

Abordagem psicofarmacológica no transtorno do espectro autista: uma revisão narrativa

SEBASTIÃO GONÇALVES DE BARROS NETO

Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM), São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: sebastiaoobarros@outlook.com

DECIO BRUNONI

Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM), São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: debruno46@gmail.com

ROBERTA MONTERAZZO CYSNEIROS

Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM), São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: roberta.cysneiros@mackenzie.br

Resumo

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é descrito como um distúrbio do neurodesenvolvimento, caracterizado por um repertório de *deficits* sociais, comunicativos e comportamentais, incluindo interesses restritos, comportamentos repetitivos e estereotipados. Os sintomas e as comorbidades associados ao TEA variam em graus de severidade e se estendem desde a tenra infância até a velhice, ocasionando prejuízos no desenvolvimento e no funcionamento cotidiano do indivíduo. A abordagem terapêutica dessa desordem inclui intervenções educacionais, psicossociais e farmacológicas. No Brasil, apenas a risperidona e a periciazina possuem indicação em bula e recomendação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para sintomas-alvo no autismo, entretanto diferentes fármacos têm sido utilizados comumente na prática clínica, com o intuito de manter sob controle a agressividade, a agitação, a impulsividade, entre outros sintomas. Portanto, este estudo objetiva revisar a abordagem psicofarmacológica em indivíduos com Transtorno do Espectro Autista. A metodologia utilizada foi a revisão narrativa da literatura, realizada por meio de buscas na base de dados eletrônica (Medline/PubMed). Até agora, não existem medicamentos específicos para o TEA, contudo é impressionante a diversidade de fármacos que eventualmente têm sido utilizados de modo *off label* para atingir determinados sintomas-alvo discriminados. Nesse sentido, vê-se a evidente necessidade

Recebido em: 29.5.2019

Aprovado em: 29.8.2019

de pesquisas voltadas para o manejo farmacológico de situações específicas do TEA.

Palavras-chave

Transtorno autístico. Psicotrópicos. Psicofarmacologia. Farmacoterapia. Assistência farmacêutica.

INTRODUÇÃO

O TEA é classificado e descrito pela quinta edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM-5) como um quadro clínico caracterizado por prejuízos persistentes na área social comunicativa e comportamental, com padrões de comportamentos, interesses e atividades restritos, repetitivos e estereotipados a estímulos sensoriais, podendo apresentar o quadro muito antes dos três anos de vida (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; NEWSCHAFFER *et al.*, 2007).

No presente, o diagnóstico ainda é essencialmente clínico (MAYES *et al.*, 2014), sendo oportuna a aplicação de instrumentos de rastreamento e diagnóstico – *e.g.* ASQ, ABC, M-CHAT, ADI-R e ADOS (LORD *et al.*, 2000; RUTTER *et al.*, 2003; MARTELETO; PEDROMÔNICO, 2005; LOSAPIO; PONDÉ, 2008; SATO, 2008). Convém que se dê o mais breve possível (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013), porque acredita-se que o prognóstico possa ser modificado por meio da intervenção precoce (LAMPREIA, 2007).

É importante asseverar que o protocolo de investigação deverá incluir, para além do exame direto, a avaliação neuropsicológica e de linguagem por equipe multidisciplinar composta por médicos (neurologistas, psiquiatras, pediatras e geneticistas), psicólogos, nutricionistas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais e outros profissionais quando se fizer necessário (SCHWARTZMAN, 2018), porque cada profissional, dentro de sua área de especialidade, contribuirá sobremaneira nesse processo, pois é uma prática que demanda a integração de múltiplos olhares, saberes, forças e ações, para o alcance de uma abordagem integral e não unidimensional (BARROS NETO, 2017) da díade de alterações do TEA (MAYES *et al.*, 2014).

O diagnóstico consiste na observação de uma díade de comportamentos atípicos, incluindo: 1) a ocorrência de prejuízos na comunicação (verbal e não verbal) e interação social; 2) padrões de comportamentos repetitivos e/ou

estereotipados, e interesses restritos. Portanto, a apresentação de um conjunto de condições complexas, difusas e multifatoriais do neurodesenvolvimento representa uma característica própria do TEA. Incluem-se também as comorbidades concomitantes: 1) psiquiátricas e cognitivas: ansiedade, depressão, transtorno de *deficit* de atenção e deficiência intelectual; 2) médicas: convulsões, distúrbios do sono, desregulação – anormalidades gastrointestinais, mitocondriais e do sistema imunológico, distúrbios do sono e epilepsia (EISSA *et al.*, 2018; MASI *et al.*, 2017; RIESGO; GOTTFRIED; BECKER, 2013).

Desde o quarto vintênio do século XX, a prevalência do TEA na população tem aumentado. Essa conjuntura repercute em maiores dispêndios econômicos e sociais. Estudos estimam que, no momento atual, a prevalência na população norte-americana situa-se em 1 para cada 68 crianças aos 8 anos de idade, para mais, e a prevalência é maior 4,5 vezes entre aqueles do sexo masculino (CHRISTENSEN *et al.*, 2016). Embora não tenhamos uma estimativa nacional que, entre outras coisas, evidencie a demanda e as particularidades da população com TEA no Brasil, devemos considerar como avanço significativo a instituição da Lei nº 12.764 em 2012, que estabeleceu a Política Nacional de Proteção aos Direitos da Pessoa com TEA. Sobreleva notar, em especial, os termos do Art. 2º, inciso III e alínea “d” da referida Lei, em que se assegura à pessoa com TEA o acesso aos medicamentos (BRASIL, 2012a).

As intervenções farmacológicas no autismo são desafiadoras devido à heterogeneidade etiológica e clínica. Esforços têm sido empreendidos na busca por evidências científicas quanto à eficácia, segurança, efetividade e ao custo-efetividade para diferentes fármacos comumente usados (incluindo os *off label*) em intervenções farmacológicas no TEA, visando à sua incorporação ao registro e à adoção em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (EISSA *et al.*, 2018; MASI *et al.*, 2017). No entanto, ainda não há um tratamento eficaz (RIESGO; GOTTFRIED; BECKER, 2013) e as opções terapêuticas continuam limitadas. Nos EUA, apenas a risperidona e o aripiprazol possuem aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) (MASI *et al.*, 2017). No tocante ao contexto brasileiro, apenas a risperidona e a periciazina são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o controle dos sintomas associados ao TEA (BRASIL, 2012b; BRASIL, 2014).

