



AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

ELIAS FERREIRA DE MELO QUEIROGA
MARIA CLARA BASTOS ANACLETO FERNANDES DE SÁ
DANIEL COSTA DE ALMEIDA

**IMPACTOS DOS EVENTOS ADVERSOS DA FARMACOTERAPIA NO
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**

Cabedelo – PB
2024

ELIAS FERREIRA DE MELO QUEIROGA
MARIA CLARA BASTOS ANACLETO FERNANDES DE SÁ
DANIEL COSTA DE ALMEIDA

**IMPACTOS DOS EVENTOS ADVERSOS DA FARMACOTERAPIA NO
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Afya Faculdade de
Ciências Médicas da Paraíba como
requisito parcial para a obtenção do grau
de Bacharel em Medicina.
Orientadora: Tâmara Albuquerque Leite
Guedes

Biblioteca Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – Afya Paraíba

- Q3i Queiroga, Elias Ferreira de Melo.
 Impactos de eventos adversos da farmacoterapia no
 transtorno do espectro autista / Elias Ferreira de Melo Queiroga;
 Maria Clara Bastos Anacleto Fernandes de Sá; Daniel Costa de
 Almeida. – Cabedelo, 2024.
 13 f.
- Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) –
 Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, 2024.
 Orientadora: Tâmara Albuquerque Leite Guedes.
1. Efeitos colaterais. 2. Transtorno do espectro autista. 3.
 Psicofármacos. I. De Sá, Maria Clara Bastos Anacleto. II. Almeida,
 Daniel Costa de. III. Guedes, Tâmara Albuquerque Leite
 (orientadora). IV. Título.

CDU: 616.1

Impactos dos eventos adversos da farmacoterapia no Transtorno do Espectro Autista

Impacts of adverse effects of pharmacotherapy in Autism Spectrum Disorder

Elias Ferreira de Melo Queiroga¹, Maria Clara Bastos Anacleto Fernandes de Sá¹, Daniel Costa de Almeida¹, Tâmara Albuquerque Leite Guedes²

¹ Graduação em Medicina - Afya – Ciências Médicas da Paraíba ² Professora orientadora - Afya - Ciências Médicas da Paraíba

RESUMO

Objetivo: Identificar os principais fármacos utilizados no tratamento do Transtorno do Espectro Autista (TEA), as principais classes medicamentosas e os efeitos colaterais cognitivos da medicação excessiva. **Métodos:** Foi realizada uma busca nas bases de dados MEDLINE, BVS, e PubMed pelas palavras chave encontrados no DECS, que foram guiadas por critérios de busca, como artigos completos e disponíveis nos últimos 10 anos, em idiomas português, inglês e espanhol e critérios de exclusão são artigos publicados em outros idiomas, não disponíveis e que não abordam a temática diretamente. A revisão foi conduzida pelo fluxograma PRISMA. **Resultados:** A pesquisa final incluiu 22 artigos que abordaram os efeitos colaterais de diversos fármacos, como Risperidona, Aripiprazol e psicoestimulantes, sendo esses os principais sonolência, lentidão cognitiva e insônia, além de efeitos que impactam na cognição. **Considerações finais:** Concluiu-se que os principais fármacos são eficazes para tratar alguns sintomas do TEA, mas deve-se colocar na balança os efeitos colaterais cognitivos diretos e indiretos (sonolência, insônia) e se faz necessário produzir mais pesquisas acerca das medicações off-label.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Efeitos colaterais; Psicofármacos;

ABSTRACT

Objective: To identify the main drugs used in the treatment of Autism Spectrum Disorder (ASD), the main drug classes, and the cognitive side effects of excessive medication. **Methods:** A search was carried out in the MEDLINE, VHL, and PubMed databases for the keywords found in DECS, which were guided by search criteria, such as complete articles available in the last 10 years, in Portuguese, English and Spanish and exclusion criteria These are articles published in other languages, not available and that do not directly address the topic. The review was conducted using the PRISMA flowchart. **Results:** The final research included 22 articles that addressed the side effects of various drugs, such as Risperidone, Aripiprazole, and psychostimulants, with the main ones being drowsiness, cognitive slowing, and insomnia, in addition to effects that impact cognition. **Conclusions:** It is concluded that the main drugs are effective in treating some symptoms of ASD, but the direct and indirect cognitive side effects (drowsiness, insomnia) must be weighed, and more research on off-label medications is necessary.

Key words: Autism spectrum disorder; Side effects; Psychopharmacology.

