

As especificidades do tratamento farmacológico e suas indicações no transtorno do espectro do autismo

Specificities of pharmacological treatment and indications in autism spectrum disorder

DOI:10.34119/bjhrv4n3-272

Recebimento dos originais: 15/05/2021

Aceitação para publicação: 15/06/2021

Dante Oliveira de Assis

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Facisa – UNIFACISA
Rua Manoel Cardoso Palhano, 124-152 – Itararé, Campina Grande, Paraíba.
E-mail: danteid@live.com

Crisleide Rodrigues da Silva Souza

Médica graduada pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB)
Rua Dom Pedro I, 605 – São José, Campina Grande, Paraíba.
E-mail: crisleide@uol.com.br

Laíse Carvalho Pereira Buriti

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Facisa – UNIFACISA
Rua Manoel Cardoso Palhano, 124-152 – Itararé, Campina Grande, Paraíba.
E-mail: laisecpb@gmail.com

Larissa Carvalho Pereira Buriti

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Facisa - UNIFACISA
Rua Manoel Cardoso Palhano, 124-152 – Itararé, Campina Grande, Paraíba.
E-mail: lariburiti@hotmail.com

Laryssa Maria Martins Moraes

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Facisa - UNIFACISA
Rua Manoel Cardoso Palhano, 124-152 – Itararé, Campina Grande, Paraíba.
E-mail: laryssamaria00@gmail.com

Lídia Maria Lívio de Oliveira

Graduanda em Medicina pela Faculdade Santa Maria – FSM Cajazeiras
504 BR-230, s/n – Cristo Rei, Cajazeiras, Paraíba.
E-mail: lidmaria7@gmail.com

Letícia Moreira Fernandes

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Facisa - UNIFACISA
Rua Manoel Cardoso Palhano, 124-152 – Itararé, Campina Grande, Paraíba.
E-mail: leticiaamf@gmail.com

Matheus Rodrigues de Souza

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Facisa - UNIFACISA
Rua Manoel Cardoso Palhano, 124-152 – Itararé, Campina Grande, Paraíba.
E-mail: souza.matheusrodrigues@gmail.com

Renata Esteves Frota

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Facisa - UNIFACISA
Rua Manoel Cardoso Palhano, 124-152 – Itararé, Campina Grande, Paraíba.
E-mail: restevesfrota@gmail.com

Rômulo José de Gouveia Filho

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Facisa - UNIFACISA
Rua Manoel Cardoso Palhano, 124-152 – Itararé, Campina Grande, Paraíba.
E-mail: romulofilho@gmail.com

RESUMO

Introdução: O tratamento farmacológico para o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é usado como uma ferramenta complementar para controle de alterações comportamentais e social em pacientes, no qual os princípios para indicação e manejo são semelhantes a de outros pacientes acometidos por transtornos psiquiátricos. Desse modo, o conhecimento dos fármacos possíveis, peculiaridades e indicações são fundamentais pra otimização e sucesso da terapêutica. **Objetivo:** Apresentar uma revisão integrativa da literatura acerca das características e possíveis escolhas de terapia farmacológica para pacientes com diagnóstico de TEA. **Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática sobre o tratamento farmacológico e suas particularidades para uso em pacientes com TEA, tendo sido selecionado 5 artigos que abrangeram os critérios de inclusão. **Resultados:** Os agentes farmacológicos disponíveis para uso no TEA devem ser iniciados apenas após psicoterapia e exclusão de outras possíveis comorbidades. Para escolha do agente, deve-se considerar probabilidade de melhoria no sintoma, potenciais efeitos adversos e possível falha de adesão. Assim sendo, os agentes de escolha para prescrição são a Risperidona e Aripiprazol, devendo ser levado em consideração que crianças com tal transtorno possuem maior chance de apresentar efeitos adversos. Outrossim, a deficiência na comunicação gera difícil controle de efeitos colaterais do medicamento, como tontura e boca seca. **Conclusão:** As manifestações clínicas do TEA variam em intensidade, devendo ter manejo do tratamento individualizado. Além disso, os medicamentos devem ser utilizados para tratar sintomas previamente identificados, os quais devem ser monitorados por escalas para avaliar a eficácia e adversidades do tratamento.

