

DISTÚRBIOS COMPORTAMENTAIS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E O MANEJO CLÍNICO DE REAÇÕES ADVERSAS

BEHAVIORAL DISORDERS ASSOCIATED WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER (ASD): PHARMACOLOGICAL TREATMENT AND THE CLINICAL MANAGEMENT OF ADVERSE REACTIONS

Ana Raquel Carlos Epaminondas da Silva¹, Danilo Cândido de Araújo Batista¹

¹Faculdade de Integração do Sertão – FIS, Serra Talhada-PE, Brasil.

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) geralmente está associado a distúrbios comportamentais como o TDAH e os Transtornos de Ansiedade. O tratamento farmacológico é voltado para os sintomas não centrais (irritabilidade) e às comorbidades comportamentais. A pesquisa busca abordar o tratamento farmacológico para o tratamento dessas comorbidades e estratégias terapêuticas para o manejo clínico das reações adversas. Revisão bibliográfica (2015-2021), realizada nos bancos de busca PubMed e BVS, utilizando os descritores Transtorno do Espectro Autista; Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; Transtornos de Ansiedade; Tratamento Farmacológico. Verificou-se que os estimulantes e os antipsicóticos são os mais utilizados no tratamento do TDAH, e que há uma escassez de estudos sobre o tratamento dos Transtornos de Ansiedade no TEA. Os distúrbios mamários e metabólicos foram as reações adversas mais relatadas na utilização de psicotrópicos. A presente pesquisa concluiu que a farmacoterapia dessas comorbidades no TEA abrange várias classes terapêuticas e, sem um monitoramento, pode resultar num agravamento da sintomatologia, levando à interrupção do tratamento.

Palavras-chave: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Transtornos de Ansiedade. Transtorno do Espectro Autista. Tratamento Farmacológico.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a psychiatric condition characterized by interaction/communication difficulties and restricted/repetitive behaviors, usually associated with behavioral disorders such as ADHD and Anxiety Disorders. Pharmacological treatment is aimed at non-central symptoms (irritability) and behavioral comorbidities. The research seeks to address the pharmacological treatment for the treatment of these comorbidities and therapeutic strategies for the clinical management of adverse reactions. Literature review (2015-2021), performed in the PubMed and BVS Search databases, using the keywords Autistic Spectrum Disorder; Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Anxiety Disorders; Pharmacological Treatment. It was found that stimulants and antipsychotics are the most used in the treatment of ADHD, and that there is a paucity of studies on the treatment of Anxiety Disorders in ASD. Breast and metabolic disorders were the most reported adverse reactions in the use of psychotropic drugs. The present research concluded that the pharmacotherapy of these comorbidities in ASD encompasses several therapeutic classes and, without monitoring, can result in a worsening of symptoms, leading to treatment interruption.

Keywords: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. Anxiety Disorders. Autism Spectrum Disorder. Drug Therapy.

Introdução

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), de 2013, caracteriza o Transtorno do Espectro Autista (TEA) como distúrbios do neurodesenvolvimento, e sua etiopatogenia está relacionada com fatores de risco genéticos e ambientais. As manifestações centrais do TEA são déficits na comunicação/interação social e padrões restritos/repetitivos de comportamento, interesses ou atividades e, além dos sintomas centrais, o TEA geralmente está associado a condições psiquiátricas concomitantes, como o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e os Transtornos de Ansiedade (LORD et al., 2020).

Devido a heterogeneidade etiológica do TEA, a farmacoterapia torna-se complexa e é direcionada, geralmente, para o tratamento de sintomas não centrais (irritabilidade e agressividade), tendo a Risperidona e o Aripiprazol como os únicos antipsicóticos aprovados para o seu tratamento. Além destes, existe uma variedade de psicotrópicos utilizados no tratamento das comorbidades psiquiátricas que coocorrem no TEA, como os estimulantes que são aprovados para o tratamento do TDAH. Entretanto, vários medicamentos são utilizados sem evidências clínicas suficientes que apoiem seu uso, como os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e os benzodiazepínicos, associados frequentemente a um grande número de reações adversas (NETO; BRUNONI; CYSNEIROS, 2019).

A etiologia do TEA envolve polimorfismos genéticos causadores de anormalidades neurobiológicas e neuroquímicas que relacionam o TEA aos distúrbios comportamentais que caracterizam a patologia, como hiperatividade, irritabilidade, padrões restritos/repetitivos de comportamentos e déficits sociais/comunicativos. As hipóteses neuroquímicas atuais sugerem uma sinalização anormal de Dopamina, a redução da expressão do gene GABAérgico, o aumento das proteínas de transporte de Glutamato e polimorfismos do gene transportador de Serotonina. Portanto, as vias de Dopamina, Glutamato e Serotonina são consideradas alvos moleculares para o desenvolvimento de terapias medicamentosas (TURNER, 2020).