Por conseguinte, estudos demonstram que as intervenções medicamentosas são comumente introduzidas como terapia adjuvante no TEA em cerca de 45-75% dos casos analisados, até mesmo entre crianças de 0 a 2 anos. Ademais, é frequente o uso concomitante de três medicações. As classes de medi-

camentos mais prescritos, em ordem de frequência, são antipsicóticos, seguidos pelos antidepressivos, anticonvulsivantes e estimulantes (ARIMA, 2009; BRENTANI *et al.*, 2013; MANDELL *et al.*, 2008). Entretanto, com fundamentos em amplas revisões, sabe-se que a farmacoterapia não trata propriamente o TEA, mas apenas contribui para o alcance de melhora nas características centrais – determinados comportamentos (sintomas-alvo), tais como hiperatividade, agressividade, crises epiléticas, insônia, comportamento opositor desafiante, autolesivo e estereotipado, entre outros (BRENTANI *et al.*, 2013; EISSA *et al.*, 2018; MANDELL *et al.*, 2008; MASI *et al.*, 2017), qualificando o convívio social desses indivíduos, tais como o familiar, o escolar etc.

Embora os medicamentos sejam a tecnologia sanitária mais utilizada no processo de cuidado, especificamente no que se refere à população com TEA, as intervenções farmacológicas não devem ser de uso universal, reservando-se apenas para situações particulares, pois o tratamento de primeira escolha ainda são as intervenções comportamentais psicoterápicas, psicossociais e educacionais, em razão das evidências de obtenção de melhores resultados na aquisição da linguagem, das habilidades sociais e comunicativas e na diminuição de comportamentos desviantes quando iniciada precocemente. Portanto, o uso de medicamentos no TEA se dá como terapia adjuvante, no que se refere às intervenções no âmbito da psicologia comportamental, fonoterapia e terapia ocupacional (MANDELL *et al.*, 2008; MASI *et al.*, 2017; REICHOW, 2012).

A inexistência de um tratamento eficaz para o tratamento do autismo, capaz de reverter o quadro, somada à ausência de clareza das diretrizes de manejo do TEA, ao uso concomitante e à carência de intervenções farmacológicas baseadas em evidências além da risperidona e da periciazina, tem tornado comum a prática de prescrição fora dos limites estabelecidos pela bula pelas autoridades regulatórias. Trata-se do *off label*, que coopera para elevação do risco de ocorrência de efeitos adversos (EISSA *et al.*, 2018; VOHRA *et al.*, 2016), bem como para um maior dispêndio financeiro por parte dos sistemas de saúde (VOHRA; MADHAVAN; SAMBAMOORTHY, 2017).

Diferente de certos países desenvolvidos, não há no Brasil um sistema único que centralize e controle o fornecimento dos medicamentos. Nesse sentido, a informação adquirida por intermédio de estudos descritivos é oportuna para avaliar a conjuntura presente no acesso e no uso de medicamentos (BARROS, 2016). Entre outras coisas, os dados obtidos são subsídios essenciais para análise do grau de eficácia, eficiência, desempenho e proposta de eventuais correções nas políticas farmacêuticas em vigor no país, área que deman-

da e recebe muitos esforços e recursos para a consecução de seus objetivos, estabelecidos a partir da edição da Política Nacional de Medicamentos, em 1998 (BARROS, 2016; GUERRA JÚNIOR; ACURCIO, 2013). Sobre esse aspecto, sublinha-se que o Brasil se encontra entre os dez países com o maior consumo de medicamentos no mundo. Em suma, os fatores que influenciam essa utilização são a estrutura demográfica, o perfil de morbidade, as características do mercado farmacêutico e as políticas públicas farmacêuticas (BRASIL, 2016).

Ante o exposto, em aproximação ao objeto do estudo, é importante salientar que os medicamentos psicofármacos têm sido utilizados como a principal ferramenta terapêutica nas intervenções farmacológicas no autismo há muitos anos. No entanto, em razão de sua característica dual, no decurso do uso é comum a ocorrência de desvios, pois apresentam estreita janela terapêutica e regime posológico complexo, bem como diferentes doses-respostas que são intensificadas pela conjuntura. Portanto, podem ocasionar inúmeros insucessos, reações adversas (RAM) e riscos de interações (IM) que comprometem a segurança do tratamento (EISSA *et al.*, 2018, VOHRA *et al.*, 2016). É objetivo deste estudo revisar de modo narrativo a literatura que versa sobre a intervenção psicofarmacológica no TEA.

MÉTODO

O presente estudo constitui uma revisão narrativa da literatura sobre a abordagem psicofarmacológica no Transtorno do Espectro Autista (TEA). Por isso, dados de fontes secundárias foram obtidos por meio de levantamento bibliográfico entre março e abril de 2019.

Como critério de inclusão, fez-se seleção de artigos publicados entre 1990 e 2019, no idioma inglês, *clinical trial* e *review*. Os descritores em inglês utilizados para o cruzamento foram: “*autism spectrum disorder*”, “*pharmacological intervention*”, “*psychopharmacological intervention*” e “*pharmacotherapy*”. A base de dados eletrônica utilizada para a pesquisa foi a PubMed/Medline, bem como livros publicados por pesquisadores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 248 artigos foi encontrado para a pesquisa e, após leitura do título e do resumo, sob a égide dos critérios de inclusão, foram excluídos 195 artigos, dos quais 53 foram lidos na íntegra e excluídos os artigos duplicados, bem como aqueles cujo conteúdo não atendia aos critérios estabelecidos, por-

tanto, um total de 37 foi utilizado e compõe este estudo. As seções seguintes apresentam, de modo discursivo, os achados desta revisão, pormenorizando as principais classes de medicamentos utilizados.

A ABORDAGEM PSICOFARMACOLÓGICA NO TEA

O uso *off label* de medicamentos, tanto nos TEA quanto em outros grupos de pacientes, consiste na utilização de produtos farmacêuticos cuja indicação, forma de administração e posologia ainda carecem de aprovação das autoridades regulatórias (SILVEIRA *et al.*, 2013). Nesse contexto, destacamos que, no caso brasileiro, somente a risperidona e a periciazina são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o controle dos sintomas associados ao TEA (BRASIL, 2012b; BRASIL, 2014).

No entanto, conforme ampla revisão publicada por Eissa *et al.* (2018), na prática clínica diferentes classes de medicamentos têm sido empregadas em intervenções farmacoterapêuticas na tentativa de estabelecer o pleno controle dos sintomas acessórios que compõem o quadro do TEA. Os fármacos em questão incluem os antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, clozapina) para hiperatividade, irritabilidade, agressividade ou comportamento autolesivo; inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (citalopram, fluoxetina, sertralina) para comportamentos repetitivos e ansiedade; antagonista opioide (naltrexona) e psicoestimulante (metilfenidato), ambos para hiperatividade (EISSA *et al.*, 2018), e para os distúrbios do sono, mediadores do sistema nervoso central (melatonina) (NASH; CARTER, 2016).