INTRODUÇÃO

O TEA (Transtorno do Espectro Autista) é um transtorno que tem como características clínicas principais prejuízos qualitativos e quantitativos na comunicação social, como da linguagem verbal e não verbal. Além disso, há anomalias sensoriais, interesses restritivos, rigidez em rotinas, hábitos e comportamentos repetitivos. Os sinais são aparentes e costumam se manifestar nos primeiros anos de vida, podendo diminuir com o tempo, mas as incapacidades são persistentes e limitam a autonomia e a funcionalidade do indivíduo. Os prejuízos incluem a linguagem, aprendizagem e comportamento adaptativos, podendo ter associado outros transtornos do neurodesenvolvimento, transtornos mentais e neurológicos (Nardi; Da Silva; Quevedo, 2021).

Pode ser definido segundo o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V TR): (A) Um déficit persistente na comunicação social e interação social em múltiplos contextos e (B) padrões restritivos e repetitivos de comportamento, interesse ou atividades. O diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo implica também (C) a presença destes sintomas precocemente no período do desenvolvimento, bem como (D) o prejuízo clinicamente significativo do funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes na vida do indivíduo em questão, sendo que (E) estas perturbações não sejam mais bem explicadas por deficiência intelectual ou por atraso global do desenvolvimento (Dos Reis Isaías, 2019).

Uma das formas de tratamento é a utilização de psicofármacos como terapia adjuvante para redução de sintomas específicos e manifestações do transtorno a fim de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos, juntamente com intervenções psicossociais (Sousa, 2021).

Estudos afirmam que 25 a 65% de crianças com TEA utilizam abordagens farmacológicas, embora suas evidências de eficácia sejam limitadas. Dentre as principais classes prescritas, estão os antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e estimulantes. Entretanto, sabe-se que não existe um direcionamento específico para o autismo, esses buscam tratar e/ou reduzir sintomas secundários (Barros Neto, 2021).

A FDA (Food and Drugs Administration) aprovou apenas dois medicamentos para autismo, são esses a risperidona e o aripiprazol. No Brasil apenas risperidona e periciazina têm recomendação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Esses são considerados antipsicóticos atípicos, são mais utilizados em comparação a outros antipsicóticos típicos pela sua diminuição em efeitos colaterais neurológicos de curto prazo (parkinsonismo, discinesia tardia). A risperidona possui afinidade com os receptores DA, D2-D4, 5HT2A, 5-HT2C. Estudos comprovam que esse fármaco teria menos efeitos colaterais e melhoras em sintomas como hiperatividade e estereotipias, isolamento social, irritabilidade, hiperprolactinemia, ainda assim, tem seu principal efeito colateral o ganho de peso (Barros Neto, 2019).

O aripiprazol é um agonista parcial da dopamina, liga-se aos receptores pré-sinápticos (D2 e D3) e de serotonina 5HT1A e ao 5HT2A, são vistos como fármacos sem muitos efeitos colaterais e melhoras em comportamentos mais-adaptativos. Outros fármacos além dos antipsicóticos são utilizados para tratamento de sintomas associados e ou comorbidades no TEA. São esses antidepressivos (ISRS), inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRN), antidepressivos tricíclicos (ADT), existem também os fármacos considerado off-label (não licenciados) (Barros Neto, 2019).

Fármacos psicoestimulantes como o metilfenidato, utilizado para Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), este atua na captura de catecolaminas, inibindo o transporte de norepinefrina (noradrenalina, dopamina e serotonina) são usados para sintomas de hiperatividade e agitação, esses podem ser sintomas também apresentados no TEA.

Desse modo, o objetivo do presente estudo é discutir os eventos adversos dos medicamentos prescritos para o TEA, além de identificar as principais classes de fármacos e citar os efeitos colaterais gerais, através de uma revisão integrativa de literatura com dados recentes dos últimos dez anos, buscando alcançar resultados e informações esclarecedoras a respeito do tema.

MÉTODOS

O presente trabalho foi uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa, essa, segundo Souza, Silva e Carvalho (2010) é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, e permite uma inclusão de estudos experimentais e não experimentais, combinando dados da pesquisa teórica e empírica, define conceitos, revisa teorias e evidências e analisa problemas metodológicas de um tópico particular. Para delinear o estudo, sugere a seguinte pergunta norteadora: O que as produções científicas existentes dizem acerca dos eventos adversos no tratamento farmacológico do TEA?

