



NOVAS ABORDAGENS PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

LAYZAHELLENFERNANDES MENEZES; AMANDA CAVALCANTIPINHEIRO
BARBAS; ANNE KARINE MARTINS ASSUNÇÃO

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neurodesenvolvimental caracterizada por déficits na comunicação, interação social e comportamentos restritivos e repetitivos, com manifestações clínicas variáveis em intensidade e apresentação. Sua etiologia é complexa e envolve interações genéticas, com cromossomos específicos, como 1, 2, 5, 7, 15 e 16, desempenhando papel relevante. O diagnóstico é predominantemente comportamental, sendo acompanhado, em alguns casos, por distúrbios de sono, alimentação e deficiência intelectual, conforme o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde (2022). Diante do aumento expressivo no número de diagnósticos no Brasil, como apontado pelo Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (2019), que registrou crescimento de 37% entre 2017 e 2018, faz-se necessária a busca por novas abordagens terapêuticas. Até recentemente, o tratamento do TEA tem sido pautado principalmente em farmacoterapia, frequentemente associada a efeitos adversos, como alterações metabólicas. Assim, novas alternativas terapêuticas vêm ganhando destaque na literatura científica atual. Este estudo, uma revisão de literatura, analisou as novas abordagens no tratamento do TEA a partir de dados coletados nas bases Google Acadêmico, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO, considerando publicações entre 2018 e 2023, em português, inglês e espanhol, com acesso gratuito. Dos 31 artigos encontrados, 4 atenderam aos critérios de inclusão. As intervenções analisadas incluem terapia gênica, terapia celular, fitoterapia, enriquecimento sensorial e terapia alternativa com Cannabis, todas demonstrando potencial promissor para melhorar o neurodesenvolvimento e a qualidade de vida de indivíduos com TEA. Conclui-se que essas novas abordagens oferecem uma alternativa promissora à farmacoterapia tradicional, com possibilidades de resultados mais eficazes e redução dos efeitos colaterais, sendo necessárias pesquisas adicionais para validar sua eficácia e segurança em larga escala.

Palavras-chave: Autismo Infantil; Tratamento Farmacológico; Terapias Complementares.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) - CID: 11.6A02 (WHO, 2022), se manifesta de formas variáveis, tanto em relação à sua intensidade quanto ao comportamento diagnosticado. Segundo a Associação Brasileira de Autismo (ABRA), o TEA é caracterizado por dificuldades na comunicação, na interação social e no comportamento. Estima-se que a interação entre mais de 100 genes seja responsável por sua etiologia, entretanto, alguns

cromossomos já são apontados como maiores concentradores dessas informações genéticas, são eles: 1,2,5,7,15 e 16 (Borges, 2018).

O diagnóstico é feito a partir da análise comportamental, que leva em consideração hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais, interesses fixos e altamente restritos e movimentos motores específicos; podendo ser ou não acompanhados de agressividade para si mesmo ou para com o outro (Xavier, 2019). Podem ser manifestos também problemas no desenvolvimento da linguagem e interações sociais, distúrbios do sono e da alimentação, além de deficiência intelectual, segundo o Protocolo Clínico aprovado pelo Ministério da Saúde em 2022. Dessa forma, é necessária uma abordagem clínica multiforme que contemple as diversas faces do espectro autista no tratamento infantil.

No Brasil, tem-se aumentado os diagnósticos de crianças portadoras do TEA. Segundo o Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira em seu senso de 2019: houve aumento de cerca de 37% entre os anos 2017 e 2018 no número de alunos com TEA matriculados em todo o país. Tal evidência, aponta para a maior intervenção terapêutica no tratamento pediátrico até então pautado majoritariamente na farmacoterapia - dotada de efeitos adversos, como alterações no metabolismo - mas que recentemente tem dado espaço a alternativas que aparentam ter resultados promissores. Sendo assim, a atuação médica se faz essencial, tanto na escolha do tratamento adequado, quanto no manejo de suas adversidades, bem como na adesão das famílias às terapias.