O sistema GABAérgico e Glutamatérgico são responsáveis, respectivamente, pelo equilíbrio inibitório e excitatório do sistema nervoso, regulando atividades comportamentais, como o sono, aprendizagem, memória e dor. No TEA, mutações nos genes codificadores desses neurotransmissores resultam na diminuição da atividade inibitória do GABA e no aumento da atividade excitatória do Glutamato, gerando um desequilíbrio inibitório/excitatório. Assim, o TEA pode associar-se à várias manifestações clínicas, como epilepsia, déficits cognitivos e hiperatividade, sintomas que caracterizam o TDAH (FERREIRA, 2020).

Existem evidências consideráveis de que indivíduos com TEA são mais suscetíveis a desenvolver Transtornos de Ansiedade que podem exacerbar o quadro clínico, e sintomas como deficiência intelectual e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) conferem um maior risco de ansiedade nessa população. Ainda não é certo se a ansiedade coocorre no TEA através dos mesmos fatores etiológicos ou como consequência das dificuldades enfrentadas por esses indivíduos no ambiente social, pois as vias causais que ligam anormalidades neurobiológicas e neuroquímicas entre essas patologias ainda são desconhecidas. Indivíduos com TEA são particularmente mais vulneráveis aos efeitos colaterais dos ISRS, e a prescrição dessa classe terapêutica deve ser monitorada com cautela (POSTORINO et al., 2017).

Nesse contexto, essa revisão bibliográfica tem como objetivo identificar qual a relação entre o Transtorno do Espectro Autista com as condições psiquiátricas mais frequentemente associadas à patologia, como o TDAH e os Transtornos de Ansiedade. Além disso, foi realizada uma revisão descritiva abordando as diferentes classes terapêuticas atualmente estabelecidas para o tratamento dessas duas comorbidades no TEA. Por fim, o artigo destacou algumas estratégias abordadas no manejo clínico das reações adversas mais comumente associadas à utilização dos psicotrópicos no TEA.

Metodologia

O estudo desenvolvido neste artigo foi do tipo bibliográfico, descritivo e de abordagem

qualitativa fundamentada, teoricamente, nas publicações referentes aos temas principais dos últimos seis anos (2015-2021).

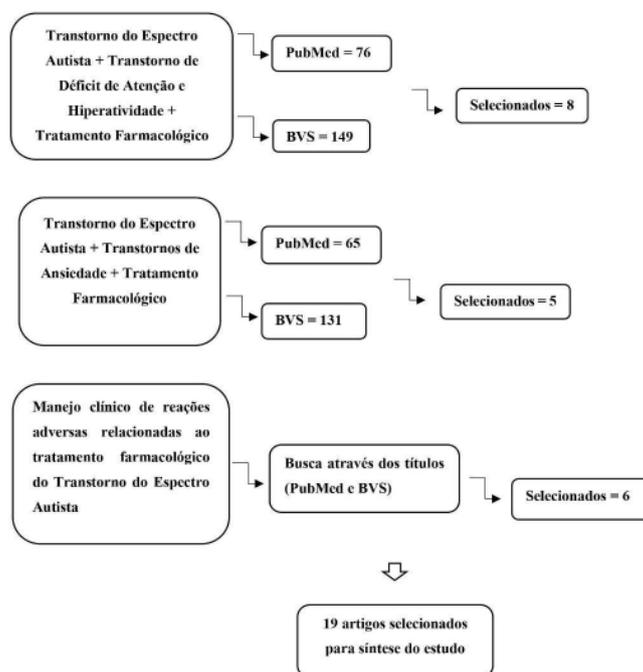
A busca eletrônica foi realizada nas seguintes plataformas de pesquisa: PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), sendo utilizados os seguintes descritores: Transtorno do Espectro Autista (TEA), Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Transtornos de Ansiedade e Tratamento Farmacológico. Além disso, foi realizada uma busca nas referidas plataformas, através de títulos, abordando o manejo clínico das reações adversas no tratamento farmacológico do TEA. A pesquisa foi realizada durante os meses de agosto e novembro de 2021. Como critérios de inclusão, foram escolhidos artigos disponíveis na plataforma online, publicados em inglês e nos referidos bancos de dados dos últimos seis anos (2015-2021). Dentre os critérios de exclusão, ficaram artigos com acesso restrito ou duplicados nas plataformas de pesquisa e que não possuem relações com a íntegra abordada.

