

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

Curso de Medicina

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA RISPERIDONA COMPARADA AO PLACEBO E AO
ARIPRAZOL NO TRATAMENTO DA AGRESSIVIDADE EM PACIENTES AUTISTAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Northon Oliveira Rocha Brito

Matheus Henrique Moraes Calazans

Gabriela Lima Mendes Nepomuceno

Vinicius Dias de Oliveira

Anápolis – Goiás
2021

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

Curso de medicina

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA RISPERIDONA COMPARADA AO PLACEBO E AO
ARIPRAZOL NO TRATAMENTO DA AGRESSIVIDADE EM PACIENTES AUTISTAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de curso apresentado à disciplina de Iniciação Científica do Curso de Medicina da UniEVANGÉLICA, sob a orientação da Professora Esp. Talita Braga

Anápolis – Goiás

2021

FOLHA DE APROVAÇÃO



ANEXO 4- RELATÓRIO DE PESQUISA PARECER DO ORIENTADOR

RELATÓRIO PARCIAL DE TRABALHO DE CURSO PARECER FAVORÁVEL DO ORIENTADOR

À

Coordenação de Iniciação Científica

Faculdade da Medicina – UniEvangélica

Eu, Prof^ª Orientador Talita Braga venho, respeitosamente, informar a essa Coordenação, que os(as) **acadêmicos(as)** Gabriela Lima Mendes Nepomuceno, Matheus Henrique Morais Calazans, Northon Oliveira Rocha Brito e Vinícius Dias de Oliveira estão desenvolvendo o trabalho de curso intitulado _____. O relatório parcial em anexo foi revisado e aprovado e retrata o desenvolvimento do TC sob minha orientação.

Observações:

Título do Trabalho: Avaliação da eficácia da Risperidona comparada ao

Placebo e ao Aripiprazol no tratamento da agressividade em pacientes autistas:

Revisão Sistemática

Anápolis, 21 de Maio de 2021.

Talita Braga

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista – TEA – é um distúrbio de desenvolvimento com manifestações clínicas anteriores aos 3 anos de idade. As áreas afetadas pelo são: comunicação, comportamento – restrito e repetitivo – e interação social. A agressividade é um achado relativamente comum no TEA, podendo ser direcionada ao próprio indivíduo ou a outrem. Sendo a risperidona e aripiprazol as terapias medicamentosas mais amplamente utilizadas para o manejo de irritabilidade e agressividade no transtorno. Esta pesquisa constitui uma revisão sistemática e meta-análise acerca da eficácia, no controle desses sintomas, da risperidona comparada ao aripiprazol e ao placebo. Os artigos elegíveis para a construção desta revisão foram buscados nas bases de dados BVS, PubMed e Scielo. Utilizou-se dos seguintes descritores: Autism Spectrum Disorder; Aggression; Risperidone; Aripiprazole; Placebo, não tendo havido restrição de idioma, mas com seleção somente de artigos originais conduzidos em humanos. Os critérios de inclusão dos artigos foram: 1) Pacientes diagnosticados com TEA e com problemas de irritabilidade 2) Tratamento com Risperidona junto ao placebo ou aripiprazol 3) Artigos publicados de 2015 a 2020 4) Um artigo com estudo piloto. A qualidade dos estudos foi medida pela escala de colaboração Cochrane para estudos observacionais. Setenta e quatro artigos foram incluídos para elegibilidade, dos quais, após exclusões pelos critérios, 4 foram ultimamente selecionados para esta revisão. Chegou-se ao resultado que ambos, risperidona e aripiprazol, possuem efeito positivo na redução do comportamento agressivo no transtorno, sem diferença significativa de eficácia após 12 semanas de tratamento. Foram encontrados como efeitos adversos para ambos os medicamentos, como aumento de apetite, ganho de peso e náuseas em menor quantidade de pacientes no grupo do aripiprazol. No presente momento, até o desenvolvimento de novas drogas, pode-se considerar a risperidona e o aripiprazol drogas adequadas para o tratamento de sintomas de comportamento agressivo no autismo.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; agressividade; risperidona; aripiprazol; placebo