Dessa forma, esta revisão tem como objetivo sintetizar as evidências mais atuais sobre as abordagens terapêuticas no contexto do tratamento do TEA, bem como sinalizar questões a serem investigadas futuramente. Foram abordados aspectos clínicos e genéticos do transtorno, bem como as intervenções atualmente usadas, seus efeitos colaterais e descobertas científicas recentes que apontam para uma nova perspectiva no tratamento do TEA.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo configura-se como uma revisão de literatura sobre “Novas abordagens para o tratamento do autismo em crianças”. O levantamento de dados foi feito em agosto de 2023 na cidade de São Luís-MA. A metodologia aplicada é a revisão de literatura partindo da pesquisa nos bancos de dados de artigos publicados em revistas científicas acessados através das plataformas de busca Google Acadêmico, Pubmed Central, Biblioteca Virtual em Saúde e Scientific Electronic Library Online. Os critérios de inclusão deste estudo são: estudos realizados como tema central das novas abordagens terapêuticas do transtorno do espectro autista, artigos publicados a partir do ano 2018 até 2023, limitados aos escritos em português, inglês ou espanhol e disponíveis gratuitamente. Os tipos de estudo incluídos foram: revisão de literatura, estudo de caso-controle, protocolo de estudo para ensaio clínico randomizado e controlado e protocolo clínico. Foram utilizados para busca os descritores: tratamentos farmacológicos, genética, autismo infantil e transtorno do espectro autista, a partir do operador booleano “AND”. Os dados coletados foram: ano do estudo, país, tratamento e resultados organizados em tabela (tabela 1). Dentre os 31 artigos encontrados, 27 foram excluídos após submissão aos critérios de seleção. Desse modo, foram revisados 4 estudos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma vez que não há um protocolo único para o tratamento do TEA devido à sua heterogeneidade, busca-se o manejo dos sintomas de irritabilidade ou agitação, principalmente, através do uso de risperidona e aripiprazol. Porém, frequentemente esses

fármacos são responsáveis por diversos efeitos colaterais, sendo um deles a hiperprolactinemia, que pode provocar disfunções menstruais e infertilidade. Dessa forma, se faz necessário monitorar os níveis séricos de prolactina durante o tratamento do paciente autista (Biswas, 2022).

Além da saúde mental, é comum que o metabolismo basal do paciente seja afetado pela ação das drogas antipsicóticas. Ainda sobre a Risperidona, é bastante comum o ganho de peso em decorrência do seu uso, e, associada ao Aripiprazol, pode ocasionar também galactorreia e ginecomastia. Outro exemplo de fármaco comumente utilizado é a Buspirona, da classe dos benzodiazepínicos, que pode causar sedação, alterações de apetite, dor de cabeça e náuseas (Da Silva, 2022).

Os transtornos alimentares prevalecem nas crianças da faixa etária entre 7 a 12 anos, e também atuam como parâmetro diante da aceitação que tem-se de si mesmo, com a duração e intensidade relativamente superiores. Os transtornos mais encontrados foram anorexia nervosa, bulimia nervosa e transtorno de compulsão alimentar compulsiva e extremos de peso (baixo peso e obesidade). Diante desse quadro, seus prognósticos são piores, sendo necessária a intervenção médica para recuperar a saúde mental dessa comunidade tão afetada psicologicamente (Zhang, 2022). Nesse cenário, a farmacoterapia não é suficiente para tratar essa problemática, podendo inclusive potencializar efeitos adversos relacionados ao trato gastrointestinal, como a constipação.

Como o Transtorno do Espectro Autista envolve diversos problemas associados (cognição, fala, habilidades motoras, atenção e/ou regulação emocional), abordagens integrativas têm sido implementadas com o intuito de abranger todo o neurodesenvolvimento. Sendo assim, o psicólogo pode atuar realizando Análise do Comportamento Aplicada (ABA); o fonoaudiólogo na terapia de fala; o terapeuta ocupacional com enfoque no comportamento motor; e o fisioterapeuta vai lidar com os aspectos sensoriais, de equilíbrio e percepção corporal (Will *et al*, 2018).

O gene "TCF4" está ligado ao comprometimento cognitivo e atraso motor e seus resultados estão relacionados com o autismo. Esses déficits neurológicos podem ser abordados por meio de um tratamento direcionado ao local de transcrição do gene defeituoso, conforme na pesquisa feita no Laboratório de Genômica e bioEnergia da UNICAMP e no Sanford Consortium for Regenerative Medicine, da Universidade da Califórnia em San Diego. Tal achado aponta para uma abordagem potencial e inovadora no tratamento do TEA, uma vez que, seria possível intervir geneticamente no desenvolvimento neural dos pacientes (Papes, 2022).

A terapia celular visa células específicas para intervir em mutações genéticas e processo neuroinflamatório. Desse modo, um estudo, publicado pela "Wiley Periodicals", em bebês e crianças pequenas explorou o efeito de células estromais mesenquimais, células sanguíneas do cordão umbilical e células mononucleares derivadas da medula óssea administradas por via intravenosa ou via intratecal. Seu resultado foi melhoria nas habilidades de comunicação social e comportamento adaptativo nos 6 meses seguintes ao tratamento, em decorrência da modulação dos processos inflamatórios cerebrais (Ballen, 2021).