Para as referências foram utilizadas as normas estabelecidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) no seu Projeto Normas Brasileiras (NBR) 6023:2002 (ABNT, 2010). O estudo, portanto, se limitou à investigação bibliográfica que serve como referência ao diálogo com diversos autores a respeito dos temas. Por isso, não irá conter nenhuma investigação *in loco*, nos ambientes próprios de saúde ou em quaisquer locais que viessem a configurar pesquisa de campo.

Considerando a abrangência dos temas, foi necessário investigar a fisiopatologia do TEA e qual a sua relação com os distúrbios comportamentais que frequentemente ocorrem na patologia, como o TDAH e os Transtornos de Ansiedade. Além disso, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tratamento farmacológico atualmente estabelecido para essas duas comorbidades no TEA e o impacto clínico dos seus efeitos colaterais. Por fim, foi destacado algumas estratégias terapêuticas utilizadas no manejo clínico das reações adversas que são frequentemente relatadas e que, devido a sua gravidade, podem levar à não adesão ao tratamento farmacológico e consequências clínicas substanciais que afetam a qualidade de vida desses indivíduos a longo prazo.

Segue abaixo um fluxograma demonstrando como foi realizada a busca eletrônica nas plataformas online dos artigos utilizados para a síntese do estudo:

Figura 1 – Número de artigos filtrados, identificados e avaliados conforme descritores, critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Resultados E Discussão

Os estimulantes, como o Metilfenidato (MFD), são os psicotrópicos mais prescritos para o tratamento do TDAH, com ou sem diagnóstico de TEA. Entretanto, há uma preocupação com relação ao seu efeito sobre os sintomas centrais do TEA, como comunicação e interação prejudicadas e comportamentos estereotipados. Seu mecanismo de ação ainda é incerto, mas acredita-se que o MFD atue no TDAH aumentando a ação de neurotransmissores como Dopamina (DA) e Noradrenalina (NA), e atua em vários receptores da DA, como o D1 e o D2. Além disso, tem efeito sobre outros neurotransmissores, como Histamina, Acetilcolina (ACh) e Serotonina (5-HT) (STURMAN; DECKX; MIEKE, 2017).

As formulações de liberação curta geralmente são administradas 2 ou 3 vezes durante o dia, e seus efeitos duram até 6 horas. Já as formulações de liberação controlada são administradas uma única vez ao dia (manhã), podendo durar de 8 a 12 horas. Suas vantagens são a diminuição da probabilidade do efeito rebote e o aumento na adesão ao tratamento, devido à redução da administração. Os efeitos adversos (EAs) dependem da dose, sendo os mais comuns a cefaleia, falta de apetite, distúrbios gastrointestinais, ansiedade e insônia, além de relatos na literatura de aumento da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC), o que pode levar à interrupção do tratamento (STURMAN; DECKX; MIEKE, 2017).

Em Pearson et al., (2020) foi avaliada a eficácia de 4 doses de MFD de Liberação Prolongada (MFD-LP) com MFD de Liberação Imediata (MFD-LI) no desempenho de tarefas cognitivas em 24 crianças diagnosticadas com TEA e TDAH. Foram comparados os efeitos do placebo e 3 níveis de MFD-LP (0,21 mg/kg, 0,35 mg/kg e 0,48 mg/kg), cada regime administrado durante 1 semana. Foi constatado que o MFD-LP, utilizado em doses de 0,48 mg/kg, resultou numa melhoria significativa em tarefas cognitivas de atenção e na capacidade de inibição da resposta impulsiva. Embora esses resultados tenham se dado linearmente, é importante o seu monitoramento enquanto o medicamento está sendo titulado, pois o MFD em doses elevadas de 1,0 mg/kg pode estar associado à deterioração do estado funcional.

Apesar de os estimulantes serem a primeira opção para o tratamento do TDAH, essa classe está associada a EAs que podem exacerbar estereotipias, autoagressão e ansiedade em indivíduos com TEA. Os Inibidores de Recaptação de Noradrenalina (IRN), como a Atomoxetina (ATX), agem no córtex pré-frontal (região associada à atenção e cognição), aumentando a disponibilidade de DA, e não possuem ação na região estriada ou mesencefálica (não causam estereotipias), tornam-se alternativas no tratamento do TDAH associado ao TEA. Porém, é importante o seu monitoramento, pois seu mecanismo de ação pode resultar num aumento Noradrenérgico e, dessa forma, na elevação da PA (PATRA et al., 2019).