Palavras-Chave: Transtorno Autístico, Transtorno do Espectro Autista, Tratamento Farmacológico

ABSTRACT

Introduction: The pharmacological treatment for Autism Spectrum Disorder (ASD) is used as a complementary tool to control behavioral and social changes in patients, in which the principles for indication and management are similar to those of other patients affected by psychiatric disorders. Thus, the knowledge of possible drugs, peculiarities and indications are essential for the optimization and success of therapy. **Objective:** Present an integrative literature review on the characteristics and possible choices of pharmacological therapy for patients diagnosed with ASD. **Methods:** A systematic search was carried out on pharmacological treatment and its particularities for use in patients with ASD, in which 5 articles were selected that covered the inclusion criteria. **Results:** The pharmacological agents available for use in ASD should be started only after psychotherapy and exclusion of other possible comorbidities. When selecting the agent, the likelihood of improvement in the symptom, potential adverse effects and possible failure of adherence should be considered. Therefore, the agents of choice for prescription are Risperidone and Aripiprazole, and it should be taken into consideration that children with ASD are more likely to have adverse

effects. Furthermore, deficiency in communication causes difficult control of side effects of the medication, such as dizziness and dry mouth. Conclusion: The clinical manifestations of ASD vary in intensity, and individual treatment must be managed. In addition, medications should be used to treat previously identified symptoms, which should be monitored by scales to assess treatment effectiveness and adversities.

Keywords: Autistic Disorder, Autism Spectrum Disorder, Drug Therapy.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno de neurodesenvolvimento cerebral complexo que acarreta uma gama de condições comórbidas da saúde mental e que afeta, principalmente, sintomas comportamentais¹. Desta forma, o TEA pode exibir condições que afetam as habilidades sociais, tais como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno de oposição ou de conduta, transtornos emocionais e ansiedade, possuindo um padrão de comportamento restritivo e repetitivo sendo possível, também, apresentar dificuldade de aprendizagem². A sua etiologia ainda não é bem definida, sendo multifatorial e apresentando fatores genéticos e não genéticos¹.

Entretanto, apesar da heterogeneidade etiológica, têm-se o conhecimento de neurotransmissores que estão ligados ao desenvolvimento do TEA tais como hiperserotonemia, déficit do sistema dopaminérgico e colinérgico, responsáveis pela restrição social e comportamento repetitivo. Além disso observa-se alteração dos sistemas gabaminérgicos e glutaminérgicos responsáveis pela hiperatividade, déficit cognitivo e ataques epiléticos¹.

Atualmente, as intervenções para o TEA consistem em tratamento comportamental, abordagens educacionais e farmacoterapia³. No entanto, não existem diretrizes definidas para a prática do tratamento farmacológico no TEA, principalmente pelo fato da heterogeneidade das manifestações clínicas, sendo necessário o tratamento farmacológico individualizado^{1,3}. Além disso, é importante ressaltar que as intervenções farmacológicas têm como objetivo controlar os sintomas das desordens de comportamento e psiquiátricas associadas para melhorar a qualidade de vida².

Desta forma, vários medicamentos podem ser utilizados e demonstram ser eficazes na redução dos sintomas clínicos associados ao TEA, tais como desatenção, hiperatividade, ansiedade, distúrbios do sono e comportamentos repetitivos, e que trazem prejuízos ao desenvolvimento do indivíduo¹.

Entre as medicações liberadas pelo FDA atualmente para o manejo do TEA tem-se a risperidona e o aripiprazol, antipsicóticos atípicos, utilizados principalmente para reduzir a irritabilidade, comportamentos repetitivos e estereotipados, ansiedade, depressão e hiperatividade^{1,3}.