A variedade de fármacos utilizados na farmacoterapia do TEA ocorre porque há diversos alvos passíveis de intervenções farmacológicas no intuito de gerenciar o quadro clínico em questão (KUMAR *et al.*, 2012). Ademais, há inúmeras anormalidades neurobiológicas em parte considerável desses indivíduos, o que pode suscitar a hipótese de que exista uma possível relação entre essas alterações no sistema nervoso central e os distúrbios comportamentais que caracterizam a doença (SCHWARTZMAN, 2015). Tais alterações incluem perda da função neuronal e alterações comportamentais e sensoriais, acrescidas de hiperatividade, agressividade, agitação, flutuações do humor, padrões restritos e repetitivos de comportamentos e *deficits* sociais. Portanto, a plasticidade do tecido cerebral, as células que compõem o sistema nervoso central (SNC) e a produção desequilibrada de determinados neurotransmissores, os fatores ambientais, as comorbidades associadas, como disfunção mitocondrial,

os problemas imunológicos, o estresse oxidativo e a neuroinflamação crônica compõem as condições multifatoriais que estão envolvidas no progresso dos indivíduos com TEA, bem como em sua etiopatogênese (KUMAR *et al.*, 2012).

Por todo o exposto, dada a complexidade da manifestação dos sintomas que compõem o quadro clínico do TEA e a inexistência de medicamentos específicos para os TEA, compreende-se o surpreendente número de fármacos adotados para alcançar alguns desses sintomas. Isso posto, nesta seção descreveremos os principais fármacos reservados para o manejo de situações específicas do TEA.

Tabela 1 Principais grupos terapêuticos, fármacos e suas respectivas indicações no TEA

Grupo terapêutico	Fármaco	Indicações
Antipsicóticos atípicos	Clozapina	Hiperatividade, agressividade e movimentos repetitivos.
	Risperidona	Ansiedade, irritabilidade, agressividade, comportamento repetitivo e depressão.
	Aripiprazol	Irritabilidade, estereotipia e hiperatividade.
Antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)	Fluoxetina	Comportamentos ritualísticos, estereotipados e repetitivos.
	Fluvoxamina	Comportamentos compulsivos, repetitivos e agressividade.
	Sertralina	Comportamentos repetitivos e disruptivos.
	Paroxetina	Agressividade.
	Escitalopram	Estereotipia, hiperatividade, irritabilidade e fala inadequada.
Antidepressivos Tricíclicos (ADTs)	Citalopram	Comportamentos ritualísticos, estereotipados e repetitivos.
	Nortriptilina	Hiperatividade, agressividade e comportamentos ritualísticos.
	Clomipramina	Hiperatividade, agressividade e comportamentos ritualísticos.
	Imipramina	Hiperatividade e fala inadequada.

(continua)

Tabela 1 Principais grupos terapêuticos, fármacos e suas respectivas indicações no TEA (continuação)

Grupo terapêutico	Fármaco	Indicações
Antidepressivos Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)	Venlafaxina	<i>Deficits</i> sociais, hiperatividade, problemas de comunicação e comportamentos e interesses restritos.
	Valproato	Instabilidade afetiva, linguagem repetitiva e agressividade.
Antiepiléticos/ anticonvulsivantes	Lamotrigina	Irritabilidade, agressividade, comportamento repetitivo.
	Levetiracetam	Impulsividade, hiperatividade, labilidade emocional e agressividade.
Antagonistas do receptor de glutamato	Amantadina	Hiperativo e <i>deficits</i> na linguagem.
	Memantina	Irritabilidade, memória, hiperatividade, linguagem e comportamento social inadequado.
Inibidores da colinesterase	Donepezila	Hiperatividade e irritabilidade.
	Rivastigmina	<i>Deficits</i> nos comportamentos globais.
	Galantamina	Hiperatividade, irritabilidade, desatenção, inadequação da fala e retraimento social.
Estimulante	Metilfenidato	Hiperatividade, impulsividade e <i>deficit</i> de atenção.
Agonistas de receptores α_2 - adrenérgicos	Clonidina	Hiperatividade, agressividade, flutuação de humor e distúrbios do sono.
	Guanfacina	Inatenção, hiperatividade e insônia.
Antagonistas dos opioides	Naltrexona	Comportamentos autolesivos, hiperatividade, irritabilidade e insociabilidade.
Mediadores do SNC	Melatonina	Distúrbios do sono.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Antipsicóticos atípicos

Os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração (e.g. clozapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, entre outros) foram desenvolvidos mais recen-

temente e recebem o termo “atípico” em referência à composição e ao perfil farmacológico diferente dos compostos de primeira geração – típicos, convencionais –, possuindo menor risco de incidência de efeitos extrapiramidais. Os agentes referidos detêm propriedades de antagonistas de receptores dopamínicos D_2 e serotoninínicos 5-HT_{2A} (RANG *et al.*, 2016).

A clozapina originalmente destina-se ao tratamento de pacientes esquizofrênicos que não obtiveram resposta aos outros antipsicóticos comumente usados na terapêutica farmacológica da esquizofrenia (EISSA *et al.*, 2018; RANG *et al.*, 2016). No TEA, é adotada para a redução de hiperatividade, agressividade e movimentos repetitivos (CHEN, 2001), mas o seu uso clínico é limitado por elevar o risco de agranulocitose, efeito adverso que exige contagens sanguíneas regulares (CHEN, 2001; RANG *et al.*, 2016).

A risperidona é amplamente aplicada no tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar e, mais recentemente, no TEA (EISSA *et al.*, 2018). Estudos têm demonstrado seu bom desempenho quando comparada ao placebo no tratamento de ansiedade, irritabilidade, agressividade, comportamento repetitivo e depressão (MCDUGLE *et al.*, 1998; MCCRACKEN *et al.*, 2002). No entanto, seu uso pode ocasionar ganho de peso, hipotensão, tonturas e sonolência (RANG *et al.*, 2016).

O aripiprazol é indicado para o tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar do Tipo I. Por possuir um perfil incomum de agonista parcial D_2 e de 5HT_{1A}, o seu uso dificilmente resulta em efeitos adversos, como o ganho de peso (RANG *et al.*, 2016), uma das razões do recente, mas expressivo uso no TEA, pois trata os sintomas acessórios sem resultar nesse inconveniente muito comum no uso da risperidona no TEA (EISSA *et al.*, 2018).

