa indicação e/ou posologia é seguro para população alvo, estudos quanto à farmacocinética e farmacodinâmica desse medicamento em sua nova indicação e estudos de bioequivalência.

Depois de submetido ao dossier, este é revisado e avaliado pela Anvisa que irá julgar se o medicamento será ou não aprovado para essa nova indicação. Caso a aprovação ocorra o laboratório deve prosseguir com a atualização da bula seguindo as devidas diretrizes e incluindo a nova indicação, nova posologia, reações adversas, contraindicações e quaisquer mais quesitos pertinentes.

Por fim deve ser elaborado por parte do laboratório um plano de monitoramento de farmacovigilância, para que essa nova indicação seja monitorada e que sejam feitos registros junto a Anvisa para quaisquer informações relacionadas à segurança desse novo uso (ANICETO, 2019; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2024).

Se necessário e cabível essa nova indicação pode passar pela Conitec a fim de incorporar esse medicamento ao Sistema Único de Saúde (SUS) (CAETANO, 2023).

Como podemos ver o processo de regulamentação de uma nova indicação possui diversas etapas, a fim de garantir a segurança da população. Esse acaba sendo um dos fatores que leva os laboratórios a não buscar esse novo registro, pois

a relação custo-benefício economicamente falando não é favorável para eles. Isso acaba por perpetuar o uso de medicamentos *off label*, já que dessa maneira o registro do registro não é necessário (FERNANDES, 2013).

4.3.2 principais lacunas e desafios no controle do uso off-label.

Quando falamos do uso *off label* de medicamentos a principal preocupação é quanto a segurança dos pacientes, já que falamos majoritariamente de grupos vulneráveis como crianças, idosos, gestantes e outros.

Mesmo considerando os benefícios que podem ser relacionados a esse tipo de indicação, a falta de estudos clínicos robustos que o validem e os outros riscos apresentados são questões que devem continuar sendo discutidas (FERNANDES, 2013; ANICETO, 2019).

Uma dessas questões é a responsabilidade do prescritor. Quando falamos sobre uso *off label* a responsabilidade quanto a decisão recai sobre o profissional médico, que opta pelo recurso baseado no julgamento clínico e consentimento do paciente ou responsável legal. O prescritor deve informar sobre os riscos envolvidos e deixar claro todas as questões relevantes a terapêutica, no entanto não existem normas rígidas para garantir que essas informações estejam de fato sendo transmitidas aos pacientes. Essa questão envolve diretrizes éticas e legais. (ANICETO, 2019).

Existe uma carência de protocolos clínicos específicos e padronizados para esse tipo de prescrição, enquanto na *on label* temos diretrizes mais bem delimitadas na *off label* não temos esse tipo de protocolo. Esse fato dificulta a elaboração de diretrizes terapêuticas mais fundamentadas e contribui para a variabilidade na prática médica, aumentando ainda mais os riscos inesperados (ALVES et al., 2023).

A falta de um plano de farmacovigilância para uso *off label* centraliza responsabilidade do registro de efeitos junto aos órgãos competentes também no prescritor, (ANICETO, 2019).

Esse não monitoramento agrava a sistematização dos riscos envolvendo a indicação *off label* e com isso os efeitos adversos novos permanecem não documentados (ANICETO, 2019; ALVES et al., 2023).

4.3.4 Protocolo ideal para o acompanhamento farmacoterapêutico *off label* e propostas para sua regularização

O Uso *off label* apresenta vários desafios e controvérsias e é um tema de constante debate na área da saúde. A falta de regulamentações e protocolos específicos é o principal entrave quanto a esse tipo de prescrição. Uma proposta interessante é criar diretrizes para que os prescritores elaborem uma documentação

justificando o uso *off-label*, utilizando evidências científicas robustas da prática clínica.