É válido ressaltar também a existência de outras classes farmacológicas que demonstraram benefícios terapêuticos e que também são usados para controlar diferentes sintomas do TEA. Entre estas classes temos os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), representados pela sertralina, citalopram e fluoxetina, utilizados para ansiedade e comportamentos repetitivos; a classe dos psicoestimulantes, exemplificado pelo metilfenidato; e antagonistas opióides, como naltrexona, para hiperatividade¹.

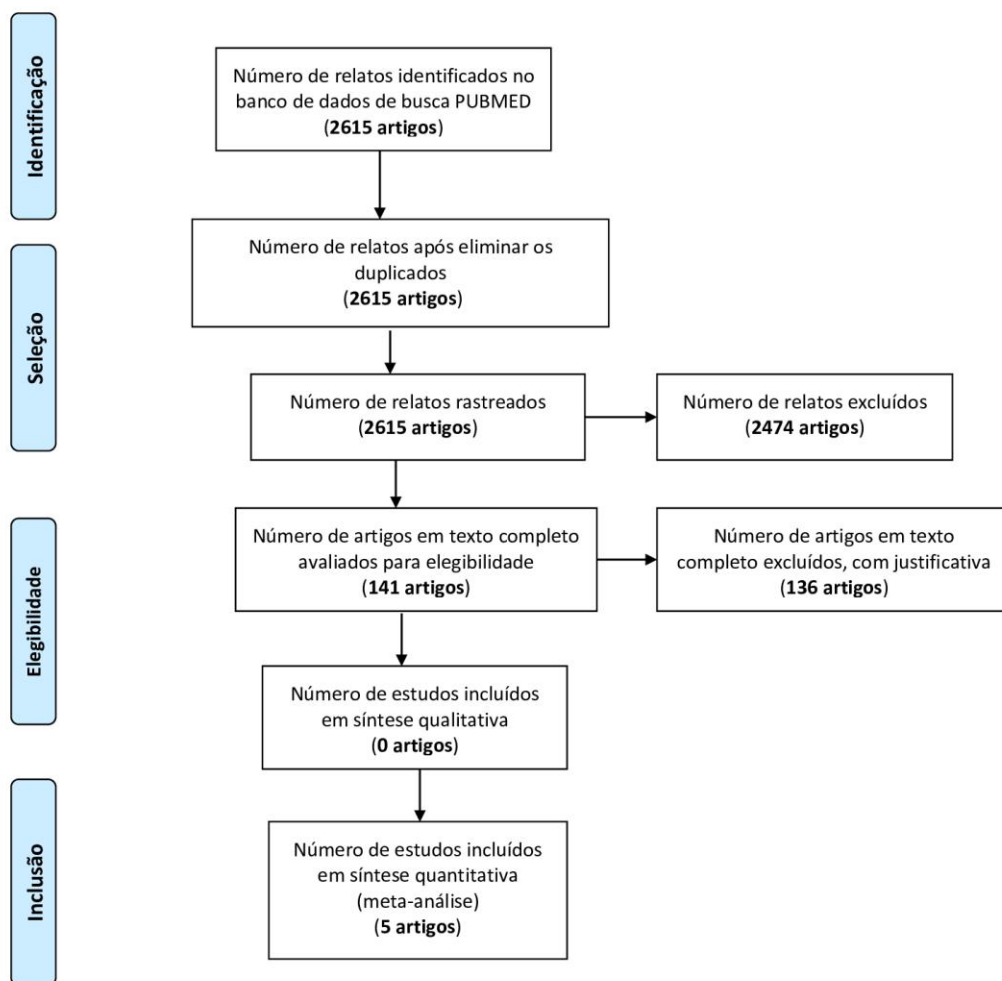
Portanto, é de grande importância o desenvolvimento e a melhora das intervenções farmacológicas, associados as medidas não farmacológicas, para a redução dos sintomas e déficits do TEA objetivando assim a melhoria da qualidade de vida do paciente e de seu ciclo familiar^{1,2}.

