



# BJGH

Brazilian Journal  
of Global Health  
Revista Brasileira  
de Saúde Global

## Lurasidona no Manejo do Transtorno do Espectro Autista: Uma Revisão

Ricardo Vieira Nasser<sup>1\*</sup>, Bárbara Modesto<sup>1</sup>, Arthur Lopes Ribeiro Penido<sup>1</sup>, Sônia Maria Motta Palma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil. <sup>2</sup>Ambulatório de Psiquiatria da Infância e Adolescência da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil.

### RESUMO

#### OBJETIVO

Demonstrar que a Lurasidona pode ser uma alternativa para adolescentes com Transtorno do Espectro Autista (TEA), especialmente se o paciente tiver um histórico de efeitos adversos metabólicos e/ou ineficácia ou intolerância ao uso de Aripiprazol ou Risperidona.

#### MÉTODOS

Revisão sistemática de artigos da plataforma PubMed, sendo selecionados apenas artigos em português e inglês, sem limitação de período. Critérios de inclusão para o estudo: trabalhos que abordem o tratamento do TEA; trabalhos que abordem o tratamento focando no uso da Lurasidona; trabalhos que tragam metodologia clara.

#### RESULTADOS

A Lurasidona tem se mostrado promissora, dado o seu baixo perfil de efeitos adversos, como menor ganho de peso, hiperlipidemia, hiperglicemia e resistência à insulina. Além dos potenciais benefícios da Lurasidona para o tratamento da irritabilidade em crianças com TEA, também pode haver um efeito antidepressivo em potencial, o que pode influenciar o perfil dos sintomas. Atualmente, é aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de esquizofrenia em adolescentes a partir de treze anos de idade e em monoterapia para a depressão bipolar a partir dos dez anos de idade. Entretanto, há estudos de tolerância em crianças e adolescentes a partir dos seis anos de idade com doses <120 mg/dia.

#### CONCLUSÕES

Dado o risco de efeitos adversos metabólicos a longo prazo da maioria dos antipsicóticos atípicos, a Lurasidona pode servir como alternativa. Entretanto, até o presente momento não foram encontradas evidências consistentes com o uso da Lurasidona para pacientes com TEA que apresentam irritabilidade, agressividade e impulsividade como sintomas associados.

#### DESCRITORES

Cloridrato de Lurasidona, Transtorno Autístico, Terapêutica.

#### Corresponding author:

Sônia Maria Motta Palma. Ambulatório de Psiquiatria da Infância e Adolescência da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA). Rua Professor Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim das Imbuías, São Paulo, SP, Brasil.  
Email: [soniammpalma@hotmail.com](mailto:soniammpalma@hotmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3152-4758>

**Copyright:** This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

DOI: <https://doi.org/10.56242/globalhealth;2021;1;3;16-18>

## INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits na comunicação social, interação social e presença de recursos restritos, padrões repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Os sintomas surgem durante o desenvolvimento inicial e podem ocorrer com ou sem deficiência intelectual e/ou de linguagem<sup>1</sup>.

O TEA pode estar associado a uma ampla gama de comportamentos desafiadores. Em particular, sintomas moderados a graves de irritabilidade (amplamente definido para incluir birras, agressão, autogressão e mudanças rápidas de humor) foram observados em cerca de um quarto dos sujeitos em vários estudos. Esses comportamentos mal-adaptativos podem interferir nas atividades cotidianas, estresse substancial do cuidador, e pode ter um impacto no prognóstico em longo prazo. Além disso, agressividade ou comportamento autolesivo está associado a um risco aumentado de internação psiquiátrica entre crianças com TEA<sup>1</sup>.

O *Center for Disease Control* estima que 1 em cada 59 crianças foi diagnosticada com este transtorno nos Estados Unidos, com incidentes ocorridos em todos os grupos socioeconômicos, étnicos e raciais. Uma revisão sistemática de estudos de TEA estima uma prevalência de 20 por 10.000 (intervalo de confiança de 95% [IC]: 4,9-82,1)<sup>2</sup>.

Os antipsicóticos atípicos Risperidona e Aripiprazol são atualmente os únicos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento da irritabilidade associada ao TEA. Foi relatado o uso de medicamentos antipsicóticos em 10% das crianças com TEA no sul de Londres e *Maudsley NHS Foundation Trust*, com Risperidona e Aripiprazol compreendendo 55% e 32% das intervenções utilizadas, respectivamente. Os comportamentos autoflagelante, agressão, função adaptativa reduzida e preocupações dos pais foram significativamente relacionados com o uso de antipsicóticos nessas crianças<sup>2</sup>.