Abstract

Autism Spectrum Disorder – ASD – is a development disorder with clinical manifestations prior to 3 years of age. The affected areas are communication, behavior – restricted and repetitive – and social interactions. Aggressiveness is a relatively common find in ASD, whether it is directed to oneself or others. Risperidone and aripiprazole are the most widely utilized drug therapies to the management of irritability and aggressiveness in the disorder. This research constitutes, therefore, a systematic review and meta-analysis of the efficacy, in controlling those symptoms, of risperidone compared to aripiprazole and the placebo. The articles electable to this review were searched for in the BVS, Scielo and PubMed databases. The following descriptors were used: Autism Spectrum Disorder; Aggression; Risperidone; Aripiprazole; Placebo, with no language restrictions, but the solely selection of original studies conducted in human beings. The inclusion criteria were 1) Patients diagnosed with ASD and irritability problems 2) Treatment with risperidone compared to the placebo or aripiprazole 3) Publishing date from 2015 to 2020 4) An article with a pilot study. The quality of the studies was measured by the Cochrane Collaboration tool for observational studies. 74 articles were first included for eligibility, from which, after the exclusion criteria, 4 were ultimately selected for this review. It was found as an outcome that both risperidone and aripiprazole have a positive effect in reducing aggressive behavior in the disorder, with no significant difference in efficacy after 12 weeks of treatment. Adverse effects were found for both drugs, where increased appetite, nausea, and weigh gain were less present in aripirazole groups. In present times, until the development of new drugs, risperidone and aripiprazole may be considered adequate to treat aggressive behavior symptoms in autism.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; agressividade; risperidona; aripiprazol; placebo.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. METODOLOGIA.....	8
2.1 Estratégia de busca.....	8
2.2 Critérios de inclusão e extração dos dados.....	8
2.3 Avaliação da qualidade dos estudos.....	8
3. RESULTADOS	9
2.1 Fluxograma.....	10
2.2 Quadro com os estudos incluídos.....	11
2.3 Quadro de avaliação da qualidade.....	12
4. DISCUSSÃO.....	13
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	14
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14

1. Introdução

A Síndrome do Autismo é classificada como um transtorno do desenvolvimento de manifestação anterior aos 3 anos de idade. As áreas afetadas pelo distúrbio são: comunicação, comportamento – restrito e repetitivo – e interação social (PEREIRA; BORGES; MARQUES, 2015).

A relação entre a psicanálise e o autismo iniciou-se com o registro da psicanalista austríaca Melanie Klein, em 1930, com o caso de Dick que na época aos 4 anos de idade recebeu o diagnóstico de "demência precoce", devido à então não definição do autismo como uma entidade nosológica. Dick apresentava ausência de fala, falta de reciprocidade afetiva, desinteresse por brinquedos e ensimesmamento – atenção voltada para o interior ou para os próprios pensamentos (TAFURI; SAFRA, 2008).

Somente treze anos depois o autismo seria de fato definido pelo psiquiatra Leo Kanner, na tentativa de enquadrar quadros que estavam sendo apresentados por 11 crianças nas quais foram observadas tendências ao retraimento ainda no primeiro ano de vida e características em comum como dificuldade de relacionamentos interpessoais. Atualmente, utiliza-se o termo Transtorno do Espectro Autístico (PEREIRA, BORGES, MARQUES; 2015), englobando todas as seguintes expressões previamente utilizadas: autismo infantil precoce, autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de Asperger (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Define-se como portador do Transtorno do Espectro Autista o indivíduo que refere déficits persistentes na comunicação e interação social em múltiplos contextos, conforme manifestado por: déficits na reciprocidade socioemocional, déficits nos comportamentos comunicativos não verbais usados para a interação social ou déficits para desenvolver, manter e compreender relacionamentos. Trata-se de um distúrbio complexo, com diferentes níveis de gravidade, manifestações clínicas e padrões de comportamento. É quatro vezes mais comum no sexo feminino, enquanto, quando presente em mulheres, é referida uma maior propensão a deficiência intelectual concomitante (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Hoje, com 11,3 casos em cada 1000 infantes, é o terceiro distúrbio de desenvolvimento mais comum no mundo. No Brasil há prevalência estimada de 1 caso a cada 360 pessoas (CANTILINO; MONTEIRO, 2017). Características de possível apresentação em quadros de autismo são: pouco contato visual com pessoas; atraso ou ausência da linguagem nos primeiros anos de vida; respostas atípicas a estímulos auditivos; comportamento em rotinas; dificuldade em mudanças;

reações exageradas a estímulos sensoriais; autodestruição ou comportamento agressivo contra outrem (PEREIRA; BORGES; MARQUES, 2015).