A implementação de um protocolo eficaz e sistematizado para cada uso pode aumentar não só a segurança do paciente como a segurança jurídica dos prescritores. Esse documento poderia ser utilizado não apenas para o tratamento a qual se refere, mas também como precedente para futuras indicações semelhantes. (ANICETO, 2019; DOOMS et al., 2017)

Também é importante que sejam estabelecidas diretrizes mais rigorosas quanto ao consentimento do paciente. Assegurar, juridicamente, que os pacientes e responsáveis estão cientes dos riscos e benefícios, forma de uso e outros aspectos relevantes da terapêutica prescrita, pode ser um dos elos para garantir a segurança e monitoramento eficiente (BRASIL, 2022; ANICETO, 2019; WITTICH et al., 2012).

A inserção de um plano periódico de revisão do tratamento se apresenta como uma interessante alternativa para avaliar os efeitos adversos e eficácia do tratamento, auxiliando na atualização de protocolos e práticas clínicas (DOOMS et al., 2017).

Essas propostas, apesar de importantes, se referem apenas a regulamentação do uso *off label* em si. Mas, idealmente, quando um medicamento está sendo amplamente utilizado na prática clínica para uma indicação, ele deveria ser registrado e aprovado pelas agências competentes para esse novo uso.

Isso se apresenta como um desafio. Tendo em vista que o processo de aprovação e revisão do registro é custoso e moroso, o incentivo por meio de políticas públicas seria interessante. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016; FERNANDES, 2013)

Nos Estados Unidos foram estabelecidos alguns incentivos patentários, como a lei das drogas órfãs de 1983. Essa lei previa que fármacos desenvolvidos para os

tratamentos de doenças que estimativamente atingem menos de 200.000 indivíduos poderiam ter concedidos períodos de patente mais longos. (BERNDT et al., 2005; FERNANDES, 2013)

Explorar o fato de que medicamentos não podem ser promovidos e divulgados para fins que não constam em suas bulas também pode ser interessante. No Brasil segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/200 que propagandas e publicidade dos medicamentos só podem ser realizadas para os devidos fins regulamentados em bula e registrados pela Anvisa. O incentivo dessa regulamentação para que assim o marketing possa ser feito pode atrair os laboratórios a prosseguirem com os registros de novas indicações de uso. (ANVISA, 2008; DOOMS et al., 2017)

4.4 O Papel do Farmacêutico no Controle do Uso Off-Label

4.4.1 Importância da dispensação adequada e do acompanhamento contínuo no contexto do TEA e papel do farmacêutico

No Brasil a lei 13.021/14 atribui ao farmacêutico atividades focadas na promoção da saúde do paciente e no uso racional de medicamentos. Cabem ao farmacêutico o acompanhamento farmacoterapêutico, a orientação do paciente quanto ao uso racional de medicamentos e a dispensação adequada.

A dispensação deve ser realizada visando garantir a eficácia e segurança do tratamento prescrito, para isso o farmacêutico deve avaliar os aspectos técnicos e legais envolvidos na prescrição (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2023; BRASIL, 2014).

Quando falamos sobre as terapias farmacológicas do TEA, muitas vezes falamos também sobre pacientes polimedicados e maior exposição a possíveis interações medicamentosas. É função do farmacêutico identificar os possíveis problemas, informar o paciente e o prescritor sobre as ocorrências e orientar quanto a soluções cabíveis, se necessário (BRASIL, 2014; GUPTA et al., 2023; ZITO et al., 2021).

Sendo esses pacientes crianças e adolescentes, o farmacêutico deve se atentar a fatores que comumente podem levar a efeitos adversos nessa população.

A dosagem e formulação são quesitos importantes, visto que nessa população o comportamento farmacocinético da medicação é distinto do apresentado em

adultos. O farmacêutico deve observar o ajuste de doses referente ao peso, idade e outras condições relevantes como obesidade. Assim, quando cabível orientar os responsáveis quando essa dosagem e administração adequada (PETKOVA et al., 2023; BRASIL, 2014; Organização Mundial da Saúde, 2010).