Em estudos realizados na Coreia, foram analisadas respostas ao tratamento de 18 crianças com TEA submetidas à fitoterapia associada à terapia de enriquecimento sensorial (SET). Houve melhoria significativa das habilidades de linguagem e de integração sensorial comparadas ao período prévio ao tratamento, além da ausência de efeitos adversos graves, o que demonstra elevada receptividade dos pacientes ao tratamento. Enquanto o uso de plantas medicinais apresentou efeitos anticonvulsivantes, o SET teria sido responsável por alterar a

neuroplasticidade do cérebro e reduzir déficits neurológicos através de aumento de dendritos e do número de sinapses, estimulando a angiogênese local (Lee, 2023).

Os componentes derivados da Cannabis têm se mostrado eficazes no tratamento do TEA, em especial o “Canabidiol” (CNB), um derivado não psicoativo que tem demonstrado eficácia e segurança em seu uso, visto que não causa dependência e possui baixa toxicidade. Esses compostos são responsáveis por reduzir consideravelmente os sintomas envolvendo o comportamento disruptivo e distúrbios do sono nos pacientes estudados. Os estudos realizados demonstram que o CNB atua sobre os neurotransmissores GABA e glutamato, responsáveis por regular funções como sono, aprendizagem, memória e dor (Ferreira, 2022).

Tabela 1 - Alternativas terapêuticas

TÍTULO	ANO	LOCAL	ACHADOS
Transcription Factor 4 loss-of-function is associated with deficits in progenitor proliferation and cortical neuron content.	2022	Estados Unidos	Mapeamento do gene em síndrome neurológica e intervenção a nível gênico.
Exploring new therapies for children with autism: “Do no harm” does not mean do not try.	2021	Estados Unidos	Experimento realizado com crianças a partir de terapia celular.
Integrative treatment program for the treatment of children with autism spectrum disorder: A prospective observational case series.	2023	Suíça	Estudo observacional acerca da eficácia da fitoterapia e terapia de enriquecimento sensorial.
O uso da <i>Cannabis</i> medicinal como tratamento complementar para o transtorno do espectro autista: uma revisão de literatura.	2023	Brasil	Comparação entre os diversos compostos derivados da <i>Cannabis</i> e suas aplicações.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor, 2023.

O estudo a respeito do TEA se faz relevante no Brasil uma vez que, apesar de informações restritas, estima-se que o país tenha um número aproximado de 4,48 milhões de autistas (Basto; Cepellos, 2023). Tal cenário destaca a necessidade de se compreender os desafios associados ao TEA. As terapias discutidas nesta revisão refletem a busca por intervenções eficazes e menos invasivas para atender às necessidades das crianças afetadas por esse transtorno. Historicamente, tratamentos farmacológicos têm sido um pilar no manejo dos sintomas do TEA, mas, além de poderem causar dependência, eles frequentemente trazem efeitos colaterais, como edema, cefaleia e vômitos, que podem afetar a qualidade de vida dos pacientes (De Almeida *et al.*, 2015).

Dadas as limitações da farmacoterapia e a crescente compreensão da base genética do TEA, a terapia gênica torna-se uma possibilidade promissora, permitindo intervenções a nível genético para tratar déficits específicos associados ao transtorno. A pesquisa sobre o gene “TCF4” é um exemplo disso, revelando o potencial de intervir em mutações genéticas que atuam no TEA (Papes, 2022). De acordo com Ballen (2021), a terapia celular também se destaca como uma intervenção inovadora, uma vez que suas investigações têm resultado em melhorias significativas na qualidade de vida das crianças. Em estudo parecido, foi constatado aumento na perfusão cerebral, bem como uma melhoria na regulação da disfunção imune, também promovendo melhoria substancial no bem-estar desses indivíduos (Silva, 2017).

Como abordagem mais natural, a fitoterapia associada à terapia de enriquecimento sensorial, citada por Lee (2023), também demonstra eficácia no tratamento do TEA. Com efeitos adversos leves e passageiros (diarreia, constipação e insônia), aparenta ser um tratamento seguro, dados os seus resultados. O desenvolvimento neurocomportamental sofre influências significativas quando há redução nos estímulos sensoriais, porém, um ambiente enriquecido demonstra ser uma ferramenta eficaz na restauração dos sistemas sensoriais, sendo uma opção a ser considerada para o tratamento de pacientes com TEA (Kuniyoshi, 2020).

No mais, o tratamento através de canabinóides tem se mostrado promissor de acordo com resultados de estudos citados por Ferreira (2022). Contudo, para implementar a terapia com crianças, é necessária uma abordagem cautelosa, pois a faixa etária está se desenvolvendo fisiologicamente (Mimura, 2023). Além disso, são necessários estudos adicionais para comprovar a real eficácia do uso de CNB e verificar mais a fundo seus efeitos adversos (Bar-lev Schleider *et al*, 2019).