Em Guldiken e Karayagmurlu (2020) foi divulgado um relato de caso de crise hipertensiva em um paciente diagnosticado com TEA e TDAH em terapia com ATX. Uma vez que o paciente não respondeu à terapia com Risperidona, a ATX foi a alternativa de segunda escolha, iniciada com 10 mg/dia na primeira semana e, posteriormente, 18 mg/dia. Foi indicado seu aumento para 28 mg/dia e o paciente, após 1 hora medicado, teve sua PA aumentada para 160/100 mmHg. Há também uma preocupação em relação ao uso de estimulantes ou IRN e a ocorrência de eventos cardiovasculares graves (ECG), visto que seus mecanismos de ação podem resultar em aumento da PA e da FC.

Em Houghton, Vries e Loss (2020) foi analisada a incidência de ECG em uma amostra com crianças e adolescentes dos EUA, diagnosticadas com TEA e TDAH, utilizando dados de 2000-2016 e não foram relatadas evidências significativas para o risco aumentado de ECG quando expostos ao uso desses medicamentos associados a outros psicotrópicos, como antidepressivos ou antipsicóticos. Pode-se inferir que, tanto no TEA, tanto no TDAH, problemas cardiovasculares são mais propensos a ocorrer quando o indivíduo já possui doença cardíaca subjacente.

Os agonistas α -2 possuem um mecanismo de ação de redução do disparo tônico dos neurônios da região do cerúleo, resultando na redução da FC e PA, e por isso foram

desenvolvidos como anti-hipertensivos. Além disso, evidências pré-clínicas indicam que a norepinefrina presente no cerúleo regula a excitação, desempenhando um papel importante na interpretação e resposta aos estímulos sensoriais. A Guanfacina, por exemplo, estimula os receptores agonistas α -2 no córtex pré-frontal, resultando em benefícios na atenção, memória e impulsividade, tornando-se uma alternativa no tratamento do TDAH no TEA, pois possuem menos EAs quando comparados aos estimulantes e os aos IRN (SCAHILL et al., 2015).

Em Scahill et al., (2015) foi realizado um ensaio clínico randomizado de Guanfacina de Liberação Prolongada (G-LP) comparada com placebo, ambos 3 mg/dia, em 62 pacientes com TEA e TDAH durante 8 semanas. Os pacientes que receberam a droga mostraram uma redução de 43,6 % na subescala de hiperatividade em comparação com uma redução de 13,2 % dos pacientes que receberam placebo, sendo os EAs mais comuns a sonolência, fadiga e perda de apetite, além de ausência de alterações significativas de ECG. No entanto, o estudo forneceu apenas resultados agudos de eficácia e segurança da G-LP.

O sistema Glutamatérgico, responsável pela atividade excitatória do sistema nervoso, desempenha um papel essencial na regulação da compulsividade, sintoma observado em vários transtornos psiquiátricos. No TEA, por exemplo, estudos já comprovaram que existe um desequilíbrio inibitório/excitatório no sistema GABAérgico e Glutamatérgico; já no TDAH, a DA e os sistemas Glutamatérgicos associam-se à cognição e aos déficits de atenção, além de pesquisas genéticas que identificaram polimorfismos no gene 2A do receptor de Glutamato. Dessa forma, a modulação do Glutamato representa uma estratégia terapêutica promissora no tratamento da compulsividade nesses transtornos (MECHLER et al., 2018).

Em Mechler et al., (2018) foi realizada uma revisão sobre a eficácia e segurança de 6 Agentes Glutamatérgicos no tratamento da compulsividade em vários transtornos psiquiátricos. A Memantina, agente que antagoniza a ação do Glutamato em seus receptores, e a N-acetilcisteína mostraram o melhor perfil de risco-benefício no tratamento do TDAH no TEA em crianças e adolescentes. A Modafinila, um estimulante, mostrou-se promissora na melhora do estado clínico geral do TDAH, porém não foram relatadas melhorias no controle da compulsividade. No entanto, são necessários mais estudos para esclarecer a eficácia e segurança desses compostos no tratamento da compulsividade nos transtornos psiquiátricos.

A outra hipótese neuroquímica envolvendo a fisiopatologia do TEA é a sinalização anormal de DA no cérebro. Dessa forma, os antipsicóticos atípicos – os quais um dos mecanismos de ação é o bloqueio pós-sináptico dos receptores D2 da DA – Risperidona (RPD) e Aripiprazol (APZ) são os únicos atualmente aprovados para o tratamento da irritabilidade e agressividade no TEA; entretanto, esses medicamentos também são eficazes na redução da estereotipia e hiperatividade em indivíduos com TEA, quando não respondentes ao tratamento padronizado (LAMBERTI et al., 2016).

