

INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 13/08/2024

Data de aceite: 02/09/2024

Silvania Montezuma Custódio

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<https://orcid.org/0000-0002-1820-7136>

Christianne Terra de Oliveira Azevedo

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<https://orcid.org/0000-0002-9651-4123>

RESUMO: O transtorno do espectro autista é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficit de interação e comunicação social, com padrões restritos e repetitivos de comportamento. Quanto ao tratamento, não há evidências de tratamento farmacológico nos sintomas centrais do TEA. No entanto, estudos mostraram o uso de medicamentos psicotrópicos no tratamento de indivíduos com TEA associado à outras comorbidades. O objetivo desta revisão foi avaliar o efeito da intervenção farmacológica na redução dos principais sintomas relacionados ao transtorno do espectro autista. Foi realizada a busca por trabalhos anteriores nas plataformas PubMed e BVS, totalizando em 25 artigos, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Através dos estudos

analisados, foi observado que as drogas mais frequentemente associadas à redução dos sintomas foram as drogas antipsicóticas atípicas, risperidona e aripripazol, bumetanida, ocitocina e melatonina. Em conclusão, são necessários mais estudos, a fim de determinar as doses apropriadas para os agentes terapêuticos e além disto, os profissionais de saúde devem avaliar e oferecer o melhor tratamento possível.

PALAVRAS-CHAVE: Autismo; Tratamento farmacológico; Pediatria

PHARMACOLOGICAL INTERVENTION IN AUTISM SPECTRUM DISORDER: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental disorder characterized by deficits in social interaction and communication, with restricted and repetitive patterns of behavior. As for the treatment, there is no evidence of pharmacological treatment in the central symptoms of ASD. However, studies have shown the use of psychotropic medications in the treatment of individuals with ASD associated with other comorbidities. The objective of this review was to evaluate

the effect of pharmacological intervention in reducing the main symptoms related to autism spectrum disorder. A search was carried out for previous works on the PubMed and VHL platforms, totaling 25 articles, after applying the inclusion and exclusion criteria. Through the analyzed studies, it was observed that the drugs most frequently associated with the reduction of symptoms were the atypical antipsychotic drugs, risperidone and aripipazole, bumetanide, oxytocin and melatonin. In conclusion, more studies are needed in order to determine the appropriate doses for therapeutic agents and, in addition, health professionals must evaluate and offer the best possible treatment.

KEYWORDS: Autistic disorder; Drug therapy; Pediatrics

INTRODUÇÃO

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5º edição (DSM-5), o transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento que se inicia na infância. O diagnóstico é essencialmente clínico e é caracterizado por déficit de interação e comunicação social, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento (Genovese *et al.*, 2020; McCracken *et al.*, 2002). Atualmente, a prevalência de TEA nos Estados Unidos é de 1 a cada 54 crianças, sendo maior em meninos do que em meninas (4:1) (Maenner, 2020). No Brasil, em 2010, estimou-se que há aproximadamente uma prevalência de 500.000 indivíduos com autismo (Gomes *et al.*, 2015).

A Academia Americana de Pediatria recomenda triagem diagnóstica aos 18 meses de idade, com o objetivo de detectar sinais precoces de autismo. As escalas mais utilizadas na realização da triagem são Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) e Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) (Genovese *et al.*, 2020; Saraiva *et al.*, 2018).

No TEA existe uma alta prevalência de comorbidades, tais como, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtornos de ansiedade e transtornos de humor, como a depressão e mania (Murray *et al.*, 2013). Existem também outros sintomas frequentes como a irritabilidade, autoagressão e mudanças rápidas do humor. Além dessas comorbidades, os distúrbios do sono são recorrentes e graves, impactando negativamente no desenvolvimento infantil (Adwoa Hughes-Morley *et al.*, 2019).

Em relação ao tratamento do TEA, não há evidências de tratamento farmacológico para os sintomas centrais como a reciprocidade social e os comportamentos restritivos (Gomes *et al.*, 2015). Estudos mostraram o uso de medicamentos psicotrópicos, como drogas antipsicóticas, antiepilépticas e estimulantes para tratar pacientes com TEA associados a outras comorbidades (Alfageh *et al.*, 2019; Crutel *et al.*, 2021). Porém, as evidências são limitadas na prescrição desses medicamentos na população autista (DeFilippis; Wagner, 2016).

