



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

CAROLINE ARASKIRO PESSOA

**As farmacoterapias no tratamento do Transtorno do Espectro
Autista (TEA)**

MONOGRAFIA DE CONCLUSÃO DE CURSO

São Paulo
2022

CAROLINE ARASKIRO PESSOA

**As farmacoterapias no tratamento do Transtorno do Espectro
Autista (TEA)**

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

Orientadora:

Profa. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo

2022

Sumário

Lista de Abreviaturas	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1. Transtorno do Espectro Autista (TEA).....	8
1.2. Diferenças de um cérebro autista	10
1.3. Os principais sintomas associados e comorbidades tratadas pela farmacoterapia.....	11
2. OBJETIVO	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
4. DISCUSSÃO.....	14
4.1. Abordagens farmacológicas utilizadas no TEA	14
4.1.1. As classes terapêuticas mais relevantes para as principais indicações	18
4.1.1.1. Agressividade e Irritabilidade	18
Antipsicóticos atípicos	18
4.1.1.2. Distúrbios Sociais e Comportamentais	19
Antipsicóticos típicos	19
4.1.1.3. Hiperatividade e Déficit de Atenção	20
Estimulantes	20
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) ..	21
Agonista dos receptores α 2 adrenérgicos.....	21
4.1.1.4. Comportamentos Repetitivos.....	21
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)	21
4.1.1.5. Distúrbios do Sono.....	22
Mediadores do Sistema Nervoso Central	22
4.2. Outras terapias em análise	23

4.2.1. Spray nasal de oxitocina.....	23
4.2.2. Uso de canabidiol	24
4.2.3. Terapia gênica.....	25
5. CONCLUSÕES.....	26
6. BIBLIOGRAFIA.....	27

Lista de Abreviaturas

5-HT	Serotonina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASD	Autism Spectrum Disorder
CBD	Canabidiol
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DAT	Dopamina
DSM-5	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição
FDA	Food and Drug Administration
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
NET	Noradrenalina
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção
TEA	Transtorno do Espectro Autista
THC	delta-9-tetrahydrocannabinol

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento que afeta principalmente as capacidades de comunicação e interação social, além de ocasionar padrões comportamentais repetitivos. Atualmente, o número de diagnósticos de pessoas dentro do espectro autista tem aumentado, ampliando discussões sobre as abordagens terapêuticas não farmacológicas e farmacológicas no tratamento de indivíduos com TEA. O tratamento farmacológico é muito utilizado para melhorar a qualidade de vida, assim como para tratar comorbidades psiquiátricas frequentemente associadas ao autismo. No Brasil, apenas a risperidona e a periciazina são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com indicação em bula para o autismo, os demais fármacos são utilizados de maneira *off label*. A farmacoterapia utilizada hoje, se baseia na suposição de que os sintomas do TEA são fenotipicamente semelhantes aos outros transtornos neuropsiquiátricos e, portanto, tem bases biológicas semelhantes. Apesar do tratamento farmacológico ser o mesmo, os artigos indicam que crianças autistas tendem a ser mais sensíveis aos efeitos da medicação, são mais propensas a ter efeitos adversos e, de maneira geral, os estudos mostraram que a tolerabilidade dos fármacos é reduzida nos indivíduos autistas. A pesquisa levantou um elevado número de fármacos indicados sem indicação em bula utilizados afim de atuar sobre as comorbidades associadas e aos sintomas do autismo, sendo as principais classes: inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), antipsicóticos atípico, anticonvulsivantes, inibidores de colinesterase, antagonistas opioides, antagonistas do receptor de glutamato, agonista dos receptores α_2 adrenérgicos e mediadores do Sistema Nervoso Central (SNC). Espera-se que esse trabalho amplie e incite a discussão a respeito da farmacoterapia para indivíduos autistas, ressaltando a necessidade da ampliação de estudos nessa área.

Palavras chave: Transtorno do espectro autista, autismo, farmacoterapia.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder that mainly affects communication and social interaction skills, in addition to cause repetitive behavioral patterns. Currently, the number of diagnoses of people within the autistic spectrum has increased, expanding discussions on non-pharmacological and pharmacological therapeutic approaches in the treatment of individuals with ASD. Pharmacological treatment is widely used to improve quality of life, as well as to treat psychiatric comorbidities often associated with autism. In Brazil, only risperidone and periciazine are approved by the National Health Surveillance Agency (Anvisa) with indication in the package insert for autism, the other drugs are used off-label. The pharmacotherapy used today is based on the assumption that the symptoms of ASD are phenotypically similar to other neuropsychiatric disorders and therefore have similar biological bases. Although the pharmacological treatment is the same, the articles indicate that autistic children tend to be more sensitive to the effects of medication, are more likely to have adverse effects and, in general, studies have shown that drug tolerability is reduced in autistic individuals. The research raised a high number of drugs indicated without indication in the package insert used in order to act on the associated comorbidities and symptoms of autism, the main classes being: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), atypical antipsychotics, anticonvulsants, cholinesterase inhibitors, opioid antagonists, glutamate receptor antagonists, α_2 adrenergic receptor agonists and Central Nervous System (CNS) mediators. It is hoped that this work will expand and encourage the discussion about pharmacotherapy for autistic individuals, highlighting the need to expand studies in this area.

Keywords: Autism spectrum disorder, autism, pharmacotherapy.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Transtorno do Espectro Autista (TEA)

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno global do neurodesenvolvimento caracterizado por interação social atípica, dificuldades na comunicação verbal e não-verbal, interesses restritos e padrões comportamentais repetitivos (American Psychiatric Association, 2014). O diagnóstico de pessoas dentro do espectro autista é clínico e é realizado por uma equipe multiprofissional composta por médicos (psiquiatras e neurologistas) e psicólogos, e são analisados padrões de comportamentos, interesses e a interação do indivíduo em sociedade (Mayes *et al.*, 2014). O uso do termo “espectro” é utilizado para designar os diversos níveis de apresentação do quadro clínico, o qual varia na manifestação dos sinais e sintomas, o que de certa forma dificulta a identificação do autismo (Conitec, 2021). Da mesma forma, o tratamento integral de indivíduos com TEA requer intervenções não apenas para os principais sintomas comunicativos sociais, mas também uma série de deficiências relacionadas, incluindo regulação de comportamento, emoção, distúrbios do sono, epilepsia, entre outros (Damiano *et al.*, 2014).