2 METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão da literatura do tipo integrativa a fim de responder a seguinte pergunta de pesquisa: Quais são as especificidades e indicações do tratamento farmacológico no Transtorno do Espectro do Autismo? Para realizar essa revisão foram selecionadas da pergunta de pesquisa as palavras-chave Transtorno do Espectro Autista e Tratamento Farmacológico, e, utilizando as bases de dados do PubMed foram observados nos descritores específicos do Mesh Database. A partir desses descritores foi realizada a seguinte combinação utilizando os operadores booleanos: *Autism Spectrum Disorder AND Drug Therapy*.

A busca foi realizada no dia 11 de outubro de 2020 por 2 pesquisadores, os quais utilizaram como critérios de inclusão os artigos correspondentes ao tema com disponibilidade do texto completo gratuito, publicados com idioma original em inglês e estudos primários ou secundários com abordagem quantitativa. Como critérios de exclusão, foi excluído estudos dentro da categoria de: cartas de recomendação, revisões narrativas, artigos de opinião e relatos de caso, estudos de coorte, caso-controle e transversais; estudos que fogem ao tema da pergunta de pesquisa; estudos publicados há mais de 10 anos; ensaios em que o paciente possui outras patologias psiquiátricas associadas ao TEA. Segue fluxograma da estratégia de busca, a partir dos critérios definidos:

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos para análise com base nos critérios de elegibilidade.



Título: Fluxograma prisma revelando a estratégia de seleção dos estudos da revisão integrativa sobre As especificidades do tratamento farmacológico e suas indicações no Transtorno do Espectro do Autismo. Campina grande, PB, 2020

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A sintomatologia do TEA varia em intensidade e a conduta de manejo terapêutico deve ser individualizada. Os tratamentos primários envolvem a terapia cognitiva com a equipe multiprofissional, geralmente como parte da intervenção ao momento do diagnóstico. As terapias farmacológicas podem ser adjuvantes para intervenções comportamentais e ambientais em crianças com TEA após falha ou insuficiência do tratamento não farmacológico, incluindo apoio social e familiar para melhora da comunicação e desenvolvimento da criança⁴.

Os fármacos devem ser iniciados somente após exclusão de outras doenças psiquiátricas ou comorbidades, além de atenuação de fatores ambientais adversos. Além da avaliação médica, uma análise cognitiva conduzida por um profissional do comportamento

ou psicólogo pode ser preciso para definir a origem dos sintomas sob consideração para a abordagem terapêutica final.

O agente farmacológico pode ser necessário se não houver resposta a terapia cognitiva e a mudança de fatores ambientais. No entanto, é necessário determinar quais os sintomas predominantes e a sua intensidade. Fluxogramas de análise de variação comportamental devem ser usados em conjunto com a história clínica pregressa e os antecedentes pessoais do paciente. Uma avaliação clínica com extração de informações de fontes variadas pode ser necessária para identificar o comportamento-alvo mais relevante⁴.

Crianças com TEA são mais sensíveis à farmacoterapia e têm maior chance de apresentar efeitos adversos. Além disso, por causa da dificuldade que o paciente com TEA possui para interagir e se comunicar, a identificação do principal sintoma pode ser obscura, tornando assim, a escolha do agente farmacológico mais complicada. Outrossim, os antipsicóticos geralmente são usados em longo prazo no tratamento de pacientes com TEA, e, por isso, é necessária a definição de uma menor dose que seja eficaz⁵. Por essas razões, controlar alguns efeitos colaterais de medicamentos também se torna mais complexo. O Aripiprazol, por exemplo, demonstrou ser bem tolerado e seguro em crianças e adolescentes. Efeitos adversos graves não foram comuns, a maioria relatou a presença de efeitos apenas de intensidade moderada⁶.

Os sintomas-alvo que podem responder a medicamentos psicotrópicos incluem: hiperatividade, impulsividade e desatenção; comportamentos desadaptativos e problemas de comportamento/irritabilidade; comportamentos repetitivos e rigidez; ansiedade ou labilidade de humor; depressão⁴. Risperidona e Aripiprazol podem ser melhores para agressão e autolesão que não parecem estar relacionados a outros sintomas, por exemplo, ansiedade. Evidências de ensaios clínicos randomizados controlados com placebo confirmaram que o Aripiprazol reduziu a irritabilidade mais do que o placebo no TEA⁶. Outros medicamentos (por exemplo, estimulantes, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agonistas alfa-adrenérgicos) podem ser mais adequados, dependendo da causa base da alteração comportamental (por exemplo, hiperatividade, ansiedade, impulsividade)^{1,4}.