Desta forma, o objetivo dessa revisão de literatura é levantar, nos textos publicados, qual o efeito da intervenção farmacológica na redução dos principais sintomas relacionados ao transtorno do espectro autista.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura. As bases de dados utilizados foram a National Library of Medicine (PubMed) e Portal Regional da BVS (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “pharmacological”, “treatment” e “autism”, utilizando o operador booleano “and”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as etapas: eleição do tema; estabelecimento dos critérios de inclusão; estabelecimento dos critérios de exclusão; verificação das publicações encontradas nas bases de dados; análise dos estudos encontrados; exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados entre 2019 e 2023, estudos cujos tipos eram estudos observacionais, ensaios clínicos controlados ou ensaios clínicos controlados randomizados, e artigos de acesso livre (gratuitos). Foram excluídos artigos fora do tema, que não haviam embasamento teórico ao objeto de estudo e artigos que não abordavam o tratamento farmacológico relacionado ao TEA.

RESULTADOS

A busca resultou no total de 3440 trabalhos, sendo 2778 estudos na base de dados do PubMed e 662 do BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 16 artigos do PubMed e 12 artigos da base de dados BVS, sendo 3 artigos retirados por encontrarem-se duplicados nas plataformas citadas, resultando no total de 25 artigos, conforme apresentado na figura 1.

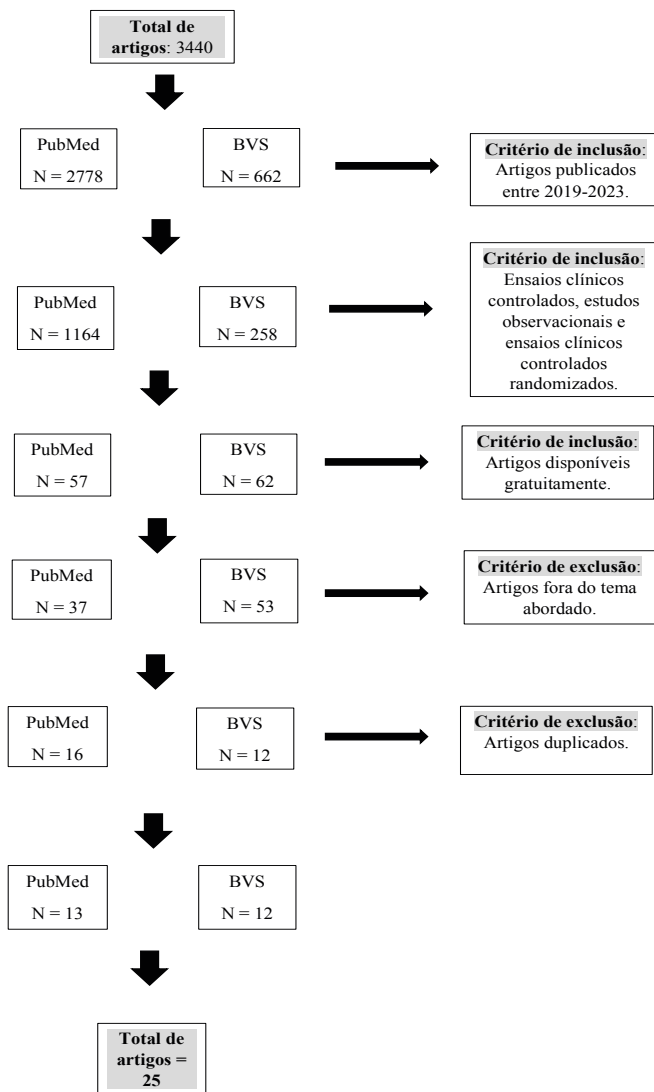


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos eleitos nas bases de dados PubMed e BVS.

Fonte: Autora (2023)