O número de diagnósticos tem aumentado nos últimos anos devido ao melhor reconhecimento, triagem, avaliação clínica e testes diagnósticos (Genovese e Butler, 2020). Infelizmente, no Brasil, ainda não há dados epidemiológicos precisos para conhecer melhor o perfil do indivíduo autista, apenas em 2019 foi sancionada a lei que obriga o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE) a inserir perguntas sobre o autismo no censo populacional. Contudo, de acordo com o DSM-5, que descreve uma prevalência global de 1%, estima-se no Brasil aproximadamente 2 milhões de indivíduos com TEA. Atualmente, uma em cada sessenta e oito crianças fazem parte do espectro (Almeida e Neves, 2020), e a proporção de diagnósticos entre os sexos masculino e feminino é de 3:1 (Loomes e Mandy, 2017). Evidências indicam que há uma diferença na expressão dos sinais e sintomas clínicos do autismo entre os sexos masculinos e femininos, ocasionando subnotificação da população feminina, o que pode ser justificado pelos estudos e comportamentos analisados terem sido baseados na população masculina (Hiller, Young & Weber, 2014).

As manifestações do autismo podem ter grande impacto na qualidade de vida da pessoa com TEA e das pessoas que fazem parte de seu convívio. O quadro clínico varia com relação à intensidade e aos sinais/sintomas que o indivíduo apresenta, os quais podem ser: agressividade, transtornos alimentares, problemas motores, irritabilidade e deficiência intelectual. Aproximadamente 70% dos autistas possuem outro transtorno mental ou de comportamento e 40% apresenta pelo menos outros dois transtornos mentais (Conitec, 2021).

A abordagem terapêutica no tratamento desse transtorno inclui abordagens educacionais, sociais, psicoterapêuticas e farmacológicas e possuem o objetivo de melhorar a qualidade de vida do autista, assim como desenvolver as habilidades sociais e de comunicação. A abordagem inicial para crianças e adolescentes é composta por tratamentos psicossociais e educacionais, sendo os psicofármacos utilizados de maneira complementar (Nikolov, Jonker e Scahill, 2006). Com relação à abordagem farmacológica, não há uma padronização do tratamento, a utilização dos psicofármacos é utilizada para combater os diferentes sintomas ou comorbidades associadas ao autismo. No Brasil, apenas a risperidona e a periciazina são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com indicação em bula para o autismo, sendo a grande maioria dos fármacos utilizados de maneira *off label* (Barros Netto, Brunoni e Cysneiros, 2019).

Inicialmente, as intervenções eram mais voltadas para a psicanálise e abordagens comportamentais, apenas depois da virada do século a atenção voltou-se para o tratamento farmacológico (Barnard *et al.*, 2002). Apesar de limitado o embasamento empírico, o tratamento com psicofármacos é uma realidade comum na prática clínica. Pesquisas mais recentes utilizam tratamentos para sintomas e condições psiquiátricas relevantes ao autismo, como no contexto dos transtornos internalizantes, a exemplo da ansiedade e depressão, e dos externalizantes, como o Transtorno de Déficit de Atenção (TDAH) e o transtorno de hiperatividade (Nikolov, Jonker e Scahill 2006). A heterogeneidade clínica e etiológica atrelada ao elevado número de reações adversas durante as intervenções farmacológicas, ressaltam a necessidade de pesquisas orientadas para segurança e efetividade, bem como à adoção de

diretrizes e protocolos específicos para a comunidade autista. Além disso, há necessidade do desenvolvimento de novos tratamentos que atuem nos sintomas nucleares e específicos do autismo. A complexidade dos desafios associados ao TEA impede o progresso para o desenvolvimento de pesquisas e novas intervenções específicas para cada indivíduo (Damiano *et al.*, 2014).

Ainda que o autismo esteja ganhando cada vez mais notoriedade na sociedade com o crescimento vertiginoso do número de diagnósticos nos últimos anos, a conscientização pública sobre o TEA permanece limitada em países de baixa e média renda, como o Brasil (Hahler e Elsabbagh, 2014). Assim, incitar a discussão sobre os benefícios da farmacoterapia em indivíduos autistas com todos os seus vieses, amplia a visibilidade do TEA e evidencia a necessidade de se dedicarem mais pesquisas a respeito do assunto.

1.2. Diferenças de um cérebro autista

Estudos que fizeram o uso de exames de neuroimagem realizaram uma comparação anatômica entre o cérebro de pessoas autistas e neurotípicas, e foram relatados pontos de anormalidades anatômicas em determinadas áreas (Cody *et al.*, 2002). Uma revisão dos principais estudos da área denominado de “Autismo: neuroimagem” realizado por Mônica Zilbovicius, revelou que há um maior volume total do cérebro, e que as principais estruturas relacionadas ao autismo incluem o cerebelo, a amígdala, o hipocampo, o corpo caloso e o cíngulo, sendo o sistema límbico a estrutura responsável pelos comportamentos sociais e pelas emoções, e o hipocampo ligado à questão de aprendizagem (Zilbovicius *et al.*, 2006). No geral, estudos de neuroimagem funcional revelaram um padrão de ativação aumentada ao ordenar as regiões motoras e sensoriais do cérebro, e atenua a ativação das regiões de ordem superior relacionadas à cognição social e função executiva de tarefas complexas (Damiano *et al.*, 2014).

Outra revisão sistemática intitulada “Autismo e hipoperfusão cerebral” de Silva *et al.* de 2021, ressaltou a hipoperfusão cerebral das estruturas cerebrais relacionadas, já citadas anteriormente, como sendo o fator capaz de gerar algumas características do comportamento autista. O baixo fluxo sanguíneo nas áreas do lobo temporal e das amígdalas cerebrais, em que o grau do fluxo pode

se alterar com a idade, se associa a uma maior sintomatologia, estando relacionado às dificuldades de expressão de emoções e compreensão de normas sociais. Além disso, uma hipoperfusão na região do lobo temporal e do tálamo se associa à intensificação dos sintomas e aos comportamentos repetitivos e auto-estimulatórios (Silva *et al.*, 2021).