Antidepressivos

Os antidepressivos utilizados no TEA (EISSA *et al.*, 2018) estão agrupados na categoria inibidores da captura de monoaminas, que, por sua vez, se divide em outras subcategorias, sendo elas: inibidores da recaptção de serotonina (ISRS) (*e.g.* fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, escitalopram e citalopram); antidepressivos tricíclicos (ADT₃) (*e.g.* nortriptilina, clomipramina e imipramina); inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN) (venlafaxina) (RANG *et al.*, 2016).

Entre os ISRSs, a fluoxetina, quando utilizada no TEA, pode resultar em melhora nos comportamentos ritualísticos, estereotipados e repetitivos, entre-

tanto efeitos adversos, como desinibição, agitação, hiperatividade e hipomania, também são mencionados na literatura (COOK JR *et al.*, 1992; DELONG; RITCH; BURCH, 2002; FATEMI *et al.*, 1998; HOLLANDER *et al.*, 2001). Com efeitos semelhantes aos da fluoxetina no TEA, a fluvoxamina é capaz de reduzir os comportamentos compulsivos e repetitivos, bem como a agressividade, porém efeitos adversos podem ocorrer, como hiperatividade, agressividade e desinibição (MARTIN *et al.*, 2003; MCDOUGLE *et al.*, 1996). De modo semelhante a esses dois fármacos mencionados, a sertralina, o escitalopram e a paroxetina no TEA têm demonstrado os mesmos benefícios potenciais e efeitos adversos (EISSA *et al.*, 2018).

No tocante aos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), a venlafaxina no TEA tem demonstrado resultados satisfatórios em *deficits* sociais, hiperatividade, problemas de comunicação e comportamentos e interesses restritos (EISSA *et al.*, 2018).

Quanto aos antidepressivos tricíclicos (ADT₃) no TEA, a utilização da nortriptilina e clomipramina tem sido descrita como benéfica em crianças com esse diagnóstico, uma vez que houve melhora no quadro de hiperatividade, agressividade e comportamentos ritualísticos, diferentemente do uso da imipramina, pois não há boa tolerância (EISSA *et al.*, 2018). Quanto aos efeitos adversos, em um estudo clínico conduzido por Sanchez *et al.* (1996), o uso da clomipramina resultou em sedação e piora de comportamentos agressivos, irritabilidade e hiperatividade.

Antiepiléticos

Os fármacos antiepiléticos, também chamados de anticonvulsivantes, são usados no tratamento da epilepsia e das alterações convulsivas não epileptiformes (RANG *et al.*, 2016). Em parte, por causa da incidência de convulsões em indivíduos autistas, esses fármacos têm sido incorporados na prática clínica (NIKOLOV; JONKER; SCAHILL, 2006).

O valproato atua por meio de vários mecanismos e ainda carece de mais estudos para esclarecimentos da importância de cada um (RANG *et al.*, 2016). Sua atuação na inibição da função dos canais de sódio, cálcio e na possível potencialização da ação do Gaba pode estar associada aos bons resultados nos sintomas acessórios do TEA, tais como melhora na instabilidade afetiva, linguagem repetitiva e agressividade (HOLLANDER *et al.*, 2001).

O fármaco lamotrigina foi desenvolvido recentemente e suas propriedades incluem inibição da função dos canais de sódio e possível inibição dos canais de cálcio (RANG *et al.*, 2016). Embora seja efetiva no tratamento de crianças diagnosticadas com epilepsia, estudos sobre o uso no TEA que compararam a diferença entre o fármaco ativo e o placebo não demonstraram diferenças em medidas nos sintomas acessórios (BELSITO *et al.*, 2001).

Por outro lado, o fármaco antiepilético levetiracetam, que a princípio, no intuito de melhorar a função cognitiva, foi desenvolvido como análogo do piracetam, cujas propriedades antiepiléticas em modelos animais foram descobertas por acidente (RANG *et al.*, 2016), demonstrou resultados surpreendentes na diminuição de impulsividade, hiperatividade, labilidade emocional e agressividade (RUGINO; SAMSOCK, 2002).

Antagonistas do receptor de glutamato

A memantina, antagonista fraco dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (atua inibindo de modo seletivo a ativação excessiva e patológica desse receptor), aprovada – licenciada para o tratamento da Doença de Alzheimer (DA) –, que originalmente foi apresentada como um fármaco antiviral e inibidor da excitotoxicidade (RANG *et al.*, 2016), também tem sido utilizada no TEA, após resultados de estudos com amostras cerebrais *post mortem* de indivíduos diagnosticados com TEA apresentarem níveis elevados de glutamato (CHEZ *et al.*, 2007; OWLEY *et al.*, 2006). Do mesmo modo, a amantadina, que também foi introduzida como fármaco antiviral no final da década de 1960, mas que atualmente é utilizada na DA em razão de suas ações benéficas (RANG *et al.*, 2016), também tem sido utilizada no tratamento farmacológico do TEA, decerto por sua ação antagonista nos receptores MNDA (CHEZ *et al.*, 2007; KING *et al.*, 2001; OWLEY *et al.*, 2006). Quanto aos achados dos estudos, em ensaios clínicos controlados a amantadina produziu melhora no comportamento hiperativo e na linguagem; já a memantina sucedeu em progressos terapêuticos em relação à irritabilidade, memória, hiperatividade, linguagem e ao comportamento social (OWLEY *et al.*, 2006; CHEZ *et al.*, 2007).

Inibidores da colinesterase

Acredita-se que os fármacos inibidores da acetilcolinesterase exerçam sua ação terapêutica por meio do aumento da concentração da acetilcolina (a acetilcolina é uma substância que está presente na junção entre células do

sistema nervoso e é responsável pela transmissão de mensagens entre as células desse sistema), quando há a inibição reversível de sua quebra ou inativação pela enzima acetilcolinesterase. Portanto, a melhora da função colinérgica contribui para a utilização desses fármacos no tratamento dos pacientes com DA (RANG *et al.*, 2016) e, mais recentemente, no TEA, uma vez que a disfunção da neurotransmissão colinérgica do cérebro também tem sido descrita no TEA. Por essa razão, a donepezila, a rivastigmina e a galantamina, compostos mais recentes dentre os inibidores da colinesterase, têm sido investigadas para utilização em indivíduos com tal diagnóstico (KUMAR *et al.*, 2012).