Lamberti et al., (2016) teve como objetivo comparar a eficácia e tolerabilidade da RPD e do APZ no tratamento do TDAH em crianças diagnosticadas com TEA. Em uma amostra com 44 pacientes (RPD = 22; APZ = 22), durante 24 semanas, ambos os grupos apresentaram uma melhora nos sintomas de TDAH, além de uma melhora clínica geral, devido à redução dos sintomas de hiperatividade e desatenção. Nenhum evento cardiovascular foi observado entre os grupos, e o EA mais comum foi o aumento de peso devido à síndrome metabólica; além disso, a RPD apresentou níveis mais elevados de prolactina quando comparada ao APZ, o qual apresentou um melhor perfil de tolerabilidade.

Já os Transtornos de Ansiedade (TA) associados ao TEA apresentam-se com uma complexidade de sintomas, como Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), fobias específicas (social), perturbações do sono e comportamento autolesivo. As diretrizes farmacoterapêuticas para o tratamento dos TA no TEA baseiam-se, geralmente, em evidências clínicas para a população em desenvolvimento típico. Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) são eficazes para vários TA em neurotípicos, mas possuem evidências limitadas sobre sua eficácia e segurança em indivíduos do espectro; já os

benzodiazepínicos não são recomendados para uso a longo prazo devido, entre outros fatores, ao alto risco de dependência (ZABOSKI; STORCH, 2018).

Apesar da quantidade de evidências que suportam o uso dos ISRS no tratamento dos TA em neurotípicos, essa classe ainda carece de pesquisas que avaliam sua eficácia/segurança nos TA em indivíduos com TEA, além de possuírem uma carga significativa de EAs, como a ativação comportamental que pode agravar a agressividade. Parte dessa dificuldade existe porque a maioria dos estudos investigam os efeitos dos ISRS em uma variedade de sintomas associados ao TEA, como déficits de comunicação social, irritabilidade e hiperatividade - devido à evidência de disfunção da Serotonina na fisiopatologia do espectro - e não seu potencial terapêutico especificamente nos TA nessa população (JEFFREY et al., 2015).

Em uma revisão de prontuários de 29 crianças e adolescentes diagnosticadas com TEA e em monoterapia com um ISRS para o tratamento de TA, publicada em uma Revista de Psicofarmacologia Infantil e Adolescente dos EUA (THORKELSON et al., 2019), foi relatado que 55 % da amostra respondeu positivamente durante um período de 4-9 meses, com um perfil de EAs bem tolerados. Além disso, o estudo relatou uma taxa 50 % positiva de indivíduos que falharam em testes anteriores, sugerindo que pode ser considerado o uso de um segundo ISRS se o primeiro não for eficaz ou resultar em eventos adversos intoleráveis.

Porém, é importante ressaltar que os indivíduos com sintomas mais graves do espectro foram os menos responsivos ao tratamento e que as taxas de resposta foram mais altas para adolescentes do que para crianças - possivelmente, devido às diferenças no desenvolvimento da função da Serotonina no cérebro de acordo com a idade. As principais limitações do estudo foram o tamanho pequeno da amostra, a utilização de uma variedade de ISRS, a diferenciação de dosagens de acordo com os médicos prescritores e a inexistência de critérios específicos para avaliar os sintomas de ansiedade.

Os benzodiazepínicos, apesar de eficazes no tratamento da ansiedade em neurotípicos - principalmente quando associados com um ISRS - possuem evidências limitadas no TEA, e sua carga significativa de EAs, como a ativação paradoxal que causa agitação psicomotora em vez de efeito ansiolítico, limita seu uso em indivíduos do espectro.

A Bupiriona, agente ansiolítico que possui alta afinidade com os receptores 5-HT_{1A}, atua como agonista parcial da 5-HT com baixa incidência de EAs e risco de abuso. No entanto, a literatura disponível baseia-se no seu potencial terapêutico no tratamento da irritabilidade no TEA (PERSICO; RICCIARDELLO; CUCINOTTA, 2019).

Uma revisão de prontuários de 31 pacientes com TEA de uma Clínica de Psiquiatria Infantil dos EUA, entre 8-17 anos e tratados com Bupiriona durante um período de 8 semanas, concluiu que o tratamento, de modo geral, foi bem tolerado e a maioria obteve uma melhora significativa nos sintomas de ansiedade. Os EAs mais comuns foram sedação, alterações de apetite, dor de cabeça e náuseas - a titulação de forma gradual pode ter contribuído para uma melhor tolerabilidade. No entanto, o estudo possuiu muitas limitações, como o tamanho pequeno da amostra, a falta de grupo controle e a combinação com outras classes de medicamentos ou terapias que podem ter contribuído com o resultado (CERANOGLU et al., 2019).