Existem evidências de que indivíduos autistas possuem um número maior de neurônios e conexões neuronais em comparação com indivíduos neurotípicos (Courchesne *et al.*, 2006). Dessa forma, acredita-se que essa seja a razão pela qual os autistas sejam mais sensíveis aos estímulos ambientais. A compreensão das bases neurobiológicas do cérebro com TEA, pode ajudar na elaboração de estratégias terapêuticas mais direcionadas e no direcionamento de novas moléculas e estudos clínicos que beneficiem a qualidade de vida dos autistas.

1.3. Os principais sintomas associados e comorbidades tratadas pela farmacoterapia

O TEA pode vir acompanhado de outras comorbidades (doenças associadas) psiquiátricas, cognitivas ou outros transtornos do neurodesenvolvimento. Dados indicam que aproximadamente 85% das crianças autistas possuem alguma comorbidade psiquiátrica, sendo que 35% fazem o uso de psicofármacos como alternativa terapêutica (Garcia *et al.*, 2016). A associação de uma ou mais comorbidades com o autismo têm a premissa de que uma pode agravar a condição da outra, intensificando-as e fazendo com que o autista diminua seu nível de desenvolvimento, tenha piora nas interações ambientais e um menor aproveitamento nas terapias (Barros Netto, Brunoni e Cysneiros, 2019).

Quanto mais tardio o diagnóstico do autismo, maior é a probabilidade do desenvolvimento de outras comorbidades psiquiátricas/cognitivas. As comorbidades, por muitas vezes apresentarem sintomas em comum, podem dificultar o diagnóstico do TEA. As principais condições que podem acontecer simultaneamente ao autismo são: ansiedade, transtorno depressivo, distúrbios alimentares, TDAH, distúrbios do sono e outros transtornos do neurodesenvolvimento (Moreira, 2012). De acordo com Moreira (2012), 42-56%

dos autista possuem ansiedade, 12-75% apresentam transtorno depressivo e cerca de 45% apresentam déficit no neurodesenvolvimento.

Há a necessidade de que o tratamento para TEA aborde diversas faces e que seja multidisciplinar, visando amenizar os efeitos do autismo e suas comorbidades. O tratamento precoce favorece a amenização dos sintomas graves, implicando na melhora da qualidade de vida do indivíduo e sua rede de apoio.

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão das atuais farmacoterapias utilizadas no tratamento de pacientes com TEA, além de trazer uma perspectiva sobre as terapias emergentes e o futuro do tratamento desse transtorno do neurodesenvolvimento.

Além disso, tendo em vista o aumento do número de diagnósticos de pacientes com TEA nos últimos anos, busca-se evidenciar a carência de tratamentos com indicação em bula para os sintomas alvo do autismo, indicando a necessidade da realização de mais pesquisas voltadas para a área.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão integrativa que dispõe acerca das principais características do Transtorno do Espectro Autista, e reúne as farmacoterapias mais utilizadas para o tratamento dos sintomas alvo e das comorbidades associadas ao autismo. Neste trabalho foi realizado o levantamento de artigos publicados nas plataformas PubMed, Google Acadêmico e Scielo, bem como livros, manuais publicados por pesquisadores e associações médicas, além do protocolo clínico publicado pela CONITEC.

Crítérios de Inclusão: Artigos publicados a partir de 1989, priorizando os publicados nos últimos 20 anos, em português ou inglês, sujeitos humanos, estudos clínicos e/ou meta-análises e/ou revisões sistemáticas e/ou recomendações de diretrizes que incluíssem recomendações a respeito da terapia medicamentosa no autismo. A seleção foi feita após a revisão dos títulos e resumos.

Crítérios de Exclusão: Estudos de baixo nível de evidência (Estudos de casos isolados ou estudos *in vitro*), artigos que envolvessem terapias que não fossem a farmacológica, estudos não publicados na língua inglesa ou portuguesa.

4. DISCUSSÃO

4.1. Abordagens farmacológicas utilizadas no TEA

As intervenções farmacológicas no autismo são utilizadas para atuar nos sintomas e comorbidades associados, uma vez que, infelizmente, ainda não há medicamentos capazes de atuar nos sintomas nucleares (Conitec, 2021). Em abril de 2022, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, o qual inclui pessoas com diagnóstico de TEA e com problemas com comportamento agressivo, tendo baixa ou não adesão à intervenção medicamentosa, e este PCDT indica a risperidona como alternativa terapêutica. Mesmo sendo o único protocolo de tratamento farmacológico para o autismo no Brasil, esse PCDT não aborda a totalidade dos sintomas, focando apenas na agressividade.

Assim, no Brasil, tirando a risperidona e a periciazina, todos os outros fármacos utilizados para tratamento do autismo são utilizados de maneira *off label*. O tratamento *off-label* de medicamentos consiste no uso fora das indicações, dosagem ou via de administração aprovados pela agência regulatória. Dessa maneira, não se pode garantir a eficácia e segurança do tratamento que está sendo realizado. O uso de tratamentos *off-label* no TEA se dá pela falta de pesquisas de novos medicamentos ou estudos de eficácia e segurança voltados ao TEA, sendo assim, há a escassez de medicamentos aprovados para tratamento dos sintomas associados ao autismo (Barros Netto, Brunoni e Cysneiros, 2019).

Ainda não há tratamento eficaz que aja sobre os sintomas nucleares do autismo, porém atualmente há um maior crescimento dos esforços em busca de evidências científicas em busca da comprovação da eficácia e segurança dos tratamentos utilizados atualmente de maneira *off-label*, buscando o embasamento de diretrizes terapêuticas e protocolos clínicos mais assertivos (Eissa *et al.*, 2018). O gerenciamento desse quadro clínico implica no uso de uma grande variedade de fármacos para interagir com os diversos alvos passíveis de intervenção (Kumar *et al.*, 2012). E devido a estreita janela terapêutica e ao complexo regime posológico, podem ocorrer reações adversas

indesejadas e aumentar as chances de interações medicamentosas (Eissa *et al.*, 2018).