Parte do papel do farmacêutico também pode abranger o acompanhamento do tratamento para identificação de possíveis efeitos adversos decorrentes do uso dos medicamentos dispensados. Em casos de uso prolongado e *off label*, como no TEA, esse acompanhamento é especialmente importante para garantir e prevenir que efeitos adversos indesejados não persistam e se agravem (GUPTA et al., 2023; BRASIL, 2014; Organização Mundial da Saúde, 2010).

As orientações devem ser passadas de maneira clara e precisa aos responsáveis. O farmacêutico tem um papel técnico e educacional, devendo explicar aos responsáveis os aspectos importantes do tratamento, sua relevância, seus riscos, o que o uso inadequado ou interrompido abrupto dos medicamentos pode causar e esclarecer possíveis dúvidas que forem levantadas (BRASIL, 2014; Organização Mundial da Saúde, 2010).

4.4.2 Propostas para melhorar o controle e acompanhamento do uso *off label* envolvendo o profissional farmacêutico

O farmacêutico é um importante agente na garantia de eficácia e segurança em tratamentos farmacológicos, quando falamos de uso *off label* isso não é diferente.

A descentralização da responsabilidade pela prescrição auxilia no controle e rastreio da mesma. Quanto temos uma equipe multiprofissional envolvida no tratamento com médicos, farmacêuticos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas, entre outros, podemos avaliar mais precisamente e precocemente a resposta terapêutica bem como efeitos adversos e interações medicamentosas. Estabelecer um contato entre os profissionais envolvidos no tratamento pode auxiliar para seu êxito (BRENTANI et al., 2013; PORTUGAL et al., 2024).

É fundamental que os profissionais envolvidos tenham capacitação adequada, para assim poderem conduzir corretamente o tratamento e auxiliar os pacientes. Em um estudo transversal realizado em quatro municípios das regiões sul e sudeste do Brasil no ano de 2012 demonstrou-se que cerca de 80% dos farmacêuticos

entrevistados não possuía conhecimento satisfatório quanto à dispensação adequada de medicamentos (REIS ET AL., 2015).

O profissional farmacêutico deve atuar de forma a familiarizar o paciente com a prescrição, garantindo haja entendimento sobre a terapêutica e como o medicamento deve ser utilizado. A interação do profissional farmacêutico com o paciente é fundamental, para que possa identificar possíveis problemas como interações medicamentosas, reações adversas, uso indevido entre outros.

Para que essa relação seja estabelecida de forma eficiente o farmacêutico deve ter conhecimentos técnicos e treinamento em habilidades para comunicação e interações interpessoais. A capacitação contínua por meio de palestras e cursos pode ser interessante para isso, como meio também de reforçar ao profissional a importância de encarar a dispensação como uma atividade complexa que não se restringe ao local da farmácia, mas que demanda o acompanhamento dessa terapêutica e é essencial para garantir a segurança e saúde dos pacientes (ANGONESI et al., 2011).

O desenvolvimento de um protocolo de farmacovigilância por profissionais qualificados, em conjunto com órgãos legislativos, poderia promover a identificação precoce de efeitos adversos relacionados a esse tipo de indicação e assim diminuir a perpetuação dos mesmos (MODESTO et al., 2016; ANICETO, 2019; BRASIL, 2022).

5. CONCLUSÃO(ÕES)

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento que apresenta sintomas desde o início da vida, sendo comumente diagnosticado na primeira infância. Uma grande parte dos pacientes em tratamento do TEA são crianças e adolescentes. Não existe um tratamento para o TEA, no entanto, seus sintomas e comorbidades relacionadas devem ser tratados de maneira multidisciplinar e podem se beneficiar da utilização de fármacos.

