

# Perfil de utilização de medicamentos entre crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista admitidos em centro de referência no Estado da Bahia

## *Pattern of medicine consumption among children and adolescents with autistic spectrum disorder admitted to a reference center in the State of Bahia*

### Márcia Andrade Pinho

Psiquiatra da Infância e Adolescência, PhD. Centro de Referência Estadual para Pessoas com Transtorno do Espectro Autista, Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (CER-TEA/HUPES/UFBA). Salvador, BA.

### Charleston Ribeiro Pinto<sup>1</sup>

Farmacêutico, PhD. Centro de Referência Estadual para Pessoas com Transtorno do Espectro Autista, Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (CER-TEA/HUPES/UFBA). Curso de Farmácia, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA.

**Resumo:** *Objetivo:* Descrever o padrão de utilização de medicamentos prescritos entre crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista (TEA) admitidos em centro de referência em Salvador, Bahia. *Métodos:* Estudo de corte-transversal envolvendo crianças e adolescentes com diagnósticos de TEA, definido de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª edição), e admitidos no Centro de Referência Estadual para Pessoas com TEA (CRE-TEA) entre dezembro de 2017 e dezembro de 2018. Foram coletados dados demográficos, socioeconômicos e relativos ao uso de medicamentos prescritos no momento do acolhimento dos pacientes no Centro. O psicofármaco foi definido como medicamento com código N da Classificação Anatômico Terapêutico Químico da Organização Mundial da Saúde. Considerou-se polifarmácia com psicofármacos o uso dois ou mais psicofármacos. *Resultados:* Foram incluídos na análise 98 pacientes, sendo a maioria do sexo masculino (80,6%) e com mediana da idade igual a 8. Do total, 69,4% faziam uso de algum medicamento prescrito, sendo significativamente maior em indivíduos mais velhos. Os psicofármacos foram os medicamentos mais frequentemente utilizados (63,3%). A polifarmácia com psicofármacos foi identificada em 27,6% dos pacientes. Foram utilizados 112 medicamentos, com mediana 1 (0 – 2) medicamento por paciente, sendo a risperidona o medicamento mais frequentemente (41,1%) utilizado. *Conclusão:* A maioria dos pacientes com TEA admitidos em um centro de referência faziam uso de algum medicamento prescrito. Os medicamentos mais utilizados foram os psicofármacos. Faz-se necessário implementação de estratégias para promoção do uso racional de medicamentos nessa população.

**Palavras-chave:** Psicofármacos; Uso de medicamentos; Transtorno do espectro autista.

**Abstract:** *Objective:* To describe the pattern of prescription drugs use among children and adolescents with Autistic Spectrum Disorder (ASD) admitted to the Reference Center in Salvador, Northeast Brazil. *Methods:* Cross-sectional study involving children and adolescents with ASD diagnoses defined according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition and admitted to the State Reference Center for People with ASD (CRE-TEA) among the December 2017 and December 2018 period. Demographic, socioeconomic and relative data on the use of prescription drugs at the time of admission patients at the Center were collected. The psychotropic drug was defined as a medicine with code N of the Anatomical Therapeutic Chemical classification of the World Health Organization. It was considered polypharmacy with psychotropic drugs to use two or more psychotropic drugs. *Results:* A total of 98 patients were included in the analysis, most of them male (80.6%) and with a median age of 8. Of the total, 69.4% used some prescribed medication, being significantly higher in older individuals. Psychotropic drugs were the most frequently used medications (63.3%). Polypharmacy with psychotropic drugs was identified in 27.6% of patients. Were used 112 medications, with a median 1 (0 - 2) medication per patient, with risperidone being the most frequently used medication (41.1%). *Conclusion:* Most patients with ASD admitted to a Reference Center used some prescribed medication. The most used medicines were the psychotropic ones. It is necessary to implement strategies to promote the rational use of medicines in this population.