No tocante aos principais efeitos terapêuticos dos inibidores da acetilcolinesterase no TEA, a donepezila mostrou-se capaz de melhorar a hiperatividade e a irritabilidade em crianças diagnosticadas com TEA (HARDAN; HANDEN, 2002; HANDEN *et al.*, 2011). A rivastigmina sucedeu em melhora expressiva dos comportamentos globais, entretanto efeitos colaterais foram relatados, tais como diarreia, irritabilidade e hiperatividade (CHEZ *et al.*, 2004; EISSA *et al.*, 2018). Por fim, a galantamina acarretou melhoras substanciais na hiperatividade, irritabilidade, desatenção, inadequação da fala e no retraimento social (NICOLSON; CRAVEN-THUSS; SMITH, 2006; NIEDERHOFER; STAFFEN; MAIR, 2002). Ante o exposto, parece plausível sustentar a hipótese de que o aumento da neurotransmissão colinérgica no TEA pode ocasionar efeitos terapêuticos assertivos (EISSA *et al.*, 2018).

Estimulantes

O principal fármaco que possui um efeito predominantemente estimulante no sistema nervoso central e utilizado no manejo terapêutico do TEA é o metilfenidato, amplamente conhecido por ser indicado para tratar o Transtorno de Deficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) (EISSA *et al.*, 2018). O mecanismo de ação do metilfenidato (ritalina) consiste na inibição da captura de catecolaminas, inibindo os transportadores de norepinefrina – noradrenalina (NET), dopamina (DAT) e serotonina (5-HT, Sert) (em menor potência) e produzindo elevação profunda e sustentada desses neurotransmissores extracelulares (RANG *et al.*, 2016). Há numerosos estudos controlados que demonstram a capacidade do metilfenidato de atenuar diversos aspectos comportamentais do TEA, incluindo hiperatividade, impulsividade, *deficit* de atenção (HANDEN; JOHNSON; LUBETSKY, 2000; MARTINO *et al.*, 2004), mas o uso

também apresentou efeitos adversos, como insônia, agressividade e perda de peso (JAHROMI *et al.*, 2009; KIM *et al.*, 2017).

Agonistas de receptores α_2 - adrenérgicos

Os fármacos anti-hipertensivos de ação central clonidina e guanfacina agem na transmissão noradrenérgica no SNC ao inibirem, de modo seletivo, os receptores α_2 -adrenérgicos. O principal uso clínico desses agentes é na redução da pressão arterial, pois, ao inibirem a liberação de norepinefrina e, em parte, por uma ação central, causam a queda da pressão sanguínea (RANG *et al.*, 2016). No entanto, a administração desses fármacos no TEA revelou melhoras na hiperatividade, agressividade, irritabilidade e instabilidade do humor (EISSA *et al.*, 2018).

A clonidina, além de tratar a pressão arterial, também é utilizada na redução da frequência de crises de enxaqueca; como fármaco coadjuvante na retirada de drogas dependentes; na redução dos rubores da menopausa (RANG *et al.*, 2016). No TEA, resultados de ensaios clínicos demonstraram possível eficácia clínica e bom perfil de segurança (FANKHAUSER *et al.*, 1992; MING *et al.*, 2008). A guanfacina, fármaco com propriedades anti-hipertensivas, também indicado no tratamento do TDAH, apresentou, em estudos, resultados positivos, incluindo melhora de inatenção, hiperatividade e insônia, contudo também foram descritos alguns efeitos adversos, tais como fadiga, visão turva, alteração do humor e cefaleia (BOELLNER *et al.*, 2007).

Antagonistas dos opioides

A naltrexona é um fármaco antagonista opioide de longa duração, comumente empregado como adjuvante na prevenção de recaída em dependentes desintoxicados (no tratamento do alcoolismo e da dependência de opioides administrados exogenamente) (RANG *et al.*, 2016). Recentemente tem sido avaliada no TEA, em razão da possível existência de uma relação entre alterações do sistema opioide endógeno e o TEA, especificamente no papel conhecido dos opioides endógenos β -endorfina e encefalina na regulação do comportamento social. Os resultados desses estudos apontam que há melhorias significativas nos distúrbios comportamentais que caracterizam o TEA, quando induzidos por disfunção do sistema opioide, nomeadamente comportamentos autolesivos, hiperatividade, irritabilidade e insociabilidade (PANKSEPP; LENSING, 1991; EICHAAR *et al.*, 2006).

Mediadores do SNC

O principal fármaco de interesse dessa categoria no TEA é a melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) (NASH; CARTER, 2016; CIPOLLA-NETO; AMARAL, 2018). A melatonina é uma substância natural, sintetizada da 5-hidroxitriptamina, sobretudo na glândula pineal, de onde é liberada como hormônio circulante. Sua secreção é controlada pela intensidade da luz, portanto é natural que seja baixa durante o dia e alta à noite. Os impulsos luminosos sobre a retina, por meio do trato retino-hipotalâmico noradrenérgico que culmina no núcleo supraquiasmático (SNC) no hipotálamo, usualmente nomeado “relógio biológico”, produz o ritmo circadiano, controlando a glândula pineal mediante sua inervação simpática (RANG *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação desse composto se dá por ação agonista dos receptores MT₁ e MT₂ no cérebro, portanto possui propriedades antidepressivas, antioxidantes, neuroprotetoras na Doença de Alzheimer e Parkinson e ação indutora do sono. No contexto clínico, é principalmente utilizada para induzir o sono, por ser eficaz no tratamento da insônia, inclusive no autismo (RANG *et al.*, 2016).

Acredita-se que, no TEA, há mau funcionamento da glândula pineal, o que resulta em uma deficiência nos níveis de melatonina. Como a principal função da melatonina é o estabelecimento dos ritmos circadianos, a disfunção na sua síntese, ao resultar em níveis baixos de melatonina, ocasiona distúrbios do sono (SHOMRAT; NESHER, 2019). Desse modo, o uso terapêutico no TEA tem sido investigado em diferentes estudos, com o intuito de avaliar os efeitos da reposição farmacológica de melatonina na melhora da qualidade do sono (ROSSIGNOL; FRYE, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos analisados, vê-se a impressionante diversidade de fármacos que têm sido utilizados de modo *off label* no manejo farmacológico do TEA. Portanto, fica evidente a necessidade de pesquisas que possam contribuir para maiores evidências clínicas, bem como para a compreensão dos aspectos farmacoepidemiológicos na população com TEA, favorecendo a expansão, proposição e qualificação das políticas públicas de Medicamentos e Assistência Farmacêutica no tocante à integralidade no processo de manejo clínico.