Dos 25 artigos selecionados, 17 são do tipo ensaio clínico controlado randomizado, 6 são estudos observacionais e 2 são do tipo ensaio clínico controlado, conforme a tabela 1. Dos artigos selecionados, 21 estudos mostraram que os sintomas sociais, cognitivos, e os comportamentos específicos foram reduzidos com o uso de medicamentos. Destes estudos, os principais fármacos envolvidos na redução dos sintomas foram drogas antipsicóticas como risperidona e aripripazol, bumetanida, ocitocina e melatonina. Outros fármacos e substâncias como citalopram, canabidiol, beta-bloqueadores, vitamina D, ômega-3, arbaclofeno, sulforafano, tianeptina, e metilfenidato foram citadas apenas em um estudo cada uma. Dois estudos mostraram-se inconclusivos na redução dos sintomas após o uso de ocitocina.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Principais conclusões
M. Hacoheh, et al.	2022	Estudo observacional (n=110)	O uso de cannabis rico em canabidiol apresentou melhoria nas habilidades de comunicações sociais, principalmente nos pacientes de maior gravidade de sintomas.
Jiao Le, et al.	2022	Ensaio clínico controlado randomizado (n= 41)	O tratamento com ocitocina intranasal de 6 semanas seguida por um período de interação social melhorou os sintomas sociais em crianças pequenas.
A. Korisky, A. Goldstein & I. Gordon	2022	Ensaio clínico controlado randomizado (n=47)	O uso de ocitocina pode melhorar o processamento precoce de estímulos sociais e não sociais, em combinação com tratamentos comportamentais.
A. Korisky, A. Goldstein & I. Gordon	2022	Ensaio clínico controlado randomizado (n=24)	O efeito da ocitocina aumentou a conectividade cerebral para estímulos sociais e não sociais.
A. J. Guastella, et al.	2022	Ensaio clínico controlado randomizado (n=87)	Não houve benefício geral do tratamento com ocitocina para crianças com autismo.
Q. Zhuang, et al.	2022	Ensaio clínico controlado randomizado (n=80)	A ocitocina oral e intranasal produziram efeitos semelhantes na redução do desempenho para estímulos sociais.
M. H. Hernandez, et al.	2022	Estudo observacional (n=140)	Variantes genéticas em CES1 podem influenciar a presença de efeitos colaterais no tratamento de metilfenidato, como sonolência, irritabilidade e agressividade.
H. A. Alsayouf, H. Talo & M. L. Biddappa	2022	Ensaio clínico controlado (n=82)	96% dos pacientes tratados com risperidona ou aripiprazol mostraram melhora acentuada em seus principais sinais e sintomas de TEA, principalmente na aprendizagem e desenvolvimento cognitivo.
S. Kompella, et al.	2022	Estudo observacional (n=2375)	O aripiprazol oral e a risperidona oral foram igualmente eficazes na redução da taxa de readmissão por irritabilidade.
A. W. Zimmerman, et al.	2021	Ensaio clínico controlado randomizado (n=57)	O sulforafano não mostrou efeito significativo nos resultados clínicos.
E. L. Juarez-Martinez, et al.	2021	Ensaio clínico controlado randomizado (n=88)	As alterações na atividade cerebral após bumetanida mostrou aumento da potência absoluta e relativa, correlacionando-se à melhora do comportamento repetitivo.
C. M. Pretzsch, et al.	2021	Ensaio clínico controlado randomizado (n=28)	A canabidivarina reduziu a hiperconectividade em regiões comumente associadas a sintomas típicos do TEA.
R. H. Wichers, et al.	2021	Ensaio clínico controlado (n=38)	A tianeptina pode mudar os déficits de ativação cerebral associados a comportamentos restritos, estereotipados e repetitivos
M. Parellada, et al.	2021	Ensaio clínico controlado randomizado (n=130)	O arbaclofeno pode aliviar a ansiedade social e hiperexcitação emocional

V. Crutel, et al.	2021	Ensaio clínico controlado randomizado (n=170)	A bumetanida oral pode melhorar a reciprocidade social e limitar comportamentos repetitivos e rígidos no TEA.
John P. Hegarty II, et al.	2020	Ensaio clínico controlado randomizado (n=26)	Os beta-bloqueadores mostraram aumento cognitivo ainda maior nos participantes com TEA.
Momtazmanesh, Amirimoghaddam-Yazdi, Moghaddam, Mohammadi, & Akhondzadeh	2020	Ensaio clínico controlado randomizado (n=60)	A atuação do sulforafano, em conjunto da risperidona, acarretou em melhora nos sintomas de irritabilidade e hiperatividade em crianças com TEA.
B. H. Alfageh, et al.	2020	Estudo observacional (n=20194)	Medicações psicotrópicas foram prescritas para 33,4% dos indivíduos com TEA, sendo os principais: metilfenidato, risperidona e melatonina para desatenção, sintomas comportamentais e distúrbios do sono, respectivamente.
H. A. Alsayouf, et al.	2020	Estudo observacional (n=18)	Risperidona e aripiprazol reduziram os sintomas centrais (prejuízo na interação e comunicação social, além da presença de comportamentos restritivos e repetitivos) em 56% dos pacientes.
M. Spanos, et al.	2020	Ensaio clínico controlado randomizado (n=290)	A ocitocina intranasal mostrou-se inconclusiva nos comportamentos sociais recíprocos.
H. Mazahery, et al.	2019	Ensaio clínico controlado randomizado (n=111)	Vitamina D mostrou melhora da irritabilidade e hiperatividade, enquanto Ômega-3 mostrou melhora na irritabilidade em crianças com TEA.
C. M. Schroder, et al.	2019	Ensaio clínico controlado randomizado (n=125)	A melatonina mostrou melhoria no comportamento de externalização (hiperatividade, desatenção e conduta), além de melhora no sono ininterrupto.
J. A. Kruppa, et al.	2019	Ensaio clínico controlado randomizado (n=39)	A ocitocina intranasal pode aprimorar a resposta a estímulos sociais.
R. H. Wichers, et al.	2019	Ensaio clínico controlado randomizado (n=19)	Citalopram pode modular a ativação cerebral anormal, traduzindo em melhora dos sintomas de atenção e depressão.
L. Fusar-Poli, et al.	2019	Estudo observacional (n=195)	Os antipsicóticos são os mais utilizados para sintomas comportamentais (agressividade e agitação).