Os fármacos prescritos são em maioria indicados de maneira off label, isto é, para indicações, uso, vias de administração ou grupo de pacientes distintos dos registrados em sua bula. O uso off label é por muitas vezes necessário e benéfico, no entanto esse tipo de prescrição envolve riscos ao prescritor e ao paciente.

Os principais riscos estão relacionados a efeitos adversos não esperados, falta de eficácia no tratamento e interações medicamentosas.

O farmacêutico desempenha um papel importante nesse cenário, sendo responsável pela dispensação e por garantir a eficácia e segurança do tratamento indicado. Quando falamos de populações vulneráveis como crianças e adolescentes do espectro devemos nos ater a fatores e variações individuais.

O farmacêutico deve atuar realizando uma dispensação ativa e tecnicamente bem fundamentada, observando dosagem, interações medicamentosas possíveis, vias de administração etc. Ele deve orientar os pacientes e responsáveis de forma assertiva e monitorar o tratamento para precoce identificação de efeitos adversos.

Não existe no Brasil uma legislação específica para o controle das prescrições *off label*, ela deve ser realizada de acordo com normas éticas e a decisão recai sobre o prescritor. Existe o risco de responsabilização por erro médico, caso aconteçam problemas relacionados a esta decisão.

Profissionais capacitados no cuidado desses pacientes, como farmacêuticos, podem ser agentes de mudança neste cenário, trabalhando de forma conjunta com os demais profissionais de saúde envolvidos e os órgãos legais competentes no sentido de contribuírem para a regularização de medicamentos que se mostrarem efetivos. A elaboração de protocolos clínicos atualizados e a documentação adequada dos tratamentos pode trazer grande benefício para aumentar a efetividade do cuidado e, principalmente, a segurança dos pacientes.

6. REFERÊNCIAS

ACCORDINO, Robert E.; KIDD, Christen; POLITTE, Laura C.; *et al.* Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. Expert opinion on pharmacotherapy, v. 17, n. 7, p. 937–952, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2016.1154536>>. Acesso em: 9 out. 2024.

AISHWORIYA, Ramkumar; VALICA, Tatiana; HAGERMAN, Randi; *et al.* An update on psychopharmacological treatment of autism spectrum disorder. Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental

NeuroTherapeutics, v. 19, n. 1, p. 248–262, 2022. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1007/s13311-022-01183-1>>. Acesso em: 9 out. 2024.

ANGONESI, Daniela; RENNÓ, Marcela Unes Pereira. Dispensação farmacêutica: proposta de um modelo para a prática. Ciencia & saude coletiva, v. 16, n. 9, p. 3883–3891, 2011. Disponível em:
<<https://www.scielo.br/j/csc/a/cvVxXXzgBWJHY5SNjMRJsGn/>>. Acesso em: 9 out. 2024.

ANTSHEL, Kevin M.; RUSSO, Natalie. Autism spectrum disorders and ADHD: Overlapping phenomenology, diagnostic issues, and treatment considerations. Current psychiatry reports, v. 21, n. 5, p. 34, 2019. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1007/s11920-019-1020-5>>. Acesso em: 9 out. 2024.

BAILLY, Daniel. Benefits and risks of using antidepressants in children and adolescents. Expert opinion on drug safety, v. 7, n. 1, p. 9–27, 2008. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1517/14740338.7.1.9>>. Acesso em: 9 out. 2024.

BARROS NETO, Sebastião Gonçalves de; BRUNONI, Decio; CYSNEIROS, Roberta Monterazzo. Abordagem psicofarmacológica no transtorno do espectro autista: uma revisão narrativa. Cadernos de pós-graduação em distúrbios do desenvolvimento, v. 19, n. 2, p. 38–60, 2019. Disponível em:
<http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-03072019000200004>. Acesso em: 9 out. 2024.

BERNDT, Ernst R.; GOTTSCHALK, Adrian H. B.; PHILIPSON, Tomas; *et al.* Assessing the impacts of the Prescription Drug User Fee Acts (PDUFA) on the FDA approval process. Forum for health economics & policy, v. 8, n. 1, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2202/1558-9544.1013>>. Acesso em: 9 out. 2024.