O tratamento com metilfenidato de liberação prolongada demonstrou melhoria quanto a irritabilidade, quanto ao desenvolvimento comportamental e de habilidades sociais, principalmente em pacientes que apresentam TEA com sintomatologia significativa de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)⁴. Esses resultados não foram

associados a doses altas do fármaco e, devido a isto, não apresentam riscos de efeitos adversos significativos⁷.

Os agentes antipsicóticos atípicos, risperidona e aripiprazol, são os únicos medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para tratar irritabilidade e conduta lesiva e agressiva em crianças com TEA¹. Os demais agentes utilizados incluem outros antipsicóticos atípicos (olanzapina, clozapina, quetiapina, ziprasidona), haloperidol (um antipsicótico típico), anticonvulsivantes, alfa-2 agonistas, estabilizadores de humor, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e beta-bloqueadores^{2,4}.

A risperidona é o antipsicótico mais comumente utilizado para o tratamento de comportamentos inadequados em crianças com TEA^{1,4}. É aprovado pelo FDA para o tratamento da irritabilidade que se apresenta com agressão, episódios de raiva e/ou crises de automutilação em crianças maiores de 5 anos de idade com TEA.

Ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas afirmam resposta benéfica à risperidona em indivíduos com autismo e comportamentos disruptivos. Em um ensaio controlado por placebo de 101 crianças com autismo e comportamentos inadequados, o tratamento com risperidona (1,8 mg / dia) por oito semanas foi associado a: ganho de peso, aumento do apetite, fadiga, sonolência, tontura, salivação, tremor e constipação⁴. Porém, eles não foram graves e foram solucionados em semanas. Assim, a escolha primária da terapia medicamentosa tem sido a risperidona. Devido a, possivelmente, sua longa disponibilidade⁸.

O aripiprazol é aprovado pelo FDA para o tratamento da irritabilidade em crianças que possuem faixa etária entre 6 e 17 anos com TEA. As dosagens de aripiprazol fixa e flexível durante oito semanas demonstraram benefícios na redução da irritabilidade, estereotipia e sintomas de hiperatividade em crianças com autismo. Porém, em outro estudo randomizado multicêntrico, não se observou eficácia para o tratamento da irritabilidade e, por isso, é necessário reavaliar a continuação do tratamento⁴. Dentre os efeitos adversos do aripiprazol estão compreendidos fadiga, êmese, sonolência, tremor, sintomas extrapiramidais e ganho de peso⁶. Em concordância com isso, em outro estudo, o ganho de peso com a utilização do aripiprazol foi em média 1,24 e 0,58 kg, quando comparado com um grupo placebo⁹.

O benefício da terapia e o aparecimento de efeitos adversos da terapia farmacológica deve ser observada e monitorada durante todo o período de tratamento. O acompanhamento com o profissional deve possibilitar a mudança do medicamento ou da dose utilizada quando

ocorrer algum efeito indesejado⁴. O período de acompanhamento com especialista vai variar de acordo com a medicação prescrita, mas, na maioria dos casos, não ultrapassa o intervalo de três meses. Após controlar o sintoma principal por 6 a 12 meses, pode ser avaliada a suspensão do medicamento por um intervalo e observar se ainda é necessária à sua utilização.

É preciso avaliar pontos extras ao utilizar mais de um agente farmacológico para pacientes com TEA. Dentre as opções disponíveis, alguns fármacos usados para tratar distímia ou distúrbios comportamentais têm efeitos sedativos e, como consequência, pode gerar sedação excessiva durante o dia. Além disto, vários medicamentos podem prolongar o intervalo QT e causar alterações na condução do coração quando utilizados simultaneamente (por exemplo, risperidona e atomoxetina). Não menos importante, deve-se considerar que alguns desses medicamentos partilham da mesma via metabólica no organismo, podendo aumentar ou inibir a ação de outros medicamentos. Desse modo, é preciso a monitoração contínua com ajustes de dosagem⁴.