**Keywords:** Psychotropic drugs; Use of medicines; Autism spectrum disorder.

<sup>1</sup> charlestonribeiro@gmail.com

## Introdução

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno do desenvolvimento neurológico, caracterizado por déficits de comunicação e interação social e pela presença de comportamentos e/ou interesses repetitivos ou restritos.<sup>1</sup> Até o presente momento, nenhum tratamento medicamentoso demonstrou ser efetivo no manejo dos sintomas centrais do TEA.<sup>2</sup> Apesar da limitada farmacologia baseada em evidências aplicada ao tratamento do TEA, os psicofármacos têm sido amplamente prescritos para essa população, sobretudo para manejo de sintomas não-centrais (ex.: irritabilidade) e comorbidades psiquiátricas.<sup>2,3</sup>

Atualmente, existem apenas dois psicofármacos licenciados no Brasil para uso em indivíduos com TEA: os antipsicóticos atípicos risperidona e aripiprazol, aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento de transtornos emocionais e comportamentais, incluindo irritabilidade, comportamento disruptivo e comportamentos repetitivos/estereotipados nesses pacientes.<sup>4</sup> Apesar dos benefícios comprovados, o uso desses medicamentos a longo prazo tem sido associado a eventos adversos importantes, incluindo risco aumentado de doença cardiovascular e diabetes tipo 2.<sup>5</sup>

Os medicamentos prescritos para adolescentes e adultos com TEA são heterogêneos e geralmente dependem da experiência dos médicos.<sup>3</sup> Estudos de mundo real que avaliaram o perfil de utilização de medicamentos nessa população revelaram que a prática de polifarmácia com psicofármacos é comum, com prevalência variando de 5,4% a 54% (mediana: 23,0%).<sup>2</sup> A força das evidências que dão suporte para o uso de outras classes de psicofármacos (inibidores seletivos da recaptação de serotonina e antidepressivos tricíclicos) em indivíduos com TEA é muito fraca.<sup>6</sup> O uso desses medicamentos tem sido associado a eventos adversos relevantes como retraimento social, irritabilidade e, principalmente, toxicidade comportamental, considerada uma interrupção reversível, farmacológica, induzida por medicamentos, dos processos neuropsicológicos que controlam o comportamento.<sup>3,7</sup>

O padrão de utilização de medicamentos nessa população tem sido pouco investigado em nos-

so meio. No Brasil, apesar da prevalência do TEA e da existência de uma política de acesso gratuito a medicamentos para tratamento do comportamento agressivo entre indivíduos com TEA no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>4</sup>, são limitadas as informações acerca do perfil de consumo de medicamentos nessa população.

O objetivo do presente estudo é descrever o padrão de utilização de medicamentos prescritos entre crianças e adolescentes com TEA admitidos em um Centro de Referência Estadual, em Salvador, Bahia.

## Métodos

Estudo de corte-transversal envolvendo crianças e adolescentes com diagnósticos de TEA, definido de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V*)<sup>1</sup>, e admitidos no Centro de Referência Estadual para Pessoas com Transtorno do Espectro Autista (CRE-TEA) entre dezembro de 2017 e dezembro de 2018. O CRE-TEA é um centro de integração docente-assistencial voltado para atenção especializada a pessoas com TEA e seus cuidadores, no âmbito da Rede de Atenção à Saúde do Estado da Bahia, que tem, como objetivo, propor inovações técnico-pedagógicas-assistenciais para essa população.

Foram coletados dados demográficos (gênero e idade), socioeconômicos (renda familiar *per capita* em salários mínimos da época), clínicos (nível de gravidade do TEA de acordo com o DSM-V<sup>1</sup> e acompanhamento com pediatra) e relativos ao uso de medicamentos prescritos no momento do acolhimento dos pacientes no Centro. Na ocasião, os cuidadores eram questionados sobre o uso de algum medicamento nos últimos 30 dias que antecedeu o acolhimento.