A pluralidade clínica e etiológica e a inexistência de uma diretriz terapêutica ou protocolo clínico que abranja todas as pessoas do espectro, tornam a abordagem farmacológica desafiadora. A farmacoterapia atualmente utilizada, baseia-se na suposição de que os sintomas do TEA são fenotipicamente semelhantes a outros transtornos neuropsiquiátricos e, portanto, devem ter bases biológicas semelhantes. Assim, fármacos que são intervenções eficazes para esses transtornos foram avaliados em indivíduos autistas (Doyle e McDougle, 2012).

O uso de medicamentos psicotrópicos aumentou acentuadamente nas últimas décadas, aproximadamente dois terços dos adolescentes autistas foram tratados com psicofármacos, especialmente àqueles com comportamentos desafiadores e condições concomitantes, como diagnósticos médicos e de saúde mental (Aishworiya *et al.*, 2022). As intervenções farmacológicas são indicadas para facilitar a participação e o aproveitamento das terapias, e para melhorar o funcionamento diário do autista. Contudo, o tratamento medicamentoso deve ser considerado um complemento às intervenções não farmacológicas, porém, mesmo assim, entre 45-75% dos casos acabam sendo empregados o uso simultâneo de duas ou mais medicações, sendo as mais prescritas: antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e estimulantes (Barros Netto, Brunoni e Cysneiros, 2019). Essa polifarmácia é mais comum à medida que forem utilizados tratamentos específicos para vias disfuncionais, as quais andam atreladas com outros tratamentos para comorbidades comuns no TEA (Barros Netto, Brunoni e Cysneiros, 2019).

Cabe ressaltar, que os princípios utilizados para o manejo psicofarmacológico das crianças com desenvolvimento típico são os mesmos utilizados com crianças com TEA, contudo, deve-se considerar que essas crianças tendem a ser mais sensíveis aos efeitos da medicação e mais propensas a ter efeitos adversos do que as crianças típicas (Aishworiya *et al.*, 2022). Além disso, a tolerabilidade dessas drogas foi reduzida nos indivíduos autistas. Os resultados sugerem que os mecanismos biológicos podem ser

bastante diferentes entre os distúrbios, apesar das semelhanças na apresentação clínica (Doyle e McDougale, 2012). De acordo com as revisões publicadas por Barros Netto *et al.* (2019), Nikolov *et al.* (2006), Broadstock *et al.* (2007), Costa e Abreu (2021), LeCleíc e Easley (2015) e Eissa *et al.* (2018) diferentes classes de medicamentos são empregadas na prática clínica, sendo que abordaremos neste trabalho as classes mais utilizadas, sendo as principais: inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), antipsicóticos atípico, anticonvulsivantes, inibidores de colinesterase, antagonistas opioides, antagonistas do receptor de glutamato, agonista dos receptores α_2 adrenérgicos e mediadores do Sistema Nervoso Central (SNC).

Tabela 1 - Principais classes terapêuticas, fármacos mais utilizados e indicados

CLASSE TERAPÊUTICA	FÁRMACOS MAIS UTILIZADOS	INDICAÇÕES	
Antidepressivos	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)	Venlafaxina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram, citalopram	Estereotipias, comportamentos ritualísticos, déficits sociais e problemas de comunicação.
	Antidepressivos tricíclicos	Nortriptilina, clomipramina	Hiperatividade, agressividade e comportamentos ritualísticos.
Antipsicóticos atípicos	Risperidona, aripiprazol, quetiapina	Agressividade, hiperatividade, movimentos repetitivos	
Antipsicóticos típicos	Haloperidol, periciazina	Déficits sociais, déficits comportamentais, agressividade	
Anticonvulsivantes	Lamotrigina, valproato, levetiracetam	Instabilidade afetiva, impulsividade, agressividade, labilidade emocional.	
Inibidores de colinesterase	Donepezila, rivastigmina, galantamina	Hiperatividade, déficits nos comportamentos globais, irritabilidade.	
Antagonista opióide	Naltrexona	Comportamento autolesivo, hiperatividade, irritabilidade e distúrbios sociais	
Antagonista do receptor de glutamato	Amantadina, memantadina	Hiperatividade, déficits na linguagem, comportamento social inadequado	
Agonista dos receptores α2-adrenérgicos	Clonidina, guanfacina	Hiperatividade, distúrbios do sono, flutuação de humor.	
Mediadores do Sistema Nervoso Central (SNC)	Melatonina	Distúrbios do sono.	
Estimulantes	Metilfenidato	Impulsividade, hiperatividade, déficit de atenção.	

Fonte: Adaptada de Barros Netto, Brunoni e Cysneiros, 2019 e Costa e Abreu, 2021.

4.1.1. As classes terapêuticas mais relevantes para as principais indicações

4.1.1.1. Agressividade e Irritabilidade

Antipsicóticos atípicos

Os antipsicóticos atípicos constituem uma classe de fármacos capazes de promover ação antipsicótica, e sua diferença em relação aos antipsicóticos típicos está relacionada ao fato de possuírem maior segurança e tolerância, não produzindo, de maneira significativa, sintomas extrapiramidais (Nikolov, Jonker e Scahill 2006). Esses fármacos realizam o bloqueio pós-sináptico dos receptores do tipo D2 de dopamina, refletindo em vias dopaminérgicas, e são utilizados em alguns tipos de Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (TID), assim como no autismo, atuando em sintomas alvo que incluem: agressão, automutilação, crises de ira e destruição de objetos (Anderson *et al.*, 1989). A agressividade e/ou irritabilidade no TEA podem incluir explosões de temperamento graves e/ou agressão impulsiva em relação aos outros ou a si mesmos, e ocorrem de forma moderada a grave em até 30% das crianças e adolescentes diagnosticados (Doyle e McDougale, 2012).

Além das vantagens já mencionadas em relação ao tratamento com os antipsicóticos típicos, tem sido relatado que os compostos mais atuais melhoram os sintomas “negativos” da esquizofrenia, que incluem abulia e afeto embotado, assim, acredita-se que os antipsicóticos atípicos sejam relevantes para o retraimento social e a falta de interação espontânea comuns do autismo. Há ainda o fato destes fármacos serem eficazes no tratamento de tiques, indicando ser benéfico no tratamento de estereotipias associadas aos TIDs (Nikolov, Jonker e Scahill, 2006).