4 CONCLUSÃO

Diante do contexto, por meio dos dados obtidos e explicitados nesta revisão integrativa, é possível evidenciar-se que, tratando-se do TEA, o tratamento farmacológico demonstra-se extremamente eficaz na redução dos sintomas clínicos associados aos pacientes portadores do transtorno em questão, trazendo consigo também, conseqüentemente, um considerável aumento na qualidade de vida e bem-estar dos mesmos.

Entretanto, o manejo de medicações nos pacientes diagnosticados com TEA, necessita ser realizado de maneira individualizada – levando sempre em consideração as particularidades de cada paciente – além de que, devem funcionar como forma de terapia adjuvante ao tratamento, ou seja, quando não for possível alcançar o sucesso terapêutico integral por meio do tratamento não farmacológico, que inclui a presença de uma equipe multidisciplinar.

Por fim, o tratamento farmacológico apresenta diferentes proporções de eficácia e efeitos adversos – que variam de acordo com cada paciente. Sendo assim, as medicações administradas devem ser monitoradas por escalas para que seja possível avaliar a real eficácia e as possíveis adversidades resultantes do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Eissa N, Al-Houqani M, Sadeq A, Ojha S, Sasse A, Sadek B. Current Enlightenment About Etiology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Neuroscience* [periódicos na Internet]. 2018 [acesso em 11 out 2020]; 12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964170>.
2. Murray M, Hsia Y, Glaser K, Simonoff E, Murphy D, Asherson P et al. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology* [periódicos na Internet]. 2013 [acesso em 11 out 2020]; 231(6):1011-1021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23681164>.
3. Crespi B. Comparative psychopharmacology of autism and psychotic-affective disorders suggests new targets for treatment. *Evolution, Medicine, and Public Health* [periódicos na Internet]. 2019 [acesso em 11 out 2020]; 2019(1):149-168. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6748779>.
4. Weissman L. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions. *UpToDate* [periódicos na Internet]. 2020 [acesso em 11 out 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-in-children-and-adolescents-pharmacologic-interventions>.
5. Scahill L, McDougle C, Aman M, Johnson C, Handen B, Bearss K et al. Effects of Risperidone and Parent Training on Adaptive Functioning in Children With Pervasive Developmental Disorders and Serious Behavioral Problems. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* [periódicos na Internet]. 2012 [acesso em 11 out 2020]; 51(2):136-146. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265360>.
6. Ghanizadeh A, Tordjman S, Jaafari N. Aripiprazole for treating irritability in children & adolescents with autism: A systematic review. *Indian Journal of Medical Research* [periódicos na Internet]. 2015 [acesso em 11 out 2020]; 142(3):269. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458342>.
7. Pearson D, Santos C, Aman M, Arnold L, Casat C, Mansour R et al. Effects of Extended Release Methylphenidate Treatment on Ratings of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Associated Behavior in Children with Autism Spectrum Disorders and ADHD Symptoms. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* [periódicos na Internet]. 2013 [acesso em 11 out 2020]; 23(5):337-351. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782128>.
8. DeVane C, Charles J, Abramson R, Williams J, Carpenter L, Raven S et al. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* [periódicos na Internet]. 2019 [acesso em 11 out 2020]; 39(6):626-635. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063671/>.
9. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A et al. 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 [periódicos na Internet]. 2016 [acesso em 11 out 2020]; 48(5):796-806. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28004215>.

10. Jorge R, Paula F, Silvério G, Melo L, Felício P, Braga T. Diagnóstico de autismo infantil e suas repercussões nas relações familiares e educacionais. *Brazilian Journal of Health Review* [periódicos na Internet]. 2019 [acesso em 11 out 2020]; 2(6):5065-5077. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/4466/5609>.