Os medicamentos foram classificados de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)*, da Organização Mundial da Saúde, nível 5 (químico).<sup>8</sup> Com base nessa classificação, consideramos todos os medicamentos com código ATC N como sendo psicofármacos. Considerou-se polifarmácia de psicofármacos o uso concomitante de dois ou mais psicofármacos.<sup>2</sup> Essa definição baseada na contagem numérica de medicamentos foi

adotada em virtude de ser mais largamente empregada em estudos que avaliaram o uso de psicofármacos entre indivíduos com TEA.<sup>2</sup>

Foram calculadas as seguintes medidas de frequência: proporção de pacientes em uso de algum medicamento (número de pacientes em uso de, pelo menos, um medicamento prescrito/total de pacientes), proporção de pacientes em uso de algum psicofármaco (número de pacientes em uso de, pelo menos, um psicofármaco / total de pacientes)

A análise dos dados foi realizada por meio do pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Os dados foram apresentados em mediana e intervalo interquartilico ou frequência e proporção. As diferenças nas variáveis demográficas, socioeconômicas e clínica entre pacientes com e sem o uso de algum

medicamento foram analisadas utilizando o teste do qui-quadrado ou o teste Mann-Whitney. O nível de significância estabelecido foi de  $p < 0,05$ .

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os participantes do estudo.

## Resultados

Foram incluídos na análise 98 pacientes com mediana da idade igual a 8. A maioria dos indivíduos era sexo masculino (80,6%), possuíam cor da pele parda (64,3%) e renda familiar maior do que um salário mínimo da época (60,2%). As características dos pacientes são apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características gerais dos pacientes por grupo de uso ou não de algum medicamento. <sup>a</sup>

Variáveis	Uso de algum medicamento		Valor de p*
	Não (n = 30)	Sim (n = 68)	
<i>Gênero</i> <sup>a</sup>			
Masculino	24 (30,6)	55 (69,6)	0,919
Feminino	6 (31,6)	13 (68,4)	
<i>Idade, anos</i> <sup>b</sup>	7 (5-10)	9 (7-11)	0,002
<i>Cor da pele</i>			
Branca	2 (33,3)	4 (66,7)	0,503
Amarela	- (-)	2 (100,0)	
Parda	22 (34,9)	41 (65,1)	
Negra	6 (22,2)	21 (77,8)	
<i>Renda familiar per capita (SM)</i>			
≤ 1	3 (27,3)	8 (72,7)	0,679
= 1	7 (25,0)	21 (75,0)	
> 1	20 (33,9)	39 (66,1)	
<i>Nível DSM-V</i>			
1	6 (28,6)	15 (71,4)	0,710
2	15 (34,9)	28 (65,1)	
3	9 (26,5)	25 (73,5)	
<i>Acompanhamento com pediatra</i>			
Não	7 (30,4)	16 (69,6)	0,9823
Sim	23 (30,7)	52 (69,3)	

SM: Salário mínimo; DSM-V: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*

<sup>a</sup> Valores expressos em n (%), exceto onde indicado. <sup>b</sup> Valores expressos em mediana (intervalo interquartilico).

\* Teste Mann-Whitney ou teste do qui-quadrado.

Do total, 68 (69,4%) pacientes faziam uso de algum medicamento prescrito, sendo significativamente maior em indivíduos mais velhos ( $p < 0,05$ ). Os psicofármacos foram os medicamentos mais frequentemente utilizados (63,3%). A polifarmácia com psico-

fármacos foi identificada em 27 (27,6%) dos pacientes. Foram utilizados 112 medicamentos, sendo a mediana 1 (0-2) medicamento por paciente. Os medicamentos mais utilizados foram a risperidona (41,1%), periciazina (10,7%) e prometazina (5,4%). (Tabela 2)

**Tabela 2.** Medicamentos prescritos por substância química, segundo a classificação química (nível 5 da ATC).<sup>a</sup>

Medicamento	ATC	n	%
Risperidona	N05OX08	46	41,1
Periciazina	N05AC01	12	10,7
Prometazina	R06AD02	6	5,4
Carbamazepina	N03AF01	5	4,5
Aripiprazol	N05AX12	5	4,5
Levomepromazina	N05AA02	5	4,5
Fluoxetina	N06AB03	4	3,6
Metilfenidato	N06BA04	3	2,7
Ácido Valpróico	N03AG01	3	2,7

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical*

São apresentados somente os fármacos com frequência superior a 2,0%, compreendendo 79,5% do total de medicamentos ( $n = 112$ ).