Segue abaixo um quadro sintetizando os principais fármacos utilizados no tratamento do TDAH e Transtornos de Ansiedade associados ao TEA, mecanismo de ação e efeitos adversos:

Quadro 1 - Fármacos utilizados no tratamento do TDAH e Transtornos de Ansiedade associados ao TEA.

FÁRMACO	CLASSE TERAPÊUTICA	MECANISMO DE AÇÃO	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	EFEITOS ADVERSOS
Metilfenidato	Estimulante do SNC	Aumento da ação da DA (D1 e D2)	TDAH	Exacerbação de estereotípias, tiques, autoagressão e ansiedade
Atomoxetina	Inibidor da Recaptação de Noradrenalina (IRN)	Aumento da disponibilidade da DA no córtex pré-frontal(cognição)	TDAH	Risco de elevação da PA

FÁRMACO	CLASSE TERAPÊUTICA	MECANISMO DE AÇÃO	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	EFEITOS ADVERSOS
Guanfacina	Agonistas α -2	Redução do disparo tônico dos neurônios da região do cerúleo (síntese de Noradrenalina)	TDAH	Sonolência, fadiga e perda de apetite
Memantina N-acetilcisteína	Agentes Glutamatérgicos	Antagonização da ação do Glutamato	TDAH	Evidências clínicas limitadas na literatura
Risperidona Aripiprazol	Antipsicóticos Atípicos de Segunda Geração	Bloqueio pós-sináptico dos receptores D2 da DA	Irritabilidade, agressividade, estereotipias e TDAH	Ganho de peso e elevação dos níveis de prolactina
ISRS	ISRS	Potencialização da neurotransmissão Serotonérgica	Transtornos de Ansiedade	Ativação Comportamental
Buspirona	Benzodiazepínico	Inibição da excitação de neurônios que contêm o receptor GABA _A	Transtornos de Ansiedade	Agitação psicomotora

Fonte: Autoria própria, 2021.

Visto que indivíduos afetados por condições psiquiátricas como o TEA e/ou deficiência intelectual estão mais suscetíveis aos EAs dos psicotrópicos, e que isso pode resultar num agravamento dos sintomas, é importante que seja realizado um acompanhamento multiprofissional para o manejo clínico do tratamento. O profissional farmacêutico, por exemplo, pode atuar dentro da abordagem medicamentosa delineando um plano terapêutico específico que atenda às necessidades individuais, contribuindo para a identificação, resolução e prevenção dos problemas relacionados aos medicamentos (PRM), diminuindo, portanto, a probabilidade de EAs (ALMEIDA; LIMA; BARROS, 2019).

Em Wongpakaran et al., (2017) foi avaliado o impacto da intervenção farmacêutica na identificação e resolução de PRM entre 25 crianças diagnosticadas com TEA associado a distúrbios comportamentais, durante um período de 8 semanas. Ao final do estudo, o número de pacientes que resolveram pelo menos um PRM foi de 13 (52%), e os mais comumente observados foram seleção inadequada de medicamentos, não adesão ao tratamento farmacológico e dosagem subterapêutica. As intervenções farmacêuticas desse estudo incluíam, entre outras coisas, a seleção do antipsicótico e o ajuste de dosagem de acordo com o quadro clínico do paciente, além do aconselhamento individualizado sobre o tratamento.

A RPD e o APZ são os antipsicóticos atípicos (AA) mais utilizados no tratamento dos distúrbios comportamentais associados ao TEA, como irritabilidade, agressividade e o TDAH. Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio do receptor D2 da DA (a qual inibe a prolactina) resultando, dessa forma, na galactorreia e ginecomastia, além de uma ampla gama de EAs que podem levar a não adesão ao tratamento farmacológico, como o risco de dislipidemia e o ganho excessivo de peso (RAFANIELLO et al., 2020).

Em Rafaniello et al., (2020) foi realizado um estudo utilizando um banco de dados de farmacovigilância europeu com o objetivo de analisar a incidência de EAs em uma população de 3-17 anos, utilizando AA no tratamento de uma variedade de condições psiquiátricas.

Cerca de 90% dos EAs foram do tipo grave (desses, 81% foram associados ao APZ e 94% a RPD). As reações psiquiátricas foram as mais prevalentes no tratamento com APZ (20,2%), e o comportamento suicida foi um dos mais relatados (14,9%); já os distúrbios mamários foram os principais associados a RPD (19,8%), tendo a ginecomastia como o EA mais relatado, além de uma significativa taxa de aumento de peso.