BHAT, Shreya; ACHARYA, U. Rajendra; ADELI, Hojjat; *et al.* Autism: cause factors, early diagnosis and therapies. *Reviews in the neurosciences*, v. 25, n. 6, p. 841–850, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2014-0056>>. Acesso em: 9 out. 2024.

BRANDT, Lasse; BSCHOR, Tom; HENSSLER, Jonathan; *et al.* Antipsychotic withdrawal symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, v. 11, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2020.569912>>. Acesso em: 9 out. 2024.

BRENTANI, Helena; PAULA, Cristiane Silvestre de; BORDINI, Daniela; *et al.* Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. *Revista brasileira de psiquiatria* (Sao Paulo, Brazil: 1999), v. 35, n. suppl 1, p. S62–S72, 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/GXxmGC7gqrG8FMhzLB5RcLw/?lang=en>>. Acesso em: 9 out. 2024.

CAETANO, Rosângela; LOPES, Luciane Cruz; SANTOS, Gustavo Mendes Lima; *et al.* Incorporação e uso de medicamentos no Sistema Único de Saúde: mudanças e riscos com os novos atos normativos do Ministério da Saúde. *Cadernos de saude publica*, v. 39, n. 2, p. e00148222, 2023. Disponível em: <<https://www.scielosp.org/article/csp/2023.v39n2/e00148222/>>. Acesso em: 9 out. 2024.

CHAWARSKA, Katarzyna; SHIC, Frederick; MACARI, Suzanne; *et al.* 18-month predictors of later outcomes in younger siblings of children with autism spectrum disorder: a baby siblings research consortium study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 53, n. 12, p. 1317-1327.e1, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2014.09.015>>. Acesso em: 9 out. 2024.

COURY, Daniel L.; ANAGNOSTOU, Evdokia; MANNING-COURTNEY, Patricia; *et al.* Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, v. 130 Suppl 2, p. S69-76, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-0900D>>. Acesso em: 9 out. 2024.

DIEL, Juliana do Amaral Carneiro; HEINECK, Isabela; SANTOS, Djanilson Barbosa dos; *et al.* Uso off-label de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional. *Revista brasileira de epidemiologia [Brazilian journal of epidemiology]*, v. 23, p. e200030, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/XpSwCkcrWq83WmZVNKnxKZw/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 9 out. 2024.

DOI, Hirokazu; FURUI, Akira; UEDA, Rena; *et al.* Spatiotemporal patterns of spontaneous movement in neonates are significantly linked to risk of autism spectrum disorders at 18 months old. *Scientific reports*, v. 13, n. 1, p. 13869, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-40368-2>>. Acesso em: 9 out. 2024.

DOOMS, Marc; KILLICK, James. Off-label use of medicines: The need for good practice guidelines. *The International journal of risk & safety in medicine*, v. 29, n. 1–2, p. 17–23, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3233/JRS-170737>>. Acesso em: 9 out. 2024.

EMMERICH, Joseph; DUMARCET, Nathalie; LORENCE, Annie. France's new framework for regulating off-label drug use. *The New England journal of medicine*, v. 367, n. 14, p. 1279–1281, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1208347>>. Acesso em: 9 out. 2024.

FAKHOURY, Marc. Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, v. 43, p. 70–77,

2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2015.04.003>>. Acesso em: 9 out. 2024.

GUPTA, Nihit; GUPTA, Mayank. Off-label psychopharmacological interventions for autism spectrum disorders: strategic pathways for clinicians. *CNS spectrums*, v. 29, n. 1, p. 10–25, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1017/S1092852923002389>>. Acesso em: 9 out. 2024.

GUPTA, Sandeep Kumar; NAYAK, Roopa Prasad. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, v. 5, n. 2, p. 88–92, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4103/0976-500X.130046>>. Acesso em: 9 out. 2024.