Tabela 1. Identificação dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Fonte: Autora (2023)

Quanto aos sintomas, houve redução dos sintomas sociais em 9 estudos, redução dos sintomas cognitivos em 3 estudos, e 10 estudos mostrando redução de comportamentos particulares como irritabilidade, ansiedade, agressividade, agitação, comportamento repetitivo e estereotipado e os distúrbios do sono (tabela 1).

DISCUSSÃO

As drogas antipsicóticas atípicas, risperidona e aripiprazol, são atualmente aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento farmacológico da irritabilidade na população pediátrica autista (DeFilippis; Wagner, 2016). Seu mecanismo de ação se baseia no bloqueio de receptores pós-sinápticos serotoninérgicos e dopaminérgicos (McCracken *et al.*, 2002). Com o bloqueio desses receptores, há a diminuição da serotonina e dopamina, respectivamente, e assim, induz a diminuição da irritabilidade e sintomas de agressividade, uma vez que, a desregulação da serotonina está associada aos sintomas de ansiedade, agressividade e irritabilidade no TEA (Aishworiya *et al.*; Maniram *et al.*, 2022), corroborando com os resultados observados neste estudo.

O desbalanço entre a atividade neuronal excitatória e inibitória está associado ao déficit de comunicação, linguagem e percepção sensorial (Crutel *et al.*, 2021). No transtorno do espectro autista, o efeito do neurotransmissor inibitório ácido γ -aminobutírico (GABA) é alterado devido ao aumento dos níveis de cloreto intracelular (Moreira; Aragão, 2022). A bumetanida, por sua vez, é um diurético de alça que atua inibindo os co-transportadores de sódio, cloreto e potássio (Lemonnier; Ben-Ari, 2010). Com o uso da bumetanida, observou-se o aumento da sinalização inibitória do GABA através da normalização dos níveis de cloreto, reduzindo os sintomas clínicos de hiperatividade, além de melhorar a reciprocidade social e limitar comportamentos repetitivos e rígidos (Crutel *et al.*, 2021).

A ocitocina, é um neuropeptídeo produzido nos núcleos hipotalâmicos, que possui um papel importante na modulação do comportamento e na comunicação social (Korisky *et al.*, 2022; Yatawara, 2015). A modulação ocorre nas regiões medial e frontal do córtex, regiões essas que se encontram hipoativas na população autista. Os estudos mostram maior ativação neural após a administração da ocitocina (Le *et al.*; Zhuang *et al.*, 2022). No entanto, outros estudos não encontraram evidências estatisticamente relevantes, observando que não houve correlação da administração da ocitocina com a melhora do comportamento social ou não encontraram diferenças comportamentais significativas (Guastella *et al.*, 2023; Korisky *et al.*, 2022; Spanos *et al.*, 2020). Há ainda, incerteza quanto à absorção e duração dos efeitos da ocitocina devido às diferenças em preparações específicas de ocitocina (Sikich *et al.*, 2021).

A melatonina, por sua vez, regula o ritmo circadiano de sono e vigília. Nas crianças com distúrbios de neurodesenvolvimento, há uma liberação anormal de melatonina, resultando em baixos níveis, além da alteração na ritmicidade circadiana (Gringras *et al.*, 2017). Em relação à administração da melatonina, as formulações de liberação prolongada e imediata mostraram-se eficazes em melhorar a indução e a manutenção do sono (Schroder *et al.*, 2019). Os autores observaram o efeito benéfico da melatonina ao induzir melhora no padrão do sono (Alfageh *et al.*, 2019; Rzepka-Migut *et al.*, 2020; Schroder *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

O transtorno do espectro autista é um transtorno com múltiplos sintomas que impactam no desenvolvimento infantil e na qualidade de vida. Os agentes terapêuticos incluídos nesta revisão exibiram resultados positivos e foram eficazes em comparação com o placebo. No entanto, necessita-se de mais estudos com o objetivo de determinar as doses apropriadas para cada medicamento com base na gravidade do transtorno. Por fim, os profissionais de saúde possuem um papel importante na avaliação desses pacientes, oferecendo o melhor tratamento possível.