Psychopharmacological approaches to autism spectrum disorder: a narrative review

Abstract

The Autism Spectrum Disorder (ASD) is described as a neurodevelopmental disorder, characterized by a range of social, communicative and behavioral deficits, including restricted, repetitive and stereotyped interests. Symptoms and comorbidities associated with ASD vary in degrees of severity and range from early years to old age, causing developmental impairment and disruption in the daily functions of the individual. Therapeutic approaches of this disorder include educational, psychosocial and pharmacological intervention. In Brazil, only risperidone and periciazine are indicated in the package leaflet and recommended by the National Sanitary Surveillance Agency for autistic symptoms; however, different drugs have been commonly used in clinical practice, aiming at keeping control of aggressiveness, agitation and impulsivity, among other symptoms. Therefore, this study aims at reviewing in psychopharmacological approaches for individuals with ASD. The methodology used was a narrative review of the literature, carried out through searches on electronic databases (Medline/Pubmed). So far, there are no drugs specific to ASD; nevertheless, the diversity of drugs that have been occasionally used off-label to reach certain specific target symptoms is impressive. Therefore, the need for research toward the pharmacological management of specific ASD situations is evident.

Keywords

Autistic disorder. Psychotropic drugs. Psychopharmacology. Pharmacotherapy. Pharmaceutical services.

Enfoque psicofarmacológico en el trastorno del espectro autista: una revisión narrativa

Resumen

El Trastorno del Espectro Autismo (TEA) se describe como un trastorno del neurodesarrollo, caracterizado por un repertorio de deficiencias sociales, comunicativas y comportamentales, incluyendo intereses restringidos, comportamientos repetitivos y estereotipados. Los síntomas y las comorbilidades asociados al TEA varían en grados de severidad y se extienden desde la tierna infancia hasta la vejez, ocasionando perjuicios en el desarrollo y en el funcionamiento cotidiano del individuo. El abordaje terapéutico de este

desorden incluye intervenciones educativas, psicosociales y farmacológicas. En Brasil, solo la risperidona y la periciazina están indicadas en el prospecto y recomendadas por la Agência Nacional de Vigilância Sanitária para los síntomas del autismo, sin embargo, diferentes fármacos han sido utilizados comúnmente en la práctica clínica, con el propósito de mantener bajo control la, agresividad, la agitación, la impulsividad, entre otros síntomas. Por lo tanto, este estudio objetiva revisar el abordaje psicofarmacológico en individuos con Trastorno del Espectro Autista. La metodología utilizada fue la revisión narrativa de la literatura, realizada por medio de búsquedas en la base de datos electrónica (Medline/Pubmed). Hasta ahora, no existen medicamentos específicos para el TEA, pero es impresionante la diversidad de fármacos que eventualmente se han utilizado de forma off-label para alcanzar determinados síntomas objetivo discriminados. En ese sentido, se ve la evidente necesidad de investigaciones dirigidas al manejo farmacológico de situaciones específicas del TEA.

Palabras clave

Trastorno autístico. Psicotrópicos. Psicofarmacología. Farmacoterapia. Servicios farmacéuticos.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistic manual of mental disorders*. 5. ed. rev. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing, 2013.

ARIMA, E. S. *Avaliação psicológica e intervenção farmacológica de crianças autistas em dois serviços públicos*. 2009. 47 f. Dissertação (Mestrado em Ciências do Comportamento) – Programa de Pós-Graduação em Ciências do Comportamento, Universidade de Brasília, Brasília, 2009.

BARROS, A. J. D. Inquéritos nacionais de saúde são importantes demais para depender dos humores da política. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 50, supl. 2, p. 1S-2S, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.201605000supl2ed>

BARROS NETO, S. G. de. *O cuidado farmacêutico no âmbito da atenção básica sob a ótica da integralidade*. 2017. 168 f. Dissertação (Mestrado em Políticas Públicas e Desenvolvimento Local) – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, 2017.

BELSITO, K. M. *et al.* Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 31, n. 2, p. 175-181, abr. 2001. DOI 10.1023/A:1010799115457. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11450816>. Acesso em: 25 abr. 2019.

BOELLNER, S. W. *et al.* Pharmacokinetics of a Guanfacine Extended Release formulation in children and adolescents with attention deficit–hyperactivity disorder. *Pharmacotherapy*, v. 27, n. 9, p. 1253-1262, set. 2007. DOI 10.1592/phco.27.9.1253. Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1592/phco.27.9.1253>. Acesso em: 25 abr. 2019.

BRASIL. *Lei nº 12.764, de 27 de dezembro de 2012*. Institui a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista; e altera o § 3º do art. 98 da Lei n. 8.112, de 11 de dezembro de 1990. Brasília, 2012a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/112764.htm. Acesso em: 22 abr. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Nota Técnica nº 179, de maio de 2012*. Periciazina. 2012b. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/17/Periciazina-atualizada-em-29-10-2013-.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2019.

BRASIL. Portaria nº 32, de 17 de setembro de 2014. Torna pública a decisão de ampliar o uso da risperidona para o controle da irritabilidade e agressividade que podem cursar com o Transtorno do Espectro do Autismo, de acordo com critérios a serem estabelecidos em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específicos no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Oficial da União*, Brasília, 18 set. 2014. Seção 1, p. 58.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Série Pnaum – Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil*. Caderno 1: componente populacional: introdução, método e instrumentos. Brasília, 2016.

BRENTANI, H. *et al.* Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 35, supl. 1, p. S62-S72, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2013-S104>

CHEN, N. C. *et al.* Clozapine in the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *The Journal of Clinic Psychiatry*, v. 62, n. 6, p. 479-480, jun. 2001. DOI 10.4088/JCP.v62n0612h. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11465533>. Acesso em: 25 abr. 2019.

CHEZ, M. G. *et al.* Treating autistic spectrum disorders in children: utility of the cholinesterase inhibitor rivastigmine tartrate. *Journal of Child Neurology*, v. 19, n. 3, p. 165-169, mar. 2004. DOI 10.1177/0883073807305858. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15119476>. Acesso em: 25 abr. 2019.

CHEZ, M. G. *et al.* Memantine as adjunctive therapy in children diagnosed with autistic spectrum disorders: an observation of initial clinical response and maintenance tolerability. *Journal of Child Neurology*, v. 22, n. 5, p. 574-579, maio 2007. DOI 10.1177/0883073807302611. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073807302611>. Acesso em: 25 abr. 2019.