KACZKURKIN, Antonia N.; FOA, Edna B. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. *Dialogues in clinical neuroscience*, v. 17, n. 3, p. 337–346, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/akaczkurkin>>. Acesso em: 9 out. 2024.

KUMAR, Baldeep; PRAKASH, Ajay; SEWAL, Rakesh K.; *et al.* Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacological reports: PR*, v. 64, n. 6, p. 1291–1304, 2012. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s1734-1140\(12\)70927-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70927-1)>. Acesso em: 9 out. 2024.

LAI, Meng-Chuan; LOMBARDO, Michael V.; BARON-COHEN, Simon. Autism. *Lancet*, v. 383, n. 9920, p. 896–910, 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613615391>>. Acesso em: 9 out. 2024.

LAKHAN, Shaheen E.; HAGGER-JOHNSON, Gareth E. The impact of prescribed psychotropics on youth. *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP &*

EMH, v. 3, p. 21, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/1745-0179-3-21>>. Acesso em: 9 out. 2024.

MAENNER, Matthew J.; WARREN, Zachary; WILLIAMS, Ashley Robinson; *et al.* Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2020. Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries: MMWR, v. 72, n. 2, p. 1–14, 2023. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/ss/ss7202a1.htm>>. Acesso em: 9 out. 2024.

MCPARTLAND, James; VOLKMAR, Fred R. Autism and related disorders. Handbook of clinical neurology, v. 106, p. 407–418, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52002-9.00023-1>>. Acesso em: 9 out. 2024.

MODESTO, Ana Carolina Figueiredo; FERREIRA, Tatyana Xavier Almeida Matteucci; PROVIN, Mércia Pandolfo; *et al.* Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinel. Revista brasileira de educação médica, v. 40, n. 3, p. 401–410, 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbem/a/vDghsCcrxz53RSVkD8wSYpF/>>. Acesso em: 9 out. 2024.

MOTTRON, Laurent; BZDOK, Danilo. Autism spectrum heterogeneity: fact or artifact? Molecular psychiatry, v. 25, n. 12, p. 3178–3185, 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41380-020-0748-y>>. Acesso em: 9 out. 2024.

NIKOLOV, Roumen; JONKER, Jacob; SCAHILL, Lawrence. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999), v. 28, n. suppl 1, p. s39–s46, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/mQqCJBBZj3kmG7cZy85dB7s/>>. Acesso em: 9 out. 2024.

NOBRE, Patricia Fernandes da Silva. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Ciencia & saude coletiva*, v. 18, n. 3, p. 847–854, 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/qYpKwBB3SwTSnSMpcyMSrvm/>>. Acesso em: 9 out. 2024.

PANDE, Mariana Nogueira Rangel; AMARANTE, Paulo Duarte de Carvalho; BAPTISTA, Tatiana Wargas de Faria. Este ilustre desconhecido: considerações sobre a prescrição de psicofármacos na primeira infância. *Ciencia & saude coletiva*, v. 25, n. 6, p. 2305–2314, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/MjgLdGkfbT5DQcjTLXBxckj/>>. Acesso em: 9 out. 2024.

PERSICO, Antonio M.; RICCIARDELLO, Arianna; LAMBERTI, Marco; *et al.* The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review - Part I: The past and the present. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, v. 110, p. 110326, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110326>>. Acesso em: 9 out. 2024.

PETKOVA, Valentina; GEORGIEVA, Dilyana; DIMITROV, Milen; *et al.* Off-label prescribing in pediatric population-literature review for 2012-2022. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 12, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15122652>>. Acesso em: 9 out. 2024.

REIS, Tiago Marques dos; GUIDONI, Camilo Molino; GIROTTI, Edmarlon; *et al.* Knowledge and conduct of pharmacists for dispensing of drugs in community pharmacies: a cross-sectional study. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 51, n. 3, p. 733–744, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502015000300733>. Acesso em: 9 out. 2024.