Desses EAs, os distúrbios metabólicos como o ganho de peso e a elevação da prolactina são os mais prevalentes e podem ter consequências negativas a longo prazo. Os mecanismos que envolvem o aumento do apetite estão associados às interações com os receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos e histaminérgicos envolvidos na homeostase metabólica e que são afetados pelos AA. Por isso, é importante o manejo clínico desses EAs em crianças e adolescentes, visto que essa população é mais suscetível ao aumento do apetite devido às diferenças no metabolismo da droga e na imaturidade do córtex pré-frontal quando comparados aos adultos (KRILL; KUMRA, 2014).

Ainda de acordo com Krill e Kumra (2014), existem três intervenções possíveis para o manejo clínico do ganho de peso em indivíduos com condições psiquiátricas utilizando AA: terapias comportamentais que envolvam aconselhamento nutricional e programas de exercícios físicos; a mudança, se possível, de forma gradual para um antipsicótico com um melhor perfil metabólico de efeitos colaterais, como o APZ; ou a adição de um fármaco para a redução de peso que, nesse caso, a Metformina tem-se mostrado promissora devido ao seu perfil de tolerabilidade e segurança.

Já os distúrbios mamários associados ao tratamento com os AA ocorrem devido ao bloqueio dos receptores D2 da DA – a qual exerce controle sobre a síntese/secreção da prolactina – resultando, dessa forma, no aumento do nível de prolactina, causando a hiperprolactinemia. O potencial hiperprolactinêmico dos AA está associado à sua afinidade por esses receptores e ao seu tempo de meia-vida: a RPD, por meio de seu bloqueio potencial dose-dependente dos receptores D2 da DA, possui um perfil altamente hiperprolactinêmico; já o APZ, por ser um agonista parcial desses receptores, é considerado um AA menos hiperprolactinêmico. Portanto, uma abordagem para o manejo clínico desse EA é a combinação do APZ ao tratamento (BESNARD et al., 2014).

Em Chen et al., (2015) foi realizado um estudo randomizado e controlado de 119 indivíduos (18-45 anos) diagnosticados com Esquizofrenia utilizando RPD associado ao APZ nas dosagens: 5 mg/dia (n = 30); 10 mg/dia (n = 29); e 20 mg/dia (n = 30), e concluiu que 107 pacientes completaram o estudo até o final (8 semanas), com uma taxa de EAs bem tolerados (boca seca, cefaleia, insônia, sedação e constipação). Os resultados mostraram que todas as dosagens do APZ resultaram em baixos níveis de prolactina (tendo início na semana 2 de tratamento), porém atingiu taxas significativamente menores com 10 e 20 mg/dia.

Conclusão

Diante do exposto, pode-se afirmar que o tratamento farmacológico dos distúrbios comportamentais associados ao TEA abrange uma variedade de classes psicoterapêuticas que podem ser utilizadas associadamente, resultando na polifarmácia psicotrópica que, quando não monitorada, pode levar ao agravamento dos efeitos colaterais e do quadro clínico resultando na interrupção do tratamento.

O tratamento do TDAH associado ao TEA geralmente estabelece os estimulantes como a primeira linha de escolha: o Metilfenidato de Liberação Prolongada tem demonstrado uma melhor adesão ao tratamento). Porém, outras classes terapêuticas podem ser utilizadas quando esses medicamentos tornam-se intoleráveis devido aos EAs. A Atomoxetina, um IRN, não resulta no agravamento das estereotípias, e os Agentes Glutamatérgicos têm demonstrado melhoria, principalmente quando associados a outros psicotrópicos.

Já os antidepressivos e os benzodiazepínicos possuem evidências limitadas que suportam a sua eficácia/segurança no tratamento dos Transtornos de Ansiedade em indivíduos com TEA. Essas classes estão associadas a EAs como ativação comportamental e agitação psicomotora que resultam no agravamento dos sintomas dos indivíduos do espectro que, geralmente, já experimentam sintomas de irritabilidade e hiperatividade. No entanto, o estudo observou que a Bupirona, um ansiolítico com um baixo perfil de EAs e risco de dependência, tem-se mostrado promissor no tratamento da ansiedade no TEA.

Por fim, é necessário que haja um acompanhamento multiprofissional no manejo

clínico do tratamento farmacológico do TEA, visto que esses indivíduos são mais suscetíveis aos EAs dos psicotrópicos. Devem ser estabelecidos protocolos para definir as abordagens medicamentosas de acordo com as necessidades individuais, além de estratégias farmacoterapêuticas que podem ser eficazes na diminuição dos EAs.

Referências

ALMEIDA, Hércules Heliezio Pereira; DE LIMA, Joelson Pinheiro; BARROS, Karla Bruna Nogueira Torres. Cuidado farmacêutico às crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA): contribuições e desafios. **Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica (EEDIC)**, v. 5, n. 1, 2019.

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.