Foram utilizadas publicações na forma de artigos científicos, esta pesquisa se baseou nas bases de dados disponíveis na USA National Library of Medicine (MEDLINE), PubMed (National Library of Medicine), e Scielo. Utilizou-se os descritores nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS): Transtorno do Espectro Autista, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Utilizou-se as seguintes combinações: Transtorno do Espectro Autista AND Efeitos Colaterais OR Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

Os critérios de inclusão foram: artigos completos e disponíveis eletronicamente, no período de janeiro de 2013 até 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão: artigos em duplicidade, que foram publicados antes de 2013, publicados em outro idioma (exceto português, inglês e espanhol), revisão de literatura, que não abordavam diretamente a temática após leitura de título e resumo. A revisão foi conduzida seguindo um delineamento metodológico estruturado em seis etapas, orientado pelo *Check List Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*, que sistematiza as informações coletadas. A figura 1 exemplifica o processo da revisão integrativa:

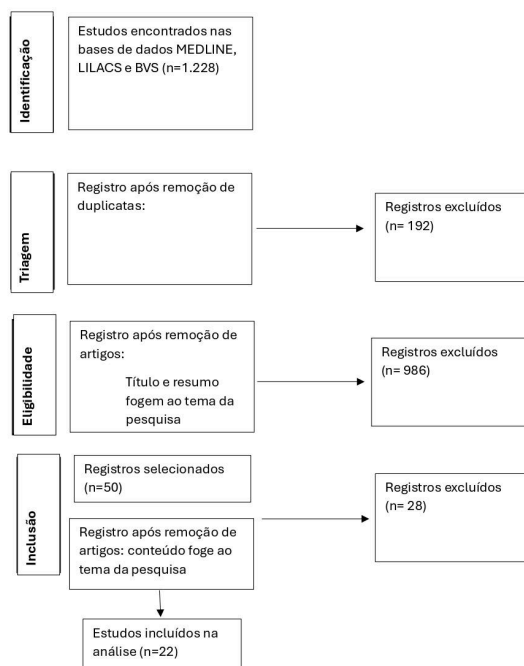


Figura 1: Fluxograma de seleção de publicações (2024).

A partir da seleção dos artigos, foram elencadas as informações exploradas dos estudos: ano de publicação, autores, título, tipo de estudo e efeitos colaterais. Para processo de seleção dos artigos foi utilizado o software Rayann CQRL, instrumento que possibilita sistematizar o banco de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca realizada a partir das bases de dados SciELO, MEDLINE e PubMed, utilizando critérios de inclusão, foram identificados por fim um total de 22 artigos que versam sobre os principais efeitos colaterais relacionados aos medicamentos label e off-label. Dentro desses, os resultados foram analisados organizados em 5 principais categorias, essas: aripiprazol (1), risperidona (2), outros antipsicóticos (3), ISRS e ISRN (4) e psicoestimulantes e atomoxetina (5)

Aripiprazol

Encontrou-se um total de 6 artigos de 22 (27%) que versam especificamente sobre os efeitos colaterais do aripiprazol: entre esses, sonolência foi o efeito cognitivo mais predominante, relatado em 4 dos estudos (67%). Em três artigos (Sugimoto, *et al*, 2021; Jakobsen, *et al* 2016; Hermans, *et al*, 2) relataram o aumento do peso como um efeito adverso presente, outro efeito relacionado foi o aumento e a diminuição do apetite (Ghanizadeh, Sahraeizadeh e Berk, 2014), que podem ser relacionados à alteração no peso conforme quadro abaixo:

Quadro 1: Síntese dos artigos sobre os efeitos colaterais do aripiprazol

Ano de publicação	Autores	Título	Tipo de estudo	Efeitos colaterais
2014	Ghanizadeh, Sahraeizadeh e Berk	A head to head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial	Ensaio clínico randomizado	Sonolência, aumento do apetite, lentidão
2018	Hironoby e Ichikawa	An open-label extension Long-term study of aripiprazole for irritability in Children and Adolescents with Autistic Disorder in Japan	Estudo de extensão aberto	Sonolência e insônia
2018	Kim et al	Aripiprazole for irritability in Asian Children and Adolescents with Autistic Disorder: A 12-Week, Multinational, Multicenter, Prospective Open-Label Study	Estudo prospectivo aberto multicêntrico	Sonolência, sedação, dor de cabeça
2021	Sugimoto et al	Aripiprazole in the real world treatment for irritability associated with autism spectrum disorder in children and adolescents in japan: 52 week post-marketing surveillance	Estudo observacional prospectivo multicentrico	Sonolência, aumento de peso, náusea e dor de cabeça
2016	Jakobsen et al	Neurological, metabolic, and psychiatric adverse effects in children and adolescents treated with aripiprazole	Não especificado	Insônia crônica, parkinsonismo e ganho de peso
2023	Hermans et al	Towards precision dosing of aripiprazole in children and adolescents with autism spectrum disorder: linking blood levels to weight gain and effectiveness	Estudo prospectivo observacional	Ganho de peso

Fonte: acervo dos autores. 2024.