A agressividade é um achado relativamente comum no Transtorno do Espectro Autista, podendo ser direcionada a outrem ou ao próprio indivíduo. Achados de Kanne; Mazurek, (2011) estabeleceram taxa de 69% de comportamento agressivo direcionado a cuidadores e de 49% a não cuidadores. A auto agressividade foi encontrada em 50% dos pacientes com TEA segundo Richards *et al*, 2012. Além do estresse de ambos, paciente e cuidador, interferências no processo de aprendizado e chances aumentadas de abuso físico infantil são consequências do não manejo comportamental no autismo (GIACOMO *et al.*, 2016).

Não há, ainda, evidências concretas de um tratamento específico capaz de curar o autismo e tratamentos diferentes podem ter impactos específicos para cada indivíduo dependendo de fatores como idade, grau de déficit cognitivo, presença ou não de linguagem e gravidade dos sintomas gerais (BOSA, 2006). A avaliação sistemática do processo de habilitação e reabilitação deve ser pautada pela consideração da linguagem, dos sentimentos, dos pensamentos e das formas que o paciente tem de se relacionar com as pessoas e com o seu ambiente, bem como pela melhoria e ampliação das capacidades funcionais do indivíduo em vários níveis e ao longo do tempo (BRASIL, 2014).

A pesquisa atual na área de tratamentos psicofarmacológicos para o Transtorno do Espectro Autista utiliza de tratamentos para condições psiquiátricas e sintomas relevantes para o autismo. Nesse contexto, medicações antipsicóticas têm sido utilizadas para controlar a impulsividade e a agressividade em diversas entidades clínicas, incluindo o TEA (NIKOLOV; JONKER; SCAHILL, 2006).

Psicotrópicos mais recentes, particularmente os antipsicóticos atípicos, ou de 2ª geração, como risperidona e aripiprazol, possuem perfis mais benignos de efeitos colaterais do que seus correspondentes mais antigos (PRADO-LIMA, 2009), sendo, portanto, a terapia mais amplamente utilizada para o manejo de irritabilidade e agressividade no TEA (BLANKENSHIP, ERICKSON, MCDOUGLE, 2010). O objetivo deste estudo concentra-se em comparar a eficácia no manejo sintomático da risperidona comparada ao aripiprazol e ao placebo.

2. Metodologia

2.1 Estratégia de busca

Os artigos elegíveis para a construção da revisão sistemática foram buscados nas bases de dados BVS, PubMed e Scielo, sendo utilizado inicialmente a leitura do título/resumo para seleção daqueles que mantinham relação com o tema. O período de pesquisa compreendeu os meses de outubro a novembro de 2020. Ademais, como estratégia de busca usou-se os seguintes descritores: Autism Spectrum Disorder; Aggression; Risperidone; Aripiprazole; Placebo. Não houve restrição de idioma, mas somente artigos originais conduzidos em humanos foram selecionados. De maneira independente, dois autores (M.H.M.C e N.O.R.B) realizaram uma revisão do título e resumo com objetivo de identificar os artigos elegíveis para a composição da revisão.

2.2 Critérios de inclusão e extração dos dados

Os critérios de inclusão dos artigos foram: 1) Pacientes diagnosticados com TEA e com problemas de irritabilidade 2) Tratamento com Risperidona comparado ao placebo ou aripiprazol 3) Artigos publicados de 2015 a 2020 4) Um artigo com estudo piloto. Foram excluídos estudos que não estavam relacionados com pacientes diagnosticados com espectro autista, artigos que associavam fármacos adjuvantes com a risperidona, tratamentos que usavam medicamentos diferentes daqueles que são o foco da revisão, artigos que focam apenas no efeito colateral da risperidona e aqueles que não englobam o tratamento do autismo, além dos artigos em duplicata. Uma tabela foi construída, tendo como base os dados obtidos, com objetivo de auxiliar a discussão dos dados obtidos e para vislumbrar as possíveis implicações na atuação clínica.