SANTOS, Marisa da Silva; COSTA, Márcia Gisele Santos da; TURA, Bernardo Rangel; *et al.* Autorização para uso off-label pode ser benéfica para o Sistema Único de Saúde? *Cadernos de saude publica*, v. 39, n. 6, 2023. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/BjDJ6hGv8FYTyMzFGtQ8DGs/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 9 out. 2024.

SANTOSH, Paramala J.; SINGH, Jatinder. Drug treatment of autism spectrum disorder and its comorbidities in children and adolescents. *BJPsych advances*, v. 22, n. 3, p. 151–161, 2016. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/bjpsych-advances/article/drug-treatment-of-autism-spectrum-disorder-and-its-comorbidities-in-children-and-adolescents/3D11C7BA51466C1319FE9A9FADD5F13D>>. Acesso em: 9 out. 2024.

SINGHANIA, Rajeshree. Autistic spectrum disorders. *Indian journal of pediatrics*, v. 72, n. 4, p. 343–351, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF02724019>>. Acesso em: 9 out. 2024.

SOLOPOVA, I. A.; SELIONOV, V. A.; DOLINSKAYA, I. Y.; *et al.* General movements as a factor reflecting the normal or impaired motor development in infants. *Human physiology*, v. 46, n. 4, p. 432–442, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1134/s036211972004012x>>. Acesso em: 9 out. 2024.

STRAWN, Jeffrey R.; MILLS, Jeffrey A.; POWELEIT, Ethan A.; *et al.* Adverse effects of antidepressant medications and their management in children and adolescents. *Pharmacotherapy*, v. 43, n. 7, p. 675–690, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/phar.2767>>. Acesso em: 9 out. 2024.

WITTICH, Christopher M.; BURKLE, Christopher M.; LANIER, William L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clinic proceedings*. Mayo Clinic, v. 87, n. 10, p. 982–990, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>>. Acesso em: 9 out. 2024.

ZEIDAN, Jinan; FOMBONNE, Eric; SCORAH, Julie; *et al.* Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, v. 15, n. 5, p. 778–790, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/aur.2696>>. Acesso em: 9 out. 2024.

ZITO, Julie M.; ZHU, Yue; SAFER, Daniel J. Psychotropic polypharmacy in the US pediatric population: A methodologic critique and commentary. *Frontiers in psychiatry*, v. 12, p. 644741, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2021.644741>>. Acesso em: 9 out. 2024.

Uso off label: erro ou necessidade? *Revista de saude publica*, v. 46, n. 2, p. 395–397, 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsp/a/zLdN6Dfgf5B6wQvR9XNmGR/?lang=pt>>. Acesso em: 9 out. 2024.

ANICETO,. Anvisa e o uso off-label de medicamentos: as relações entre evidência e regulação. *Anvisa.gov.br*, 2019. Disponível em: <<https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/274>>. Acesso em: 4 out. 2024.

BRASIL. Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, para dispor sobre a incorporação, exclusão e alteração de tecnologias no Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 22 mar. 2022. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/lei/l14313.htm>. Acesso em: 01 out. 2024.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em:

<<https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>>. Acesso em: 7 out. 2024.

MARK ABIE HOROWITZ; MURRAY, Robin M; TAYLOR, David. Confounding of Antipsychotic Discontinuation Studies by Withdrawal-Related Relapse. *Schizophrenia Bulletin*, v. 48, n. 2, p. 294–295, 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/48/2/294/6486832?login=false>>. Acesso em: 2 out. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre a concessão de certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação para empresas fabricantes de medicamentos. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2785365/%281%29RDC_73_2016_COMP.pdf/427b5561-7f13-453c-b8dd-83cce48f6f23>. Acesso em: 2 out. 2024

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Alteração de texto de bula para medicamentos sintéticos*. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao medicamentos/securanca-e-eficacia-de-medicamentos-sinteticos/informes-e-formularios/alteracao-de-texto-de-bula-para-medicamentos-sinteticos>>. Acesso em: 2 out. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Alteração pós-registro de produtos para saúde*. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/produtos-para-saude/registro/alteracao-pos-registro>>. Acesso em: 2 out. 2024.