Compreende-se que o efeito cognitivo a sonolência e também a presença da insônia como presente nos resultados, de acordo com Santos-Coelho (2020) o sono é importante em todos os aspectos da vida, entretanto, para a cognição, é essencial. Episódios de insônia podem afetar os componentes como consolidação da memória, longas privações de sono podem afetar a capacidade de tomada de decisão, além de causar alterações na percepção visual e visuo espacial, diminuição da vigilância espacial e acuidade.

Outros efeitos colaterais cognitivos mais citados foram fadiga e lentidão em Ghanizadeh, Sahraeizadeh e Berk (2014), insônia no artigo de Hironoby e Ichikawa (2018), sedação e cefaleia em Kim, *et al* (2018), náusea, dor de cabeça e insônia em Sugimoto, *et al* (2021) e insônia extrema no artigo de

Jakobsen, *et al* (2016). No artigo de Hermans, *et al* (2023), esse foi o único que não citou efeitos cognitivos, o único efeito colateral relatado foi o ganho de peso.

A lentidão, efeito cognitivo presente nos achados, é diretamente uma observação da lentidão do raciocínio, da capacidade de pensar e agir que é dificultada como um efeito colateral, existe um construto denominado Tempo Cognitivo Lento, citado em Campodron, *et al* (2013), que muitas vezes pode ser associado ao TDAH mas também pode ser independente, em relação aos resultados, esse deve ser proveniente de um efeito colateral medicamentoso; De acordo com Dos Reis (2019), o TEA é um transtorno que afeta o aprendizado, desenvolvimento e socialização da criança, um prejuízo cognitivo pode comprometer ainda mais esses processos no desenvolvimento da criança. Então é essencial balancear o custo-benefício do fármaco em detrimento da sua ação farmacológica em relação a seu efeito colateral cognitivo.

Todos os estudos relataram uma tolerabilidade e eficácia grande do aripiprazol (100%), mesmo em todos esses versando sobre esses diversos efeitos colaterais supracitados. Compreende-se que nessa categoria, os efeitos cognitivos não foram muito abrangentes e outros efeitos não-cognitivos (ganho de peso e aumento do apetite) foram identificados, esses, também são relevantes e devem ser levados em conta na decisão da farmacoterapia.

Risperidona

De 22 artigos incluídos na pesquisa, foram encontrados 7 (31%%) sobre Risperidona e seus efeitos colaterais. Dentre os principais efeitos, estão: ganho de peso, sedação/sonolência, sintomas extrapiramidais, em menor porcentagem, foram citados em algumas pesquisas, sintomas de discinesia associados a retirada do medicamento, em Kumar, *et al* (2018) e Nikvarz N, *et al* (2017) e enurese em Aman M, *et al* (2015), convulsão e constipação em Aman M, *et al* (2015), agressividade em Kidd V (2018), hiperprolactinemia em Kloosterboer, *et al* (2021) e Al-Huseini, *et al* (2022), estando estes relacionados ao uso ou a cessação abrupta do medicamento.

Quadro 2: Síntese dos artigos sobre os efeitos colaterais da risperidona

Ano de publicação	Autores	Título	Tipo de Estudo	Efeitos colaterais
2021	Kloosterboer SM; de Winter BCM; Reichart CG; Kouijzer MEJ; de Kroon MMJ; van Daalen E; Ester WA; Rieken R; Dieleman GC; van Altena D; Bartelds B; van Schaik RHN; Nasserinejad K; Hillegers MHJ; van Gelder T; Dierckx B; Koch BCP;	Risperidone plasma concentrations are associated with side effects and effectiveness in children and adolescents with autism spectrum disorder	Estudo Prospectivo Observacional	Sedação, ganho de peso, níveis altos de prolactina
2018	Kumar, Maanvi; Mattison, Richard; Baweja, Raman;	Withdrawal-Emergent Dyskinesia After Acute Discontinuation of Risperidone in a Child	Estudo de Caso	Discinesia tardia induzida pela retirada do medicamento