BESNARD, I. et al. Hyperprolactinemia-induced antipsychotics: pathophysiology, clinic and surveillance. **The Encephalon** (2014) 40, 86-94.

CERANOGLU T. A. et al. A Retrospective Chart Review of Bupirone for the Treatment of Anxiety in Psychiatrically Referred Youth with High-Functioning Autism Spectrum Disorder. **J Child Adolesc Psychopharmacol**. 2019; 29 (1): 28-33.

CHEN, J. X.; SU, Y. A.; BIAN, Q. T. et al. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: A randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study. **Psychoneuroendocrinology**. 2015; 58: 130-140.

FERREIRA, C. I. R. **Etiologia e Fisiopatologia da Perturbação do Espectro do Autismo – Revisão Narrativa da Literatura**. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) / Catarina Isabel Rio Ferreira; orientador, Sofia Mendes Quintas, 2020.

GULDIKEN, Gokce; KARAYAGMURLU, Ali. A Severe Adverse Effect of Atomoxetine: Hypertensive Crisis. **Clin Neuropharmacol**. 2020; 43 (2): 50-51.

HOUGHTON, R.; DE VRIES, F., LOSS, G. Psychostimulants/Atomoxetine and Serious Cardiovascular Events in Children with ADHD or Autism Spectrum Disorder. **CNS Drugs**. 2020; 34 (1): 93-101.

JEFFREY, R. S. et al. Efficacy and Tolerability of Antidepressants in Pediatric Anxiety Disorders: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Depress Anxiety**. 2015; 32 (3): 149-157.

KRILL, R. A.; KUMRA, S. Metabolic consequences of second-generation antipsychotics in youth: appropriate monitoring and clinical management. **Adolesc Health Med Ther**. 2014; 5: 171-182.

LAMBERTI, Marco. et al. Head-to-Head Comparison of Aripiprazole and Risperidone in the Treatment of ADHD Symptoms in Children with Autistic Spectrum Disorder and ADHD: A Pilot, Open-Label, Randomized Controlled Study. **Paediatr Drugs**. 2016; 18(4): 319-29.

LORD, C. et al. Autism spectrum disorder. **Nature reviews Disease primers**, Nature Publishing Group, 2020, 6 (1), pp.5.

MECHLER, Konstanti. et al. Glutamatergic Agents in the Treatment of Compulsivity and Impulsivity in Child and Adolescent Psychiatry: a Systematic Review of the Literature. **Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.** 2018; 46 (3): 246-263.

PATRA, Suravi. et al. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents with autism: A systematic review and meta-analysis. **Autism Res.** 2019; 12 (4): 542-552.

PEARSON, D. A. et al. Effects of Extended-Release Methylphenidate Treatment on Cognitive Task Performance in Children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **J Child Adolesc Psychopharmacol.** 2020; 30 (7): 414-426.

PERSICO, A. M.; RICCIARDELLO, A.; CUCINOTTA, F. The psychopharmacology of autism spectrum disorder and Rett syndrome. **Handbook of Clinical Neurology**, Vol. 165 (3rd series) Psychopharmacology of Neurologic Disease. 2019; 165: 391-414.

POSTORINO, Valentina. et al. Anxiety Disorders and Obsessive-Compulsive Disorder in Individuals with Autism Spectrum Disorder. **Curr Psychiatry Rep.** 2017; 19 (12): 92.

RAFANIELLO, Concetta. et al. We Really Need Clear Guidelines and Recommendations for Safer and Proper Use of Aripiprazole and Risperidone in a Pediatric Population: Real-World Analysis of EudraVigilance Database. **Front Psychiatry.** 2020; 11: 550201.

SCAHILL, Lawrence. et al. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. **Am J Psychiatry.** 2015; 172 (12):1197-1206.

STURMAN, N.; DECKX, L.; MIEKE, D. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, Issue 11. Art. No.: CD011144.

THORKELSON, G. et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Monotherapy for Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Chart Review. **J Child Adolesc Psychopharmacol.** 2019; 29 (9): 705-711.

TURNER, Melanie. The role of drugs in the treatment of autism. **Aust Prescr.** VOLUME 43. NUMBER 6. DECEMBER 2020.

WONGPAKARAN, R. et al. Impact of providing psychiatry specialty pharmacist intervention on reducing drug-related problems among children with autism spectrum disorder related to disruptive behavioural symptoms: A prospective randomized open-label study. **J Clin Pharm Ther;** 2017. 42 (3): 329-336.

ZABOSKI, B. A. STORCH, E. A. Comorbid autism spectrum disorder and anxiety disorders: a brief review. **Future Neurol.** 2018; 13 (1): 31-37.

Recebido em: 01/08/2022

Aprovado em: 05/09/2022