No tratamento agressivo, os antipsicóticos são indicados quando não houver adesão ou baixa resposta ao tratamento não farmacológico. Ademais, ao iniciar a terapia com essa classe de fármacos, deve-se utilizar uma dose mínima eficaz necessária, iniciar com uma baixa dosagem e monitorar a efetividade, além de identificar qual comportamento é alvo do tratamento e interromper o tratamento caso nenhuma resposta clínica seja detectada após 6 semanas. Com

relação aos antipsicóticos, as diretrizes internacionais recomendam o uso da risperidona e do aripiprazol (Conitec, 2021).

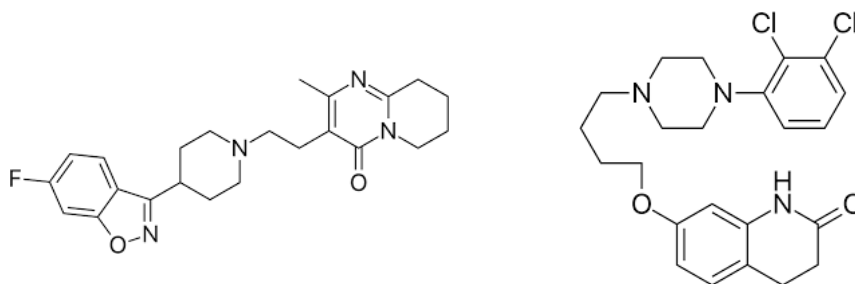


Figura 1: Estrutura molecular da Risperidona (esquerda) e do Aripiprazol (direita)

De acordo com estudo realizado e publicado no PCDT de Comportamento Agressivo no TEA, a risperidona foi considerada eficaz em comparação com o placebo no tratamento do comportamento agressivo em curto prazo, ressaltando a necessidade de mais estudos para confirmar os resultados. Diferentemente da risperidona, no Brasil não está aprovada a indicação em bula do aripiprazol para o TEA, sendo apenas aprovada pelo FDA, por esse motivo sua recomendação não consta no protocolo da Conitec, uma vez que estudos demonstraram que o aripiprazol possui perfil de segurança semelhante à risperidona (Conitec, 2021).

4.1.1.2. Distúrbios Sociais e Comportamentais

Antipsicóticos típicos

Os antipsicóticos típicos foram os primeiros fármacos desenvolvidos no tratamento da psicose. Esses fármacos são bloqueadores dos receptores D2 de dopamina, e podem causar efeitos adversos relacionados à cognição e movimentos extrapiramidais. Dentre os antipsicóticos típicos, o mais utilizado no TEA é o haloperidol, o qual tem um histórico de uso eficaz para o tratamento da agitação aguda (LeClerc e Easley, 2015). O haloperidol foi inicialmente considerado útil para o tratamento do autismo por Campbell et al. em 1978, e seu uso para essa população foi revisado por outros autores tendo sido relatado vantajoso na redução de estereotipias motoras, hiperatividade, birras e melhora do relacionamento social sem causar sedação. No entanto, o uso desse fármaco foi limitado pela ocorrência de discinesias, dados de um estudo de Campbell et

al. (1997), revelam que 32% dos pacientes desenvolveram discinesias (Barnard *et al.*, 2002).

Os antipsicóticos atípicos, mais novos, diferenciam-se por ter um risco reduzido e ausência de efeitos adversos, substituindo os antipsicóticos típicos (Barnard *et al.*, 2002). O uso de antipsicóticos típicos tem sido reservado para casos mais graves refratários aos medicamentos de última geração, devido ao seu perfil de segurança mais estreito e maior incidência de reações adversas (Aishworiya *et al.*, 2022).

4.1.1.3. Hiperatividade e Déficit de Atenção

Estimulantes

Dentre os medicamentos da classe dos estimulantes ressalto o metilfenidato, o qual é utilizado como primeira linha de tratamento para tratar TDAH, uma vez que apresenta um efeito clínico rápido e há dados em pesquisa que apoiam o uso e segurança. Existem evidências de que aproximadamente metade das crianças autistas apresentam TDAH, porém a prevalência é variável (Aishworiya *et al.*, 2022). O tratamento de sintomas concomitantes de TDAH em indivíduos TEA se concentra na melhoria do desempenho social do indivíduo no cotidiano, influenciando também no aprendizado e, conseqüentemente, na vida acadêmica.

Uma revisão sistemática realizada com crianças autistas de 5 a 13 anos encontrou evidências de que o tratamento de curto prazo com metilfenidato pode melhorar a hiperatividade e a desatenção em crianças com TEA, e o único efeito adverso significativo foi a redução de apetite. No entanto, não houve evidência de impacto nos sintomas centrais do TEA ou melhora da interação social (Sturman, Deckx e Driel 2017). O mecanismo de ação do metilfenidato consiste na inibição da captura de catecolaminas, inibindo os transportadores de norepinefrina: noradrenalina (NET), dopamina (DAT) e serotonina (5-HT, Sert) e produz elevação desses neurotransmissores extracelulares (Barros Netto, Brunoni e Cysneiros, 2019).

Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

Uma revisão retrospectiva envolvendo venlafaxina, indicado para tratamento de transtorno de ansiedade maior, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do pânico, revelou uma taxa de resposta de 60% com melhorias na comunicação, hiperatividade, déficits sociais e comportamentos e interesses repetitivos, sendo considerada eficaz em adultos, adolescentes e crianças com TEA (Caminati, Deriaz e Bertschy, 2006). Os autores concluíram que a venlafaxina em baixa dosagem, pode melhorar o comportamento autolesivo e os sintomas semelhantes ao TDAH.