		With Autism Spectrum Disorder.		
2017	Nikvarz N; Alagband-Rad J; Tehrani-Doost M; Alimadadi A; Ghaeli P;	Comparing Efficacy and Side Effects of Memantine vs. Risperidone in the Treatment of Autistic Disorder.	Ensaio Randomizado	Aumento do apetite e sonolência
2022	Al-Huseini S; Al-Barhoumi A; Al-Balushi M; Al-Hosni A; Al-Mahrouti T; Al-Mahrizi B; Jaju S; Mirza H;	Effectiveness and Adverse Effects of Risperidone in Children with Autism Spectrum Disorder in a Naturalistic Clinical Setting at a University Hospital in Oman.	Estudo Retrospectivo	Ganho de peso, sonolência, sintomas extrapiramidais, hiperprolactinemia
2018	Kidd V;	Risperidone-Induced Tardive Dyskinesia in an Autistic Child.	Relato de Caso	Discinesia, insônia e agressividade
2023	Da Silva JF; Honorato MM; Cremaschi RMC; Coelho FMS;	Efficacy and tolerance profile of risperidone use in people with autism spectrum disorder in a clinic in Santarém, Pará, Brazil. A retrospective study.	Estudo Transversal Retrospectivo	Sedação e ganho de peso
2015	Aman M; Rettiganti M; Nagaraja HN; Hollway JA; McCracken J; McDougale CJ; Tierney E; Scahill L; Arnold LE; Hellings J; Posey DJ; Swiezy NB; Ghuman J; Grados M; Shah B; Vitiello B;	Tolerability, Safety, and Benefits of Risperidone in Children and Adolescents with Autism: 21-Month Follow-up After 8-Week Placebo-Controlled Trial.	Estudo controlado por Placebo	Ganho de peso, apetite excessivo, enurese, constipação e convulsão.

Fonte: acervo dos autores. 2024.

Dessa forma, o sintoma cognitivo mais observado em decorrência do uso de Risperidona em pacientes com TEA, é a sonolência/sedação, sendo encontrado em quatro artigos. O ganho de peso seria o principal efeito colateral não cognitivo do uso da medicação, presente em 5 (22%) dos 22 estudos.

Apesar dos efeitos observados nos pacientes, a Risperidona é uma das únicas drogas liberadas pelo FDA para utilização no TEA, sendo eficaz para diminuir sintomas como irritabilidade, considerada segura para uso de curto a médio prazo. Segundo Da Silva (2023), os efeitos colaterais, principalmente ganho de peso e sonolência, são preditores de descontinuação do tratamento, impactando em efeitos colaterais relacionados à interrupção da medicação, Kidd (2018), cita a discinesia como efeito colateral tardio. Dessa forma, deve-se considerar efeitos que não são cognitivos, mas que geram impactos na cognição do paciente. A sonolência, um dos principais efeitos colaterais do medicamento, impacta diretamente na aprendizagem de um paciente com TEA em uso contínuo da Risperidona.

Outros antipsicóticos

Foram encontrados 2 artigos que não citam o aripiprazol e a risperidona, em Mclennan (2019), cita 5 psicotrópicos e o efeito colateral metabólico seria a obesidade, em Naguy (2017), citava o sertindol como uma opção de antipsicótico para TEA sem efeitos colaterais metabólicos. Esses, apesar de citarem efeitos metabólicos e obesidade, não fazem referência a efeitos cognitivos diretos, mas indiretamente, em trabalhos como o de Carvalheiro (2021), faz referência ao estresse oxidativo e que podem ter efeitos cognitivos e até influenciar doenças neurodegenerativas.

Quadro 3: Síntese dos artigos sobre os efeitos colaterais de outros antipsicóticos

Ano de publicação	Autores	Título	Tipo de estudo	Efeitos colaterais
2019	Mclennan JD	Depriscing in a youth with an intelectual disability, autism, behavioral problems and medication-related obesity: a case study	Estudo de caso	Obesidade
2017	Naguy	Succesfull use of sertindole for severe behavioral dyscontrol in a pediatric case of syndromic autism spectrum disorder	Estudo de caso	Sem efeitos colaterais metabólicos

Fonte: acervo dos autores. 2024.

Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Norepinefrina (ISRS e ISRN)

O total de artigos de ISRN e ISRS é de 2 artigos de 22 totais (9%) , que falam dos seus efeitos colaterais; tendo como principal efeitos que em *Chugani DC., et al* (2016) mostra que o uso de buspirona faz com que os portadores do TEA tenham o suprimento da locomoção e, de acordo com o aumento de doses, a locomoção fica mais comprometida e os comportamentos de movimentos repetitivos ficam cada vez mais frequentes, *Garcia-Delgar, Blanca, et al* (2018)¹² que é o outro artigo correspondente aos outros (50%) dessa classe, fala que o estudo não fornece efeitos colaterais, mas mostra que os ISRS podem afetar a cognição de várias maneiras, tendo a possibilidade de apresentar fadiga, sonolência, dificuldade de concentração e a relação com problemas de memória nos pacientes. Tendo em consideração os artigos que falam dos ISRS e dos ISRN, mostram os apresentados efeitos locomotores e metabólicos, onde os mesmo não mostram exemplos de efeitos cognitivos.