## Discussão

Identificamos elevado padrão de utilização de medicamentos em pacientes com TEA admitidos em um centro de referência público, com destaque para os psicofármacos, cujo uso foi evidenciado em cerca de dois terços (63,3%) dos indivíduos. Tal achado corrobora resultados de estudos prévios que encontraram a frequência de uso de algum psicofármaco, variando de 10 a 80%.<sup>2,3,9-11</sup>

O elevado padrão de consumo de psicofármacos nessa população é preocupante uma vez que estes indivíduos são 11 vezes mais propensos a permanecer usando psicofármacos em comparação a medicamentos não psicofármacos.<sup>12</sup> Nossos achados podem dever-se ao fato de nossa amostra ser composta, em sua maioria, por indivíduos com condições graves, que exigem maior nível de apoio, e que são frequentemente acometidos por comorbidades clínicas e psiquiátricas. Além disso, não podemos descartar a hipótese de que o elevado padrão de consumo des-

ses medicamentos deve-se as limitações do sistema de saúde em ofertar abordagens de tratamento psicossocial para essa população. Sabe-se que tais intervenções são de alto custo e de intenso trabalho envolvido.<sup>13,14</sup>

Identificamos que o uso de medicamentos prescritos foi significativamente maior em indivíduos mais velhos. Tal resultado está de acordo com estudos recentes que indicam que o uso de medicamentos nessa população tende a aumentar com a idade, sobretudo o uso de psicofármacos.<sup>2</sup> Estudos prévios demonstraram que o elevado padrão de consumo desses medicamentos está fortemente associado a presença de comorbidades psiquiátricas.<sup>2,15</sup>

Identificamos que 21,3% dos pacientes faziam polifarmácia com psicofármacos. Este achado é consistente com o da revisão sistemática de Jobski e colaboradores que encontraram prevalência de polifarmácia variando de 5,4 a 54% (mediana: 20,3%).<sup>2</sup> O uso concomitante de psicofármacos aumenta a probabilidade de ocorrência de interações medicamen-

tosas farmacodinâmicas e farmacocinéticas, e, conseqüentemente, o risco de eventos adversos.<sup>16</sup> Ademais, Liu e colaboradores demonstraram que a prescrição de duas ou mais classes de medicamentos psicotrópicos é um importante fator de risco para visita a serviço de emergência entre adolescentes com TEA.<sup>17</sup>

A risperidona foi o medicamento mais frequentemente utilizado (41,1%). O elevado padrão de consumo desse medicamento nessa população pode ser justificado pelo seu acesso gratuito no âmbito do SUS. Vale ressaltar que, no ano 2014, o Ministério da Saúde implementou um protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo do comportamento agressivo em crianças maiores que 5 anos de idade, adolescentes e adultos com TEA, tendo a risperidona como medicamento padronizado.<sup>4</sup> Embora os antipsicóticos atípicos, a exemplo da risperidona e aripiprazol, possam ser efetivos para manejo de sintomas comportamentais, seus efeitos adversos a longo prazo são preocupantes. Há evidências de efeitos prejudiciais de medicamentos antipsicóticos de segunda geração no metabolismo de lipídios e glicose e no peso corporal de pacientes pediátricos e adolescentes.<sup>18</sup> Outro estudo conduzido por Bobo e colaboradores que comparou o risco de diabetes tipo 2 em crianças e jovens de 6 a 24 anos de idade para iniciantes recentes de medicamentos antipsicóticos *versus* controles compatíveis com escores de propensão que iniciaram recentemente outro psicofármaco, evidenciou que usuários de antipsicóticos apresentaram um risco três vezes maior de desenvolver diabetes tipo 2.<sup>5</sup>

Como limitações do estudo, pode-se citar o fato de ele ser retrospectivo e ter sido realizado em um único centro terciário, onde as informações relativas ao uso de medicamentos foram obtidas a partir do relato dos pais e/ou cuidadores. Contudo, no sentido de minimizar os possíveis vieses, tal relato foi validado por meio da análise de prontuário médico. Além disso, devido ao desenho transversal do estudo, não podemos inferir quaisquer relações de causa-efeito.