Agonista dos receptores α_2 adrenérgicos

Evidências sobre o uso de agonistas α_2 adrenérgicos (guanfacina e clonidina) indicam melhora dos sintomas centrais do TDAH, sendo essa classe de fármacos mais utilizada em crianças menores de 5 anos com TDAH ou hiperexcitação, com baixa resposta ao uso dos estimulantes ou ISRS. Agonistas α_2 adrenérgicos tem se mostrado mais eficazes do que o placebo na redução dos sintomas do TDAH, porém, são menos eficazes do que os estimulantes, assim é fundamental avaliar objetivamente a resposta ao tratamento e os diferentes contextos de cada paciente (Aishworiya *et al.*, 2022). Contudo, estudos envolvendo agonistas α_2 adrenérgicos no TEA são limitados e têm amostras pequenas. Estudos mostram que a guanfacina foi relatada como segura e eficaz no tratamento de hiperatividade e impulsividade em crianças autistas (Posey *et al.* 2004). Outro estudo cruzado também sugeriu que a clonidina tem efeitos positivos no TEA, causando diminuição da hiperatividade, fala inadequada, irritabilidade e estereotipias (Frankhauser *et al.*, 1992).

4.1.1.4. Comportamentos Repetitivos

Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

O comportamento repetitivo em indivíduos autistas varia amplamente, mas geralmente persistem ao longo do tempo, podendo envolver movimentos estereotipados, rotinas inflexíveis, discurso perseverante e brincadeiras repetitivas, que podem influenciar no dia a dia. Devido às semelhanças sugeridas

entre o comportamento repetitivo no TEA e no Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), os ISRS são agentes de interesse para o autismo (King, Hollander e Sikich, 2009). Apesar da relativa escassez de evidências que sustentam seu uso, os ISRS estão entre os medicamentos mais utilizados em crianças com autismo (Oswald e Sonenklar, 2007).

A fluoxetina é indicada para tratamento agudo e manutenção do transtorno depressivo maior, TOC, bulimia nervosa e transtorno do pânico (LeClerc e Easley, 2015). Um estudo realizado relatou melhora dos comportamentos repetitivos entre adultos com TEA tratados com fluoxetina, comportamentos repetitivos (sintomas obsessivo-compulsivo) mostraram melhora em 50% do grupo tratado com fluoxetina, em comparação com 8% do grupo tratado com placebo (Hollander, Soorva e Chaplin, 2012).

O citalopram é um dos ISRS mais seletivos (Soorya, Kiarashi e Hollander, 2008). Um estudo publicado por Namerow et al., realizou uma revisão de prontuários de 15 crianças e adolescentes que tiveram transtornos invasivos do desenvolvimento, como o autismo, sugeriram melhoras nos comportamentos repetitivos e na ansiedade, e quanto mais tempo de tratamento mais positiva a resposta (Namerow, Thomas e Bostic, 2003).

4.1.1.5. Distúrbios do Sono

Mediadores do Sistema Nervoso Central

O mediador do Sistema Nervoso Central de interesse que vamos tratar é a melatonina. A melatonina é uma substância natural sintetizada, em sua maioria, pela glândula pineal, cuja principal função da melatonina é regular os processos de homeostase do organismo com os ritmos circadianos e sazonais, regulando o sono (Barros Netto, Brunoni e Cysneiros, 2019). Acredita-se, que no TEA ocorra o mau funcionamento da glândula pineal ocasionando baixas concentrações de melatonina, e resultando em distúrbios do sono (Shomrat e Neshar, 2019). Além da propriedade reguladora do sono, o mecanismo de ação da melatonina por agonismo dos receptores MT₁ e MT₂ atribui a essa molécula propriedades antidepressivas, neuroprotetoras (Doença de Alzheimer e Parkinson) e antioxidantes (Rang *et al.*, 2016).

Um estudo randomizado realizado por Cortesi et al., avaliou uma formulação de liberação controlada de melatonina em crianças com TEA, a terapia ativa reduziu significativamente a insônia em comparação com o placebo, sendo que a latência de início do sono de menos de 30 minutos foi alcançada por 85% dos pacientes (Cortesi *et al.*, 2012). Assim, o uso terapêutico da melatonina exógena no TEA tem sido investigado e utilizado como reposição farmacológica para fins de melhora na qualidade do sono.

4.2. Outras terapias em análise

De maneira geral, a indústria farmacêutica tem se mostrado contrária no que diz respeito à realização de pesquisas sobre o TEA devido ao risco associado por ser um transtorno de fisiopatologia complexa, alto nível de heterogeneidade, poucos biomarcadores claros e medidas de resultados pouco desenvolvidas para estudos clínicos (LeClerc e Easley, 2015). No entanto, o avanço das descobertas a respeito do genoma e evolução da neurociência está produzindo grande número de moléculas alvo passíveis de intervenção (Anagnostou, 2018).

Estudos recentes mostram que a rede neuronal anormal é caracterizada por uma combinação anormal de hiper e hipoconectividade específico para cada paciente com TEA (Hahamy, Behrmann e Malach, 2015). O fenótipo neurocognitivo característico é resultado de um conjunto complexo e altamente heterogêneo de genes e causas ambientais. No entanto, em alguns pacientes, o transtorno é resultado de causas puramente genéticas devido às aberrações ou mutações cromossômicas (Lacivita *et al.*, 2017). Estudos clínicos vêm sendo realizados avaliando tratamentos atuais ou potenciais para TEA (LeClerc e Easley, 2015). Seguem abaixo moléculas sob investigação para tratamento do transtorno.

4.2.1. Spray nasal de oxitocina

É a terapia mais popular, com pelo menos cinco estudos em estágio inicial ou intermediário identificados (LeClerc e Easley, 2015). A oxitocina é um neuropeptídeo sintetizado no hipotálamo, conhecido também como o hormônio que promove sentimentos de amor, união social e bem-estar. Esse hormônio

desempenha importante papel no funcionamento social do indivíduo, melhorando o processamento social de adultos típicos após sua administração (Aishworiya *et al.*, 2022). Foi demonstrado, a nível das redes neuronais, que a oxitocina intranasal aumenta a ativação das regiões cerebrais envolvidas no processamento de informações socioemocionais e aumenta a conectividade das junções de recompensa do cérebro (Gordon *et al.*, 2016).

A oxitocina vem sendo avaliada por seu efeito imediato após a administração, limitando os resultados. Contudo, uma meta-análise recente, a qual incluía adultos e crianças, relata efeitos benéficos gerais da oxitocina nos sintomas sociais do TEA (Huang, Huang, Ebstein e Yu, 2021). Não houve efeitos colaterais observados nos estudos realizados em crianças com TEA até o momento, contudo, ainda há a falta de evidências conclusivas de longo prazo da oxitocina no tratamento dos principais sintomas do autismo (Aishworiya *et al.*, 2022). Embora promissor, o uso da oxitocina em indivíduos com TEA atualmente não é um tratamento convencional.