2.3 Avaliação da qualidade dos estudos

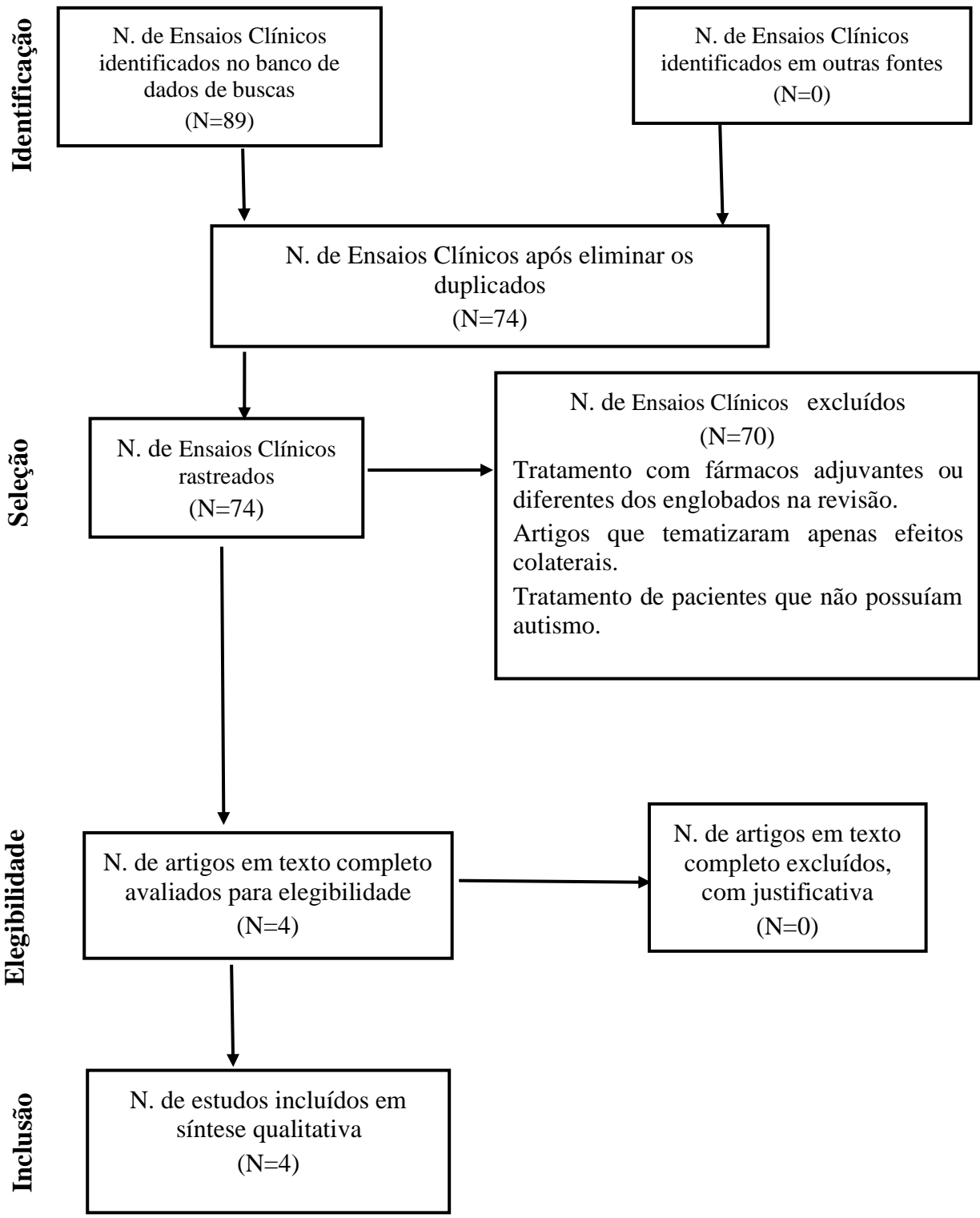
A qualidade dos estudos foi medida pela escala de colaboração Cochrane para estudos observacionais e possui 27 questões que avaliam a qualidade nos domínios de Ensaio Clínico (informação necessária), validade externa, viés de seleção e aferição e poder dos achados. Cada questão tem valor de um ponto e algumas com valor de dois pontos (domínio relato). Os estudos foram analisados por dois pesquisadores (M.H.M.C e N.O.R.B).

3. Resultados

Os resultados da busca de ensaios clínicos foram expressos na forma de fluxograma para permitir melhor entendimento do passo a passo feito na escolha destes estudos e posteriormente determinar fatores de comparação entre os ensaios.

Dentre os 89 ensaios clínicos selecionados foram excluídos aqueles duplicados em plataformas de bases de dados, datas de publicação anteriores a 2015, ensaios com adjuvantes que não os selecionados previamente para a revisão, tratamento com pacientes não diagnosticados com Autismo, assim, foi estabelecido um N=4.

Os resultados desta revisão sistemática servirão como base para melhor escolha na aplicação prática dos fármacos estudados, risperidona e aripiprazol, no tratamento de agressividade de pacientes com Espectro Autista.