Segundo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo nacional que avalia, em larga escala, a prevalência da utilização de medicamentos entre indivíduos com TEA. Nesse sentido, pode ser útil como indicador de controle histórico para estudos farmacoepidemiológicos futuros, com o intuito de avaliar

a qualidade da farmacoterapia desses pacientes na prática clínica.

## Conclusões

Conclui-se que a maioria dos pacientes com TEA admitidos em um centro de referência faziam uso de algum medicamento prescrito. Os medicamentos mais utilizados foram os psicofármacos, sendo o antipsicótico risperidona o mais frequentemente consumido. Ademais, encontramos importante padrão de polifarmácia com psicofármacos nesses indivíduos, revelando a necessidade de uma abordagem terapêutica mais criteriosa dessa população, baseada no monitoramento da efetividade e segurança dessas combinações.

Dessa forma, faz-se necessário implementar estratégias para difundir boas práticas de prescrição e dispensação de psicofármacos entre médicos e farmacêuticos, visando a promoção do uso racional de medicamentos nessa população. Estudos prospectivos em larga escala são necessários para investigar os fatores preditores do uso de medicamentos entre indivíduos com TEA tratados no âmbito do SUS.

## Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (5 ed.) Washington: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Jobski K, Hofer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(1):8-28.
3. Fusar-Poli L, Brondino N, Rocchetti M *et al.* Prevalence and predictors of psychotropic medication use in adolescents and adults with autism spectrum disorder in Italy: A cross-sectional study. *Psychiatry Res.* 2019;276:203-209.
4. Portaria n. 324, de 31 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo como Transtorno do Espectro do Autismo 2016. [on line] [Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2016/prt0324\\_31\\_03\\_2016.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2016/prt0324_31_03_2016.html) Acesso em 24 mar. 2020]

5. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM *et al.* Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(10):1067-1075.
6. Broadstock M, Doughty C, Eggleston M. Systematic review of the effectiveness of pharmacological treatments for adolescents and adults with autism spectrum disorder. *Autism.* 2007;11(4):335-348.
7. Ramaekers JG. Behavioural toxicity of medicinal drugs. Practical consequences, incidence, management and avoidance. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience.* 1998;18(3):189-208
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2019. [on line] [Disponível em: [https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020\\_guidelines\\_web.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020_guidelines_web.pdf) Acesso em 24 mar. 2020]
9. Downs J, Hotopf M, Ford T *et al.* Clinical predictors of antipsychotic use in children and adolescents with autism spectrum disorders: a historical open cohort study using electronic health records. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25(6):649-658.
10. Mire SS, Nowell KP, Kubiszyn T, Goin-Kochel RP. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders within the Simons Simplex Collection: are core features of autism spectrum disorder related? *Autism.* 2014;18(8):933-942.
11. Memari AH, Ziaee V, Beygi S, Moshayedi P, Mirfazeli FS. Overuse of psychotropic medications among children and adolescents with autism spectrum disorders: perspective from a developing country. *Res Dev Disabil.* 2012;33(2):563-569.
12. Esbensen AJ, Greenberg JS, Seltzer MM, Aman MG. A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2009;39(9):1339-1349.
13. Virues-Ortega J, Julio FM, Pastor-Barriuso R. The TEACCH program for children and adults with autism: a meta-analysis of intervention studies. *Clin Psychol Rev.* 2013;33(8):940-953.
14. Reichow B. Overview of meta-analyses on early intensive behavioral intervention for young children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2012;42(4):512-520.
15. Madden JM, Lakoma MD, Lynch FL *et al.* Psychotropic Medication Use among Insured Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2017;47(1):144-154.
16. Gadit AA. Polypharmacy practice in Psychiatry. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005;15(8):451-453.
17. Liu G, Pearl AM, Kong L *et al.* Risk Factors for Emergency Department Utilization Among Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2019;49(11):4455-4467.
18. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Jama.* 2009;302(16):1765-1773.

**Recebido em 19/03/2020.**

**Aceito para publicação em 04/05/2020.**