4.2.2. Uso de canabidiol

O canabidiol é um fitocanabinoide (CBD) encontrado na *Cannabis sativa*, também conhecida como maconha ou cânhamo, e embora existam centenas de fitocanabinoides na maconha, o CBD só fica atrás do delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), que é um agente psicotrópico. O CBD é um componente não psicotrópico que possui inúmeros efeitos terapêuticos, e seu uso pode incluir tratamento de dor, náuseas, ansiedade e déficits motores (incluindo os tremores da Doença de Parkinson). Além disso, o CBD tem efeitos neuromoduladores e neuroprotetores por meio de vários mecanismos, que incluem o bloqueio da neuroinflamação e potencialização de vias anti-inflamatórias, estimulação dos receptores 5HT_{1A}, potenciação do agonista GABA_A e aumento das concentrações do endocanabinoide anandamida (Aishworiya *et al.*, 2022).

Os endocanabinoides modulam a transmissão sináptica no sistema nervoso central (SNC), produzindo ampla influência na cognição e no comportamento. A capacidade do CBD em aumentar as concentrações de endocanabinoides e facilitar a transmissão GABAérgica pode melhorar o

equilíbrio na transmissão excitatória e inibitória, além de ajudar a restaurar a função neural e a plasticidade em pacientes com autismo (Nezgovorva, 2022). Estudos com indivíduos dentro do espectro tratados com CBD e ensaios abertos de CBD, mostram benefícios em sintomas como irritabilidade, distúrbios do sono e ansiedade apesar de as preparações estudadas terem concentrações variadas de CBD (Nezgovorva, Taylor e Hollander, 2022). Outro estudo recente realizado de maneira controlada e randomizada, analisou uma preparação oral de CBD em crianças e adultos jovens com TEA e mostrou melhorias positivas no comportamento e na comunicação social (Aran *et al.*, 2021).

4.2.3. Terapia gênica

É uma terapia em desenvolvimento com a evolução da ciência que ainda não está disponível para uso, mas que pode revolucionar o manejo do TEA e de outros transtornos do neurodesenvolvimento, especialmente após avanços na tecnologia de CRISPR/CAS9 (Aishworiya *et al.*, 2022). Foram identificados centenas de genes de risco para o autismo, e não apenas um gene causador (Damiano *et al.*, 2014). Algumas das vias moleculares sobre as quais esses genes de risco convergem foram identificadas, incluindo proteínas com expressão dependente de atividade (exemplo: MET, PTEN) e proteínas que modulam a atividade neural (exemplo: UBE3A, SCN2A) (Berg e Geschwind, 2012).

5. CONCLUSÕES

O atual manejo baseado em evidências do autismo depende, sobretudo, de intervenções comportamentais que abordam os principais sintomas do transtorno. O papel dos tratamentos farmacológicos atualmente é melhorar a qualidade de vida do paciente e atuar nas comorbidades associadas ao TEA.

A pesquisa revelou um notório número de artigos abordando o Transtorno do Espectro Autista, contudo, a maioria trata sobre o diagnóstico e as estratégias pedagógicas e psicoterapêuticas de tratamento, apontando escassez de uma produção científica específica acerca do tratamento farmacológico direcionado a pessoas dentro do espectro. A carência de estudos sobre os efeitos de psicofármacos no tratamento do TEA, reflete na insegurança dos profissionais da saúde quanto à prescrição e a dificuldade na padronização do tratamento e vai de encontro com a quantidade de citações relacionadas aos benefícios do tratamento com o uso de medicamentos.

Com base nos estudos analisados, vê-se a enorme diversidade de fármacos que têm sido utilizados de maneira *off label* no manejo farmacológico do autismo. Assim, para melhor atuar no cuidado com esses pacientes, é notória a necessidade de pesquisas que contribuam para maiores evidências clínicas e maior entendimento dos aspectos farmacoepidemiológicos na população com TEA, favorecendo a expansão e qualificação dos protocolos e políticas públicas de medicamentos referentes ao autismo, contribuindo para a integralidade no manejo clínico.

6. BIBLIOGRAFIA

Aishworiya, R., Valica, T., Hagerman, R. *et al.* An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Neurotherapeutics* 19, 248–262 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01183-1>

Anagnostou, E. (2018). *Clinical trials in autism spectrum disorder. Current Opinion in Neurology*, 1. doi:10.1097/wco.0000000000000542

Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Molecular Autism*. 2021;12(1):6.

Almeida, M. L., & Neves, A. S. Popularização Diagnóstica do Autismo: A falsa epidemia?. *Psicologia: Ciência e Profissão* 2020 v. 40, e180896, 1-12.

American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento... et al.]; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli ...[et al.]. – 5. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2014.

Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1989;19(2):227-39.

Barnard, L., Young, A. H., Pearson, J., Geddes, J., & O'Brien, G. (2002). *A systematic review of the use of atypical antipsychotics in autism. Journal of Psychopharmacology*, 16(1), 93–101.

Barros NETO, Sebastião Gonçalves de; BRUNONI, Decio; CYSNEIROS, Roberta Monterazzo. Abordagem psicofarmacológica no transtorno do espectro autista: uma revisão narrativa. *Cad. Pós-Grad. Distúrb. Desenvolv.*, São Paulo,

v. 19, n. 2, p. 38-60, dez. 2019.
<http://dx.doi.org/10.5935/cadernosdisturbios.v19n2p38-60>.

Berg, J. M., & Geschwind, D. H. (2012). Autism genetics: Searching for specificity and convergence. *Genome Biology*, 13, 247.

Broadstock, M., Doughty, C., & Eggleston, M. (2007). Systematic review of the effectiveness of pharmacological treatments for adolescents and adults with autism spectrum disorder. *Autism*, 11(4), 335–348. doi:10.1177/1362361307078132

Carminati GG, Deriaz N, Bertschy G. Low-dose venlafaxine in three adolescents and young adults with autistic disorder improves self-injurious behavior and attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD)-like symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:312–315.