4 CONCLUSÃO

Com base nesse estudo, observa-se que o TEA é uma manifestação que urge a abordagem profissional multidisciplinar, dada a complexidade dessa alteração de neurodesenvolvimento e importância desse transtorno no contexto de saúde do país. Dessa maneira, atuação médica é crucial para um bom prognóstico desses pacientes, principalmente na melhora substancial das suas qualidades de vida. Além disso, nota-se a necessidade da atualização profissional acerca das novas abordagens do TEA, as quais, em sua maioria, mostram-se promissoras. Por fim, é preciso que se realizem mais estudos sobre o tema com o fito de aumentar as opções terapêuticas e garantir maior abrangência dessas abordagens dentro do espectro autista.

REFERÊNCIAS

BALLEN, Karen; KURTZBERG, Joanne. Exploring new therapies for children with autism: “Do no harm” does not mean do not try. *Stem cells translational medicine*, v. 10, n. 6, p. 823-825, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/stcltm/article/10/6/823/6404140>. Acesso em: 10 ago 2023.

BAR-LEV SCHLEIDER, Lihi et al. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Scientific reports*, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-37570-y>. Acesso em: 17 ago 2023.

BASTO, Ana Teresa Oliveira da Silva; CEPellos, Vanessa Martines. Autismo nas organizações: percepções e ações para inclusão do ponto de vista de gestores. *Cadernos EBAPE. BR*, v. 21, p. e2022-0061, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cebape/a/bbX9xv9yQk7FZqJ9GqCZxVx/?lang=pt>. Acesso em: 9 ago 2023.

BISWAS, Mohitosh; VANWONG, Natchaya; SUKASEM, Chonlaphat. Pharmacogenomics in clinical practice to prevent risperidone-induced hyperprolactinemia in autism spectrum disorder. *Pharmacogenomics*, v. 23, n. 8, p. 493-503, 2022.

BORGES, Vinícius Magalhães; MOREIRA, Lília Maria Azevedo. Transtorno do espectro autista: descobertas, perspectivas e Autism Plus. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 17, n. 2, p. 230-235, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 07/2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2022. Seção 1, p. 41-42. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-7-2022-comportamento-agressivo-no-tea.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2023.

DA SILVA, Ana Raquel Carlos Epaminondas; DE ARAÚJO BATISTA, Danilo Cândido. Distúrbios Comportamentais associados ao transtorno do espectro autista (TEA)- tratamento farmacológico e o manejo clínico de reações adversas. *Revista Multidisciplinar do Sertão*, v. 4, n. 3, p. 276-285, 2022.

DE ALMEIDA OLIVEIRA, Fádua Camila et al. Perfil do paciente autista infantil em uma clínica para reabilitação no estado do Ceará. *Boletim Informativo Geum*, v. 6, n. 3, p. 43, 2015. Disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/geum/article/view/3878>. Acesso em: 17 ago 2023.

FERREIRA, Tatiana Ozelame et al. O uso da cannabis medicinal como tratamento complementar para o transtorno do espectro autista: uma revisão de literatura. *RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218*, v. 3, n. 11, p. e3112207-e3112207, 2022. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/2207>. Acesso em: 8 ago 2023.

KUNIYOSHI, Kathiane Cagega. ENRIQUECIMENTO DE AMBIENTE COMO ALTERNATIVA E COMPLEMENTO AO TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM AUTISMO: UMA REPLICAÇÃO SISTEMÁTICA. In: XVII SEMINÁRIO PIBIC e VII SEMINÁRIO PIBIT. 2020.

LEE, Boram et al. Integrative treatment program for the treatment of children with autism spectrum disorder: A prospective observational case series. *Frontiers in Neurology*, v. 13, p. 1017005, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.1017005/full>. Acesso em: 12 ago 2023.

MIMURA, Paula Maria Preto; FERREIRA, Lisiane Seguti; PEREIRA, Carla Leal. Canabinoides no tratamento do autismo e epilepsia infantil. *BrJP*, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/Xm4S6D9xV5LqYggqBR5Ndtb/?lang=pt#> Acesso em: 29 jul 2023.

PAPES, Fabio et al. Transcription Factor 4 loss-of-function is associated with deficits in progenitor proliferation and cortical neuron content. *Nature Communications*, v. 13, n. 1, p. 2387, 2022.

SILVA, Ana Filipa Fernandes. Potencial terapêutico das células estaminais do cordão umbilical. 2017. Tese de Doutorado. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/35968>. Acesso em: 23 Ago 2023.

WILL, Meredith N. et al. Evidenced-based interventions for children with autism spectrum disorder. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, v. 48, n. 10, p. 234-249, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538544218300968>. Acesso em: 18 ago 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Acesso em: 14 ago 2023