CHRISTENSEN, D. *et al.* Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States. *MMWR Surveillance Summaries*, v. 65, n. 3, p. 1-23, abr. 2016. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6503a1>

CIPOLLA-NETO, J.; AMARAL, F. G. do. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine Reviews*, v. 39, n. 6, p. 990-1028, dez. 2018. DOI 10.1210/er.2018-00084. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article-abstract/39/6/990/5094958?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 25 abr. 2019.

COOK JR, E. H. *et al.* Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 31, n. 4, p. 739-745, 1992. DOI 10.1097/00004583-199207000-00024. Disponível em: [https://jaacap.org/article/S0890-8567\(09\)64093-4/pdf](https://jaacap.org/article/S0890-8567(09)64093-4/pdf). Acesso em: 25 abr. 2019.

DELONG, G. R.; RITCH, C. R.; BURCH, S. Fluoxetine response in children with autistic spectrum disorders: correlation with familial major affective disorder and intellectual achievement. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 44, n. 10, p. 652-659, 2002. DOI 10.1111/j.1469-8749.2002.tb00266.x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12418789>. Acesso em: 25 abr. 2019.

EICHAAR, G. M. *et al.* Pediatrics efficacy and safety of naltrexone use in pediatric patients with autistic disorder. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 40, n. 6, p. 1086-1095, jun. 2006. DOI 10.1345/aph.1G499. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1G499>. Acesso em: 25 abr. 2019.

EISSA, N. *et al.* Current enlightenment about etiology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder. *Frontiers and Neuroscience*, v. 12, p. 1-26, maio 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00304>

FANKHAUSER, M. P. *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *The Journal of Clin. Psychiatry*, v. 53, n. 3, p. 77-82, mar. 1992. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1548248>. Acesso em: 25 abr. 2019.

FATEMI, S. H. *et al.* Fluoxetine in treatment of adolescent patients with autism: a longitudinal open trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 28, n. 4, p. 303-307, 1998. DOI 10.1023/A:1026008602540. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9711486>. Acesso em: 25 abr. 2019.

GUERRA JÚNIOR, A. A.; ACURCIO, F. de A. Política de medicamentos e assistência farmacêutica. In: ACURCIO, F. de A. (org.). *Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacognosia*. Belo Horizonte: Coopmed, 2013. p. 9-12.

HANDEN, B. L. *et al.* Safety and efficacy of donepezil in children and adolescents with autism: neuropsychological measures. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, v. 21, n. 1, p. 43-50, fev. 2011. DOI 10.1089/cap.2010.0024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037196/>. Acesso em: 25 abr. 2019.

HANDEN, B. L.; JOHNSON, C. R.; LUBETSKY, M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 30, n. 3, p. 245-255, jun. 2000. DOI 10.1023/A:1005548619694. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11055460>. Acesso em: 25 abr. 2019.

HARDAN, A. Y.; HANDEN, B. L. A retrospective open trial of adjunctive donepezil in children and adolescents with autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, v. 12, n. 3, p. 237-241, 2002. DOI 10.1089/104454602760386923. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/104454602760386923>. Acesso em: 25 abr. 2019.

HOLLANDER, E. *et al.* An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 62, n. 7, p. 530-534, jul. 2001. DOI 10.4088/JCP.v62n07a05. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488363>. Acesso em: 25 abr. 2019.

HOLLANDER, E. *et al.* A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*, v. 30, n. 3, p. 582-589, 2005. DOI: 10.1038/sj.npp.1300627. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602505>. Acesso em: 25 abr. 2019.

JAHROMI, L. B. *et al.* Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 39, n. 3, p. 395-404, mar. 2009. DOI 10.1007/s10803-008-0636-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10803-008-0636-9>. Acesso em: 25 abr. 2019.

KIM, S.-J. *et al.* Dose-response effects of long-acting liquid methylphenidate in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD): a pilot study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 47, n. 8, p. 2307-2313, ago. 2017. DOI 10.1007/s10803-017-3125-1. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10803-017-3125-1>. Acesso em: 25 abr. 2019.

KING, B. H. *et al.* Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *Journal of the American Academy and Child Adolescent Psychiatry*, v. 40, n. 6, p. 658-665, jun. 2001. DOI 10.1097/00004583-200106000-00010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089085670960469X>. Acesso em: 25 abr. 2019.

KUMAR, B. *et al.* Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacological Reports*, v. 64, n. 6, p. 1291-1304, 2012. DOI 10.1016/S1734-1140(12)70927-1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406740>. Acesso em: 25 abr. 2019.

LAMPREIA, C. A perspectiva desenvolvimentista para a intervenção precoce no autismo. *Estudos de Psicologia*, v. 24, n. 1, p. 105-114, 2007. DOI 10.1590/S0103-166X2007000100012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/estpsi/v24n1/v24n1a12.pdf>. Acesso em: 10 maio 2019.

LORD, C. *et al.* The Autism diagnostic observation schedule–generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 30, n. 3, p. 205-223, 2000. DOI 10.1023/A:1005592401947. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11055457>. Acesso em: 10 maio 2019.

LOSAPPIO, M. F.; PONDÉ, M. P. Tradução para o português da escala M-CHAT para rastreamento precoce de autismo. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 30, n. 3, p. 221-229, 2008. DOI 10.1590/s0101-81082008000400011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rprs/v30n3/v30n3a11>. Acesso em: 10 maio 2019.

MANDELL, S. *et al.* Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, v. 121, n. 3, p. 441-448, mar. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0984>

MARTELETO, M. R. F.; PEDROMÔNICO, M. R. M. Validity of autism behavior checklist (ABC): preliminary study. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 27, n. 4, p. 295-301, 2005. DOI 10.1590/s1516-44462005000400008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v27n4/a08v27n4.pdf>. Acesso em: 10 maio 2019.

MARTIN, A. *et al.* Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 33, n. 1, p. 77-85, fev. 2003. DOI 10.1023/A:1022234605695. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12708582>. Acesso em: 25 abr. 2019.

MARTINO, A. D. *et al.* Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute single dose test and ongoing therapy: an open-pilot study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, v. 14, n. 2, p. 207-218, 2004. DOI 10.1089/1044546041649011. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/1044546041649011>. Acesso em: 25 abr. 2019.

MASI, A. *et al.* A comprehensive systematic review and meta-analysis of pharmacological and dietary supplement interventions in paediatric autism: moderators of treatment response and recommendations for future research. *Psychological Medicine*, v. 47, n. 7, p. 1323-1334, maio 2017. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291716003457>

MAYES, S. D. *et al.* Final DSM-5 under-identifies mild autism spectrum disorder: Agreement between the DSM-5, CARS, CASD, and clinical diagnoses. *Research in Autism Spectrum Disorders*, v. 8, n. 2, p. 68-73, fev. 2014. DOI 10.1016/j.rasd.2013.11.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1750946713002304>. Acesso em: 25 abr. 2019.