Campbell M, Anderson L T, Meier M, Cohen I L, Small A M, Samit C, Sachar E J (1978) A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 17: 640–655

Campbell M, Armenteros J L, Malone R P, Adams P B, Eisenberg Z W, Overall J E (1997) Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 835–843

Cody H, Pelphrey K, Piven J. Structural and functional magnetic resonance imaging of autism. *Int J Dev Neurosci*. 2002;20(3-5):421-38.

Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo: Relatório de Recomendação. 2021. Secretaria De Ciência, Tecnologia, Inovação E Insumos Estratégicos Em Saúde. Ministério da Saúde. Brasília - DF.

Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia

in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res.* 2012;21:700–709

Costa, G. de O. N., Abreu, C. R. de C. (2021). Os Benefícios Do Uso De Psicofármacos No Tratamento De Indivíduos Com Transtorno Do Espectro Autista (Tea): Revisão Bibliográfica. *Revista JRG De Estudos Acadêmicos*, 4(8), 240–251. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4637757>

Courchesne E, Mouton, P. R., Calhoun, M. E., Semendeferi, K., Ahrens-Barbeau, C., Hallet, M. J. . . . Pierc, K. (2011b). Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA*, 306(18), 2001-2010.

Damiano, Cara R., et al. “Future Directions for Research in Autism Spectrum Disorders”. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, vol. 43, nº 5, setembro de 2014, p. 828–43. DOI. org (Crossref), <https://doi.org/10.1080/15374416.2014.945214>.

Doyle CA, McDougle CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012 Sep;14(3):263-79.

Duchan, E., & Patel, D. R. (2012). *Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. Pediatric Clinics of North America*, 59(1), 27–43. doi:10.1016/j.pcl.2011.10.003

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.

Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML, Yates A, Karumanchi SD. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *J Clin Psychiatry.* 1992;53(3):77–82.

Garcia, Aline Helen Corrêa et al. Transtornos do espectro do autismo: avaliação e comorbidades em alunos de Barueri, São Paulo. *Psicol. teor. prat.*, Abr 2016, vol.18, no.1, p.166-177. ISSN 1516-3687

Genovese, A., & Butler, M. G. (2020). Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4726. doi:10.3390/ijms21134726

Gordon I, Jack A, Pretzsch CM, Vander Wyk B, Leckman JF, Feldman R, et al. Intranasal oxytocin enhances connectivity in the neural circuitry supporting social motivation and social perception in children with autism. *Sci Rep*. 2016;6:35054.

Hahamy A, Behrmann M, Malach R. The idiosyncratic brain: distortion of spontaneous connectivity patterns in autism spectrum disorder. *Nat Neurosci*. 2015 Feb;18(2):302-9. doi: 10.1038/nn.3919. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25599222.

Hahler, E.-M., & Elsabbagh, M. (2014). Autism: A Global Perspective. *Current Developmental Disorders Reports*, 2(1), 58–64. doi:10.1007/s40474-014-0033-3

Hiller, RM, Young, RL, & Weber, N.. Diferenças sexuais no transtorno do espectro do autismo com base nos critérios do DSM-5: evidências de relatórios de médicos e professores . *Journal of abnormal child psychology* , v. 42 (8), p. 1381-1393, 2014.

Hollander E, Soorya L, Chaplin W, et al. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 2012;169:292–299.

Huang Y, Huang X, Ebstein RP, Yu R. Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: a multilevel meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021.

Kodak, T., & Bergmann, S. (2020). Autism Spectrum Disorder. *Pediatric Clinics of North America*. doi:10.1016/j.pcl.2020.02.007

King BH, Hollander E, Sikich L, et al. Lack of Efficacy of Citalopram in Children With Autism Spectrum Disorders and High Levels of Repetitive Behavior: Citalopram Ineffective in Children With Autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(6):583–590. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.30

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.

Lacivita E, Perrone R, Margari L, Leopoldo M. Targets for Drug Therapy for Autism Spectrum Disorder: Challenges and Future Directions. *J Med Chem*. 2017 Nov 22;60(22):9114-9141. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00965. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29039668.

LeClerc S, Easley D. Pharmacological therapies for autism spectrum disorder: a review. *P T*. 2015 Jun;40(6):389-97.

Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 56, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2017. p. 466–74.

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.

Moreira, D. P. Estudos de comorbidades e dos aspectos genéticos de pacientes com transtorno do espectro autista. Instituto de Biociências da

Universidade de São Paulo. *Revista Psicologia: Teoria e Prática*, 18(1), 166-177. São Paulo, SP, jan.abr. 2012. ISSN 15163687 (impresso), ISSN 19806906.

Namerow LB, Thomas P, Bostic JQ, et al. Use of citalopram in pervasive developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2003;24(2):104–8

Nezgovorva F. Taylor and Hollander Cannabis, Cannabionids and Immunomodulatory agents. *Textbook of Autism Spectrum Disorders: Am Psychiatric Assoc Publishing Washington DC*; 2022. p. 586–603.

Nikolov, Jonker, J., & Scahill, L. (2006). Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros.

Posey DJ, Puntney JI, Sasher TM, Kem DL, McDougle CJ. Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(2):233–41.

Revista Brasileira de Psiquiatria, 28(supl 1), s39–s46. doi:10.1590/s1516-44462006000500006

Oswald DP, Sonenklar NA. Medication use among children with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17 (3) 348- 355

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

Silva, Joycyelly L. Garcia da, et al. “Autismo e hipoperfusão cerebral Autism and cerebral hyperperfusion”. *Brazilian Journal of Health Review*, vol. 4, nº 1, 2021, p. 2153–66. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-175>.

Soorya, L., Kiarashi, J., & Hollander, E. (2008). *Psychopharmacologic Interventions for Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders*. *Child and*

Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 17(4), 753–771.
doi:10.1016/j.chc.2008.06.003

Shomrat, T.; Neshet, 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.

Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(11).

Zilbovicius, M., Meresse, I., & Boddaert, N. (2006). *Autismo: neuroimagem. Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(suppl 1), s21–s28.
doi:10.1590/s1516-44462006000500004

Caroline Araskiro Pessoa

Aluna: Caroline Araskiro Pessoa

T Marcourakis

Orientadora: Tania Marcourakis