O uso da Lurasidona, atualmente, é aprovado pela FDA para o tratamento de esquizofrenia em adolescentes a partir de treze anos de idade e em monoterapia para a depressão bipolar a partir dos dez anos de idade<sup>3</sup>.

Entretanto, há estudos de tolerância em crianças e adolescentes a partir dos seis anos de idade com doses <120 mg/dia. Portanto as doses variam de 20 a 120 mg/dia, sendo metabolizada principalmente pelo citocromo P-450 (CYP) 3A4, com a vantagem de não induzir ou inibir quaisquer enzimas CYP, além de uma meia-vida de eliminação cerca de 18 horas<sup>4</sup>.

O objetivo deste estudo é, por meio de uma revisão bibliográfica, verificar que se a Lurasidona pode ser uma alternativa viável em adolescentes com TEA, especialmente se o paciente tiver um histórico de efeitos adversos metabólicos e/ou ineficácia ou intolerância ao uso de Aripiprazol ou Risperidona.

## MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão sistemática de artigos da plataforma PubMed, acessados através das palavras-chave: *Lurasidone*; *Autism Spectrum Disorder* utilizando o operador booleano AND. Foram selecionados apenas artigos em português e inglês, sem limitação de período. Os critérios de inclusão para o nosso estudo foram: trabalhos que abordassem o tratamento do Transtorno do espectro autista; trabalhos que abordassem o tratamento focando no uso da Lurasidona; Trabalhos que trouxesse metodologia clara; foram incluídos trabalhos com metodologia quantitativa e qualitativa.

Dos artigos selecionados na busca digital, checamos as referências bibliográficas quanto aos critérios de inclusão. Após a seleção dos artigos elegíveis, foi feita uma leitura crítica

deles, visando à extração dos resultados que estivessem de acordo com nosso objetivo e em seguida foi realizada uma síntese narrativa dos resultados obtidos.

## RESULTADOS

Em nossa estratégia de busca digital, encontramos nove artigos no PubMed, nenhum artigo foi encontrado com esses especificadores na plataforma Scielo. Dados de 2014 a 2018. Dos quais sete atendiam aos critérios de inclusão. Sendo duas revisões sistemáticas da literatura, uma metanálise, três ensaios clínicos e um relato de caso (Figura 1).

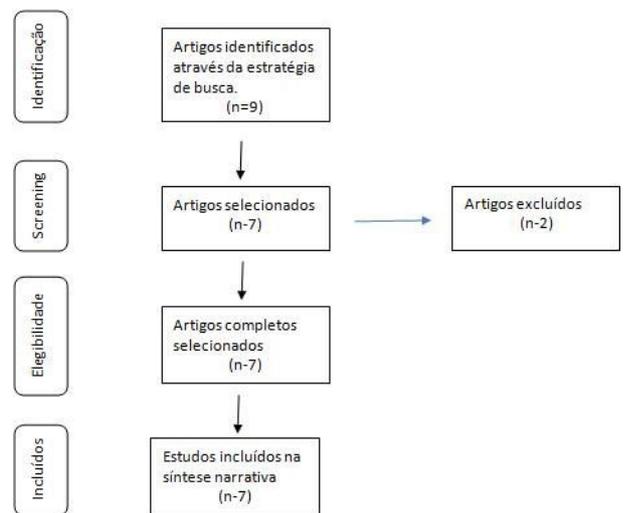


Figura 1. Estratégia de busca segundo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 20.

A revisão “A Focused Review on the Treatment of Pediatric Patients with Atypical Antipsychotics” demonstra que existem dados mais empíricos sobre a eficácia aguda, a longo prazo e tolerabilidade para vários dos medicamentos antipsicóticos considerados. Eles também têm sido usados como um tratamento adjuvante para distúrbios de comportamento disruptivo com agressão, que não responderam ao tratamento com estimulantes<sup>5</sup>.

Os estudos no “Atypical Antipsychotics for Irritability in Pediatric Autism: A Systematic Review and Network Meta-analysis” utilizaram a Lista de Verificação do Comportamento Irritabilidade (ABC