ALVES, Bruna; DE, Beatriz; LORRANY, Ellen; *et al.* Uso off-label de medicamentos em pediatria: uma reflexão a respeito dos aspectos para o uso racional. *Farmacoterapêutica*, v. 27, p. 1–1, 2023. Disponível em:

<<https://revistas.cff.org.br/farmacoterapeutica/article/view/3073>>. Acesso em: 4 out. 2024.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. A dispensação de medicamentos e sua responsabilidade. CRF-SP, 2023. Disponível em: <<https://www.crfsp.org.br/comites/479-comite-de-direitos-e-prerrogativas/7663-farmaceutico-a-dispensacao-de-medicamentos-e-sua-responsabilidade.html>>. Acesso em: 02 out. 2024.

BRASIL. Lei n.º 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 8 ago. 2014. Disponível em: <<https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2014/lei-13021-8-agosto-2014-779151-normaactualizada-pl.pdf>>. 02 out. 2024.

Organização Mundial da Saúde. New WHO guidance to improve use of medicines for children. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/11-12-2010-new-who-guidance-to-improve-use-of-medicines-for-children>>. Acesso em: 2 out. 2024.

BRASIL. Lei n.º 14.880, de 5 de abril de 2024. Altera a Lei n.º 13.257, de 8 de janeiro de 2016, que “Institui a Política Nacional de Incentivo à Leitura”, para dispor sobre a avaliação psicológica de crianças da educação infantil. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2024/lei/L14880.htm>. Acesso em: 6 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comportamento agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2016/comportamento-agressivo-no-transtorno-do-espectro-do-autismo-pcdt.pdf>>. Acesso em: 6 out. 2024

CAVALCANTE, L. Associações de autistas pedem ação do governo contra terapia similar a regime manicomial. CNN Brasil, 25 set. 2024. Disponível em:

<<https://www.cnnbrasil.com.br/economia/macroeconomia/associacoes-de-autistas-pedem-acao-do-governo-contra-terapia-similar-a-regime-manicomial/>>. Acesso em: 6 out. 2024

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 96, de 17 de dezembro de 2008. Dispõe sobre propagandas e publicidades de medicamentos. Disponível em:

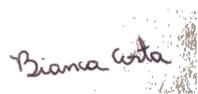
<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/rdc0096_17_12_2008.html>. Acesso em: 06 out. 2024.

PORUGAL DA SILVA, Viviane; IGOR ALVES FERNANDES DE ARAÚJO, Diego; GUILHERME FERREIRA MARQUES GALVÃO, José; *et al.* ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NOS CUIDADOS À CRIANÇAS PORTADORAS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA). Revista interdisciplinar em saúde, v. 11, n. Unico, p. 260–276, 2024. Disponível em: <https://interdisciplinaremsaude.com.br/Volume_32/Trabalho_18_2024.pdf>. Acesso em: 7 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota técnica: Periciazina, atualizada em 29 de outubro de 2013. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/conjur/demandas-judiciais/notas-tecnicas/notas-tecnicas-medicamentos/notas-tecnicas/p/periciazina-atualizada-em-29-10-2013.pdf>>. Acesso em: 7 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 7, de 2022: Comportamento agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-no-7-2022-comportamento-agressivo-no-tea.pdf>>. Acesso em: 7 out. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). Bulário Eletrônico.
Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico>. Acesso
em: 10 out. 2024.



Data e assinatura do aluno(a)

Bianca Costa Fonseca, 16/10/2024



Data e assinatura do orientador(a)

Ligia Ferreira Gomes, 16/10/2024