Fluxograma 1: Esquematização de como se deu a busca e seleção dos artigos utilizados no trabalho

QUADRO 1: Levantamento dos fatores determinantes para inclusão dos estudos originais

Autor	Objetivo	Amostr a	Método	Variáveis	Desfecho	Conclusão
(Levine et al., 2016)	Eficácia da risperidona no tratamento da agressividade no paciente autista.	101	Duplo cego e aleatório.	Risperidon- a e Placebo.	Redução da Irritabilidade em pacientes com grau moderado de agressividade, segundo a visão dos pais.	Necessidade de mais estudos para concluir a eficácia da Risperidona.
(Aman et al., 2015)	Benefícios terapêuticos da Risperidona em tratamento com duração de mais de um ano.	84	Mal definido.	Risperidon- a e Placebo.	Ganho de peso, enurese e aumento de apetite foram observados nos pacientes expostos ao tratamento a longo prazo.	Apesar dos efeitos colaterais, a redução da agressividade e do comportamento aberrante, trouxe ganhos que sobrepujaram os efeitos colaterais.
(DEVANE et al., 2019)	Fornecer ferramentas para o monitoramento da farmacoterapia do autismo, avaliando eficácia, tolerabilidade e segurança.	80	Duplo cego, randomizado e com grupo controle.	Risperidon- a, Placebo e Aripiprazol .	Os pacientes que tiveram resposta ao placebo foram retirados; os restantes foram randomicamente e divididos em grupos, para serem tratados com os outros dois fármacos restantes.	Apesar dos critérios da escala ABC-I terem sido menores para risperidona nas 4 primeiras semanas, ambas as drogas tiveram uma eficácia semelhante.
(LAMBERTI et al., 2016)	Comparar e avaliar a eficiência e tolerabilidade da Risperidona comparada ao Aripiprazol.	44	Pacientes foram randomicamente escolhidos para grupo de terapia.	Risperidon- a e Aripiprazol .	Ambos os grupos estudados tiveram redução do comportamento agressivo.	Ambas as drogas tiveram bom desempenho.

4. Discussão

Lamberti et al. (2016) construiu sua pesquisa sobre controle de sintomas de TDAH em crianças com espectro autista e TDAH e tolerabilidade ao tratamento, utilizando-se do comparativo entre os fármacos aripiprazol e risperidona. O resultado alcançado foi que ambos possuem efeito positivo na redução do comportamento agressivo em crianças diagnosticadas com TEA, sem diferença significativa de eficácia após 12 semanas de tratamento.

Dos 44 pacientes inicialmente recrutados para o estudo, a desistência de 2 ocorreu por referência de cansaço combinado com acatisia (1 paciente) e insônia (1 paciente). Foram encontrados como efeitos adversos em ambos os grupos: aumento de apetite, ganho de peso e náuseas, todos em menor quantidade de pacientes no grupo do aripiprazol. Nesse, evidenciou-se sonolência nas primeiras duas semanas. Ressalta-se que, nos participantes tratados com risperidona, os níveis de prolactina excederam aqueles que usaram aripiprazol, o que foi reforçado pelos achados de Devane et al. (2019) (LAMBERTI et al., 2016).

Foi, ainda, observado um maior ganho peso nos pacientes que fizeram o uso da risperidona, achado conferente ao de Aman et al. (2015), que também analisou micção noturna, e aumento do relacionado à droga. Não foram observados efeitos adversos sobre o sistema nervoso, havendo, no entanto, redução do comportamento agressivo e uma melhora nas relações sociais.

Têm-se, por outro lado, os dados encontrados por Devane et al. (2019), ao se comparar as duas drogas acima descritas, foi obtido da risperidona um efeito inicial mais significativo na redução do comportamento agressivo quando comparado ao aripiprazol. No final da fase estendida do estudo, todavia, em que todos os participantes receberam uma classificação de muita ou bastante melhora na escala CGI (Impressão Clínica Global), não houve uma diferença significativa entre os dois medicamentos.

A pesquisa de Levine et al. (2016) conseguiu demonstrar uma melhora desde o início do tratamento no comportamento de crianças com TEA leve a moderada com sintomas de irritabilidade e/ou comportamento agressivo e/ou autolesivo, em uso da risperidona quando comparada com placebo. Assim como os outros estudos citados

acima, a escala usada para quantificar essa evolução comportamental e a própria irritabilidade foi a Aberrant Behavior Checklist (ABC).