REFERÊNCIAS

ADWOA HUGHES-MORLEY et al. **Oral melatonin for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: systematic review and meta-analyses.** *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 61, n. 8, p. 880–890, 1 ago. 2019.

AISHWORIYA, R. et al. **An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder.** *Neurotherapeutics*, v. 19, n. 1, 14 jan. 2022.

ALFAGEH, B. H. et al. **Psychotropic Medication Prescribing for Neuropsychiatric Comorbidities in Individuals Diagnosed with Autism Spectrum Disorder (ASD) in the UK.** *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 13 nov. 2019.

CRUTEL, V. et al. **Bumetanide Oral Liquid Formulation for the Treatment of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Design of Two Phase III Studies (SIGN Trials).** *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 5 nov. 2020.

DEFILIPPIS, M.; WAGNER, K. D. **Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents.** *Psychopharmacology bulletin*, v. 46, n. 2, p. 18–41, 15 ago. 2016.

GENOVESE, A.; BUTLER, M. G. **Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD).** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 13, p. 4726, 1 jan. 2020.

GOMES, P. T. M. et al. **Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies.** *Jornal de Pediatria*, v. 91, n. 2, p. 111–121, mar. 2015.

GRINGRAS, P. et al. **Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder.** *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, v. 56, n. 11, p. 948-957.e4, nov. 2017.

GUASTELLA, A. J. et al. **The effect of oxytocin nasal spray on social interaction in young children with autism: a randomized clinical trial.** *Molecular Psychiatry*, v. 28, n. 2, p. 834–842, 1 fev. 2023.

KORISKY, A.; GOLDSTEIN, A.; GORDON, I. **The dual neural effects of oxytocin in autistic youth: results from a randomized trial.** *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 16304, 29 set. 2022.

LE, J. et al. **Infrequent Intranasal Oxytocin Followed by Positive Social Interaction Improves Symptoms in Autistic Children: A Pilot Randomized Clinical Trial.** *Psychotherapy and Psychosomatics*, v. 91, n. 5, p. 335–347, 2022.

- LEMONNIER, E.; BEN-ARI, Y. **The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects.** *Acta Paediatrica*, v. 99, n. 12, p. 1885–1888, 1 jul. 2010.
- MAENNER, M. J. **Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016.** *MMWR. Surveillance Summaries*, v. 69, n. 4, 27 mar. 2020.
- MANIRAM, J. et al. **Pharmacological Management of Core Symptoms and Comorbidities of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review.** *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. Volume 18, p. 1629–1644, ago. 2022.
- MCCRACKEN, J. T. et al. **Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems.** *New England Journal of Medicine*, v. 347, n. 5, p. 314–321, ago. 2002.
- MOREIRA, L. DA S.; ARAGÃO, G. F. **BUMETANIDE IN AUTISM SPECTRUM DISORDER.** *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 26, n. 3, 29 set. 2022.
- MURRAY, M. L. et al. **Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care.** *Psychopharmacology*, v. 231, n. 6, p. 1011–1021, 17 maio 2013.
- RZEPKA-MIGUT, B.; PAPROCKA, J. **Efficacy and Safety of Melatonin Treatment in Children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder—A Review of the Literature.** *Brain Sciences*, v. 10, n. 4, p. 219, 7 abr. 2020.
- SARAIVA, S. et al. **Transtorno do espectro autista Resumo Endereço para correspondência.** *Residência Pediátrica*, v. 8, n. 1, p. 72–78, 2018.
- SCHRODER, C. M. et al. **Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver’s Quality of Life.** *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 49, n. 8, p. 3218–3230, 11 maio 2019.
- SIKICH, L. et al. **Intranasal Oxytocin in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder.** *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 16, p. 1462–1473, 14 out. 2021.
- SPANOS, M. et al. **Rationale, design, and methods of the Autism Centers of Excellence (ACE) network Study of Oxytocin in Autism to improve Reciprocal Social Behaviors (SOARS-B).** *Contemporary Clinical Trials*, v. 98, p. 106103, 1 nov. 2020.
- YATAWARA, C. J. et al. **The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial.** *Molecular Psychiatry*, v. 21, n. 9, p. 1225–1231, 27 out. 2015.
- ZHUANG, Q. et al. **Oral Administration of Oxytocin, Like Intranasal Administration, Decreases Top-Down Social Attention.** *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 25, n. 11, p. 912–923, 17 nov. 2022.