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, 2002. DOI 10.1056/nejm200212053472316. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa013171>. Acesso em: 25 abr. 2019.

MCDOUGLE, C. J. *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Archives of General Psychiatry*, v. 53, n. 11, p. 1001-1008, nov. 1996. DOI 10.1001/archpsyc.1996.01830110037005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911223>. Acesso em: 25 abr. 2019.

MCDOUGLE, C. J. *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Archives of General Psychiatry*, v. 55, n. 7, p. 633-641, 1998. DOI 10.1001/archpsyc.55.7.633. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9672054>. Acesso em: 25 abr. 2019.

MING, X. *et al.* Use of clonidine in children with autism spectrum disorders. *Brain and Development*, v. 30, n. 7, p. 454-460, ago. 2008. DOI 10.1016/j.braindev.2007.12.007. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0387760407002689>. Acesso em: 25 abr. 2019.

NASH, K.; CARTER, K. J. Treatment options for the management of pervasive developmental disorders. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, v. 51, n. 2, p. 201-210, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1177/0091217416636600>

NEWSCHAFFER, C. J. *et al.* The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual Review of Public Health*, v. 28, p. 235-258, abr. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007>

NICOLSON, R.; CRAVEN-THUSS, B.; SMITH, J. A prospective, open-label trial of galantamine in autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, v. 16, n. 5, p. 621-629, out. 2006. DOI 10.1089/cap.2006.16.621. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2006.16.621>. Acesso em: 25 abr. 2019.

NIEDERHOFER, H.; STAFFEN, W.; MAIR, A. Galantamine may be effective in treating autistic disorder. *BMJ*, v. 325, n. 7377, p. 1422-1424, dez. 2002. DOI 10.1136/bmj.325.7377.1422/a. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1124870/pdf/1422a.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2019.

NIKOLOV, R.; JONKER, J.; SCAHILL, L. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 28, n. supl. I, p. S39-46, 2006. DOI 10.1590/s1516-44462006000500006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v28s1/a06v28s1.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2019.

OWLEY, T. *et al.* A prospective, open-label trial of memantine in the treatment of cognitive, behavioral, and memory dysfunction in pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, v. 16, n. 5, p. 517-524, 2006. DOI 10.1089/cap.2006.16.517. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2006.16.517>. Acesso em: 25 abr. 2019.

PANKSEPP, J.; LENSING, P. Brief report: a synopsis of an open-trial of naltrexone treatment of autism with four children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 21, n. 2, p. 243-249, jun. 1991. DOI 10.1007/bf02284764. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1864831>. Acesso em: 25 abr. 2019.

RANG, H. P. *et al.* *Farmacologia*. 8. ed. São Paulo: Elsevier, 2016.

REICHOW, B. Overview of meta-analyses on early intensive behavioral intervention for young children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 42, n. 4, p. 512-520, abr. 2012. DOI 10.1007/s10803-011-1218-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10803-011-1218-9>. Acesso em: 25 abr. 2019.

RIESGO, R.; GOTTFRIED, C.; BECKER, M. Clinical approach in autism: management and treatment. In: FITZGERALD, M. (ed.). *Recent advances in autism spectrum disorders*. London: IntechOpen, 2013. p. 636-656.

ROSSIGNOL, D. A.; FRYE, R. E. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 53, n. 9, p. 783-792, abr. 2011. DOI 10.1111/j.1469-8749.2011.03980.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-8749.2011.03980.x>. Acesso em: 25 abr. 2019.

RUGINO, T. A.; SAMSOCK, T. C. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *Journal of Developmental Behavioral Pediatrics*, v. 23, n. 4, p. 225-230, ago. 2002. DOI 10.1097/00004703-200208000-00006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177568>. Acesso em: 23 abr. 2019.

RUTTER, M. *et al.* Autism diagnostic interview-revised. *Western Psychological Services in Los Angeles, CA*, v. 29, p. 30-139, 2003. DOI 10.1007/978-1-4419-1698-3_894. Disponível em: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-1-4419-1698-3_894. Acesso em: 25 abr. 2019.

SANCHEZ, L. E. *et al.* A pilot study of clomipramine in young autistic children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 35, n. 4, p. 537-44, abr. 1996. DOI 10.1097/00004583-199604000-00021. Disponível em: [https://jaacap.org/article/S0890-8567\(09\)63525-5/pdf](https://jaacap.org/article/S0890-8567(09)63525-5/pdf). Acesso em: 25 abr. 2019.

SATO, F. P. *Validação da versão em português de um questionário para avaliação de autismo infantil*. 2008. 129 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

SCHWARTZMAN, J. S. Transtornos do espectro do autismo. In: TIBYRIÇÁ, R. F.; D'ANTINO, M. E. F. (org.). *Direitos das pessoas com autismo: comentários interdisciplinares à Lei 12.764/12*. São Paulo: Memnon Edições Científicas, 2018. p. 15-22.

SCHWARTZMAN, J. S. Transtornos do espectro do autismo: características gerais. In: D'ANTINO, M. E. F.; BRUNONI, D.; SCHWARTZMAN, J. S. (org.). *Contribuições para a inclusão escolar de alunos com necessidades especiais: estudos interdisciplinares em educação e saúde em alunos com Transtorno do Espectro do Autismo no município de Barueri, SP*. São Paulo: Memnon Edições Científicas, 2015. p. 13-24.

SHOMRAT, T.; NESHER, N. Updated view on the relation of the pineal gland to autism spectrum disorders. *Frontiers of Endocrinology* (Lausanne), v. 10, fev. 2019. DOI 10.3389/fendo.2019.00037. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00037/full>. Acesso em: 25 abr. 2019.

SILVEIRA, M. R. *et al.* Farmacovigilância no Brasil. In: ACURCIO, F. de A. (org.). *Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacognosia*. Belo Horizonte: Coopmed, 2013. p. 179-196.

VOHRA, R. *et al.* Prescription drug use and polypharmacy among Medicaid-enrolled adults with autism: a retrospective cross-sectional analysis. *Drugs Real World Outcomes*, v. 3, n. 4, p. 409-425, dez. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40801-016-0096-z>

VOHRA, R.; MADHAVAN, S.; SAMBAMOORTHY, U. Comorbidity prevalence, health-care utilization, and expenditures of Medicaid enrolled adults with autism spectrum disorders. *Autism*, v. 21, n. 8, p. 995-1009, nov. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1177/1362361316665222>