Psicoestimulantes e Atomoxetina (ATX)

Os artigos de metilfenidato são de total de 5 artigos de 22 totais (23%), que explicam os seus efeitos colaterais; existindo uma relevância em seguintes efeitos, em 75% dos casos dos artigos selecionados, pacientes tiveram cefaléia e diminuição de apetite, tendo a perda de peso como consequência. Em 50% dos casos dos artigos selecionados existiram ansiedade, insônia e náuseas e em 25% de relevância na seleção de artigos, foram vistos que os pacientes apresentaram, ansiedade, dor abdominal, nervosismo, irritabilidade, aumento de pressão arterial, aumento na frequência cardíaca,

redução do crescimento em crianças a longo prazo e discinesia orofacial. De acordo com *Serkan Gunes, et al* (2017), a razão dos efeitos do metilfenidato vem da interação do medicamento com o SNC, aumentando os níveis de certos neurotransmissores, nesse caso a dopamina e noradrenalina são afetadas, o que aumenta a disponibilidade desses neurotransmissores na sinapse, o espaço de onde acontece a comunicação entre os neurônios, também atuando na modulação da atividade cerebral, que acontece no córtex pré-frontal, onde vai se desenvolver esses efeitos.

Presente no estudo como um psicofármaco, a Atomoxetina (ATX) se apresenta no artigo que corresponde a 1 artigo dos 23 artigos totais (4,34%) relacionados ao tema, Benjamin L. Handen(2015) traz a ATX, onde mostram que os seus efeitos colaterais apresentam irritabilidade aumentada, agitação, agressão, insônia, além de efeitos gastrointestinais como redução do apetite, vômitos, constipação, diarreia e dor abdominal, que não se caracterizam como efeitos cognitivos, mas que impactam na aprendizagem podendo levar aos efeitos cognitivos. O motivo que causa os efeitos cognitivos é a forma de como medicamento interage no Sistema Nervoso Central (SNC), a ATX sendo um inibidor potente do transportador de norepinefrina pós-sináptico no córtex pré-frontal, o que pode acabar afetando a regulação dos neurotransmissores como a norepinefrina.

Quadro 4: Síntese dos artigos sobre os efeitos colaterais de psicoestimulantes e atomoxetina

Ano de publicação	Autores	Título	Tipo de Estudo	Efeitos colaterais
2017	Serkan Gunes	"Modified-Release Methylphenidate-Related Trichotillomania in a Boy with Autism Spectrum Disorder"	Estudo de caso	Dor de cabeça, dor abdominal, náuseas, perda de apetite, perda de peso, insônia, ansiedade e nervosismo.
2018	Bala'zs J,Besnyo M, Ga'doros J Bloch MH, Panza KE,Landeros-Weisenberger A, Leckman JF Correll CU, Kane JM, Citrome L Markowitz JS, DeVane CL, Pestreich LK, Patrick KS, Muniz R ,Yilmaz AE, Donmez A, Orun E, Tas T, Isik B, Sonmez FM.	"Dexmethylphenidate Extended Release-Associated Orofacial Dyskinesia in an Adolescent with Autism Spectrum Disorder After Prolonged Use"	Estudo de caso	Discinesia orofacial.
2021	Ghirardi et al	ADHD medication use and unintentional injuries in individuals with co-occurring neurodevelopmental disorders	Estudo observacional	Perda de apetite,insônia, dor de cabeça, náuseas, irritabilidade,

				aumento de PA e de frequência cardíaca, redução do crescimento da criança.
2015	Benjamin L. Handen, PhD, Michael G. Aman, PhD, L. Eugene Arnold, MD, Susan L. Hyman, MD, e Rameshwari V	"Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder"	Ensaio Clínico randomizado	Irritabilidade aumentada, agitação, agressão, apetite, vômitos, constipação e dor abdominal.
2020	Gagan Joshi, Maura DiSalvo, Janet WozniakAmy Yule, Craig Surman, Ronna Fried, Maribel Galdo, Barbora, Abigail Belser.	Um estudo prospectivo aberto de metilfenidato líquido de ação prolongada para o tratamento do transtorno do déficit de atenção; hiperatividade em adultos intelectualmente capazes com transtorno do espectro autista.	Ensaio Clínico prospectivo aberto	Dor de cabeça, insônia, ansiedade, diminuição do apetite.