Ademais, demonstrou-se que uma dose inicial melhor tolerada terá uma efetividade na maioria dos pacientes, achado que evita um aumento de dose e possíveis efeitos adversos. Além disso, encontra-se como variável mais importante o tempo de administração em detrimento da dosagem da droga, sendo que com a mesma dosagem inicial do aripiprazol e da risperidona nos pacientes tratados continuou demonstrando melhoras do quadro clínico ao longo do estudo (DEVANE et al., 2019)

Um ponto em comum entre todos os artigos utilizados neste trabalho é a necessidade de produção de mais conhecimento sobre o tema do Autismo e seu tratamento. Deve ser ressaltada a necessidade da construção de mais estudos e pesquisas sobre o tema, ainda pouco explorado, visto que tal escassez leva a menor amostragem de dados, menor levantamento de informações, como presença de efeitos colaterais, e maior chance de viés na conclusão de estudos devido a uma menor amostragem (AMAN et al, 2015; DEVANE et al., 2019; LAMBERTI et al, 2016; LEVINE et al, 2016)

5. Considerações finais

Conclui-se que ambos aripiprazol e a risperidona possuem um efeito significativo e equivalente na redução da agressividade em paciente com transtorno do espectro autista, possuindo diferenças somente nos efeitos adversos provocados. No presente momento, até o desenvolvimento de novas drogas, pode-se declarar que a risperidona e o aripiprazol são as drogas principais de escolha para o tratamento de sintomas de comportamento em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista.

Para além disso, deve ser ressaltada a necessidade da construção de mais estudos e pesquisas sobre o tema, ainda pouco explorado.

6. Referências

AMAN, M., 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.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BLANKENSHIP, K.; ERICKSON, C. A.; MCDOUGLE, C. J. Pharmacotherapy of Autism and Related Disorders. **School Psychology Quarterly**, v. 20, n. 2, p. 155-171, 2010.

BOSA, C.A. Autismo: Intervenções Psicoeducacionais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 1, p. 47-53, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Coordenação-Geral de Saúde da Pessoa com Deficiência**. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA). Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CANTILINO, A.; MONTEIRO, D. C. **Psiquiatria Clínica: Um Guia para Médicos e Profissionais de Saúde Mental**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2017.

DEVANE, C.L., et al. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial. **Pharmacotherapy**, v. 39, n. 6, p. 626-635, 2019.

GIACOMO, A. et al. Aggressive Behaviors and Verbal Communication Skills in Autism Spectrum Disorder. **Global Pediatric Health**, v. 3, n. 1, p. 1-5, 2016.

KANNE, S. M.; MAZUREK, M. O. Aggression in Children and Adolescents with ASD: Prevalence and Risk Factors. **Journal of Autism Developmental Disorders**, v. 41, n.1, p. 926-937, 2011.

LAMBERTI, M., et al. Head-to-Head Comparison of Aripiprazole and Risperidone in the Treatment of ADHD Symptoms in Children with Autistic Spectrum Disorder and ADHD: A Pilot, Open-Label, Randomized Controlled Study. **Paediatric Drugs**, v. 18, n. 4, p. 319-329, 2016.

LEVINE, S. Z., et al. Initial Severity and Efficacy of Risperidone in Autism: Results from the RUPP trial. **European Psychiatry**, v. 32, n. 1, p. 16-20, 2016.

NIKOLOV, R.; JONKER, J.; SCAHILL, L. Autismo: Tratamentos Psicofarmacológicos e Áreas de Interesse para Desenvolvimentos Futuros. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 1, p. 539-546, 2006.

PEREIRA, C. C. V.; BORGES, T. A. S; MARQUES, R. R. C. Tratamento e evolução de crianças autistas atendidas em uma associação de João Pessoa-BA. **Revista de Ciências da Saúde**, v. 13, n.1, p. 77-85, 2015.

PRADO-LIMA, P. A. S. Tratamento Farmacológico da Impulsividade e do Comportamento Agressivo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 31, n. 2, p. 558-565, 2009.

RICHARDS, C. et al. Self-Injurious Behavior in Individuals with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 56, n. 5, p. 476-489, 2012.

TAFURI, M.I.; SAFRA, G. Extrair sentido, traduzir, interpretar: um paradigma na clínica psicanalítica com a criança autista. **Psyche (Sao Paulo)**, v. 12, n. 23, p. 1-8, 2008