Fonte: acervo dos autores. 2024.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo reflete acerca dos efeitos colaterais cognitivos encontrados no tratamento farmacológico do TEA, compreende-se que dos medicamentos que são aprovados pela FDA para uso são o aripiprazol e a risperidona. Compreende-se que a maioria dos estudos encontrados foram acerca desses dois (59%), e incluem efeitos colaterais cognitivos como lentidão cognitiva, sonolência e insônia que podem vir a acarretar efeitos cognitivos também.

Outros efeitos não-cognitivos encontrados foram o ganho de peso, aumento do apetite e a discinesia. No caso dos psicoestimulantes, os efeitos colaterais mais prevalentes foram dor de cabeça, nervosismo e irritabilidade, estes, não são efeitos cognitivos, mas tem relação direta com o funcionamento cognitivo. Compreende-se a necessidade de investigar mais acerca dos medicamentos que são off-label para o TEA, visto que foram achados poucos estudos e identifica-se a necessidade da escolha efetiva do psicofármaco para criança a fim de conduzir um melhor desenvolvimento sem tantos atrasos cognitivos e efeitos colaterais relacionados.

Uma lacuna presente no estudo é a inclusão de outras base de dados, para posteriores estudos seria interessante uma maior inclusão de base de dados para ampliar a busca sobre efeitos colaterais cognitivos, e que incluam também pesquisas de revisão de literatura.

REFERÊNCIAS

AL-HUSEINI, Salim et al. Effectiveness and adverse effects of risperidone in children with autism Spectrum disorder in a naturalistic clinical setting at a University Hospital in Oman. **Autism Research and Treatment**, v. 2022, 2022. p

AMAN, Michael et al. Tolerability, safety, and benefits of risperidone in children and adolescents with autism: 21-month follow-up after 8-week placebo-controlled trial. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 25, n. 6, p. 482-493, 2015.

BARROS NETO, Sebastião Gonçalves de. **Gravidade do Transtorno do Espectro Autista como preditor de farmacoterapia**. 2021.

BARROS NETO, Sebastião Gonçalves de; BRUNONI, Decio; CYSNEIROS, Roberta Monterazzo. Abordagem psicofarmacológica no transtorno do espectro autista: uma revisão narrativa. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, v. 19, n. 2, 2019.

BAWEJA, Raman, Besnyo M, Ga'doros J Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF Correll CU, Kane JM, Citrome L Markowitz JS, DeVane CL, Pestreich LK, Patrick KS, Muniz R ,Yilmaz AE, Donmez A, Orun E, Tas T, Isik B, Sonmez FM. **Journal of Clinical Psychopharmacology**. 2018.

BENJAMIN L , HANDEN; Aman, Michael G; Arnold, L. Eugene; Hyman, Susan L; Tumuluru, Rameshwari V; Lecavalier, Luc; Corbett-Dick, Patrícia; Pan, Xueliang; Hollway, Jill A; Buchan-Page, Kristin A; Silverman, Laura B; Marrom, Nicole V; Arroz, Robert R; Hellings, Jéssica; Mruzek, Daniel W; McAuliffe-Bellin, Sarah; Magoado, Elizabeth A; Ryan, Melissa M; Levato, Lynne; Smith, Tristram; "Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry** - Volume 54, Edição 11, pp. 905-15, 2015.

CAMPRODON, Ester et al. El tempo cognitivo lento: Revisión de un constructo x. **Revista de Psicopatología y Psicología Clínica**, v. 18, n. 2, p. 151-168, 2013.

CAVALHEIRO, Eulla Keimili Fernandes Ferreira. Efeitos da obesidade sobre parâmetros neuroinflamatórios e neuroquímicos em modelo animal de doença de Parkinson induzido por reserpina. 2021.

CHUGANI DC, Chugani HT, Wiznitzer M, Parikh S, Evans PA, Hansen RL, Nass R, Janisse JJ, Dixon-Thomas P, Behen M, Rothermel R, Parker JS, Kumar A, Muzik O, Edwards DJ, Hirtz D; Autism Center of Excellence Network. Efficacy of Low-Dose Buspirone for Restricted and Repetitive Behavior in Young Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Trial. **O Jornal de Pediatria**. 2016.

DA SILVA, João Ferreira et al. Efficacy and tolerance profile of risperidone use in people with autism spectrum disorder in a clinic in Santarém, Pará, Brazil. A retrospective study. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 14, n. 2, p. 308, 2023.

DOS REIS ISAÍAS, Jorge Miguel. Prevalência e Etiologia de Transtornos do Espectro do Autismo o Que Mudou Nos Últimos Cinco Anos?. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior (Portugal).2019.

GARCIA-DELGAR B, Morer A, Varela E, Romero S, García M, Coffey BJ, Lázaro L. Activation in Children and Adolescents Treated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Weighty Reason? **J Clin Psychopharmacol**. 2018.

GHANIZADEH, Ahmad; SAHRAEIZADEH, Aliakbar; BERK, Michael. A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. **Child Psychiatry & Human Development**, v. 45, p. 185-192, 2014.

GHIRARDI L , Chen Q, Chang Z, Kuja-Halkola R, Skoglund C, Quinn PD, D'Onofrio BM, Larsson H. Use of medication for attention-deficit/hyperactivity disorder and risk of unintentional injuries in children and adolescents with co-occurring neurodevelopmental disorders. **J Child Psychol Psychiatry**. 2020.

GUNES, Serkan. Modified-release methylphenidate-related trichotillomania in a boy with autism spectrum disorder. **J Child Adolesc Psychopharmacol**, v. 27, n. 7, p. 675-6, 2017.

HERMANS, Rebecca A. et al. Towards precision dosing of aripiprazole in children and adolescents with autism spectrum disorder: Linking blood levels to weight gain and effectiveness. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 89, n. 10, p. 3026-3036, 2023.

ICHIKAWA, Hironobu et al. An open-label extension long-term study of the safety and efficacy of aripiprazole for irritability in children and adolescents with autistic disorder in Japan. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 72, n. 2, p. 84-94, 2018.

JAKOBSEN, Klaus Damgaard et al. Neurological, metabolic, and psychiatric adverse events in children and adolescents treated with aripiprazole. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 36, n. 5, p. 496-499, 2016.

JOSHI, Gagan et al. A prospective open-label trial of long-acting liquid methylphenidate for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in intellectually capable adults with autism spectrum disorder. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 21, n. 4, p. 274-290, 2020.

KIDD, Vasco. Risperidone-induced tardive dyskinesia in an autistic child. **The Primary Care Companion for CNS Disorders**, v. 20, n. 6, p. 27261, 2018.

KIM, Hyo-Won et al. Aripiprazole for irritability in asian children and adolescents with autistic disorder: A 12-week, multinational, multicenter, prospective open-label study. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 28, n. 6, p. 402-408, 2018.

KLOOSTERBOER, Sanne Maartje et al. Risperidone plasma concentrations are associated with side effects and effectiveness in children and adolescents with autism spectrum disorder. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 3, p. 1069-1081, 2021.

KUMAR, Maanvi; MATTISON, Richard; BAWEJA, Raman. Withdrawal-emergent dyskinesia after acute discontinuation of risperidone in a child with autism spectrum disorder. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 38, n. 6, p. 640-642, 2018.

MCLENNAN, John D. Deprescribing in a youth with an intellectual disability, autism, behavioural problems, and medication-related obesity: a case study. **Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 28, n. 3, p. 141, 2019.

NAGUY, Ahmed. Successful Use of Sertindole for Severe Behavioral Dyscontrol in a Pediatric Case of Syndromic Autism Spectrum Disorder. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 27, n. 5, p. 471-472, 2017.

NARDI, Antonio Egídio; DA SILVA, Antônio Geraldo; QUEVEDO, João. **Tratado de psiquiatria da Associação Brasileira de Psiquiatria**. Artmed Editora, 2021.

NIKVARZ, Nikvarz et al. Comparing efficacy and side effects of memantine vs. risperidone in the treatment of autistic disorder. **Pharmacopsychiatry**, v. 50, n. 01, p. 19-25, 2017.

SANTOS-COELHO, Fernando Morgadinho. Impacto da privação de sono sobre cérebro, comportamento e emoções. **Medicina Interna de México**, v. 36, n. S1, p. 17-19, 2020.

SOARES, Cibele Siebra; DE ALMONDES, Katie Moraes. Sono e cognição: implicações da privação do sono para a percepção visual e visuoespacial. **Psico**, v. 43, n. 1, 2012.

SOUSA, Gabriela Barreto; FONSÊCA, Válbria Valéria Lucas da. **Uso farmacológico no transtorno do espectro autista**. 2021.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

SUGIMOTO, Yuna et al. Aripiprazole in the real-world treatment for irritability associated with autism spectrum disorder in children and adolescents in Japan: 52-week post-marketing surveillance. **BMC psychiatry**, v. 21, p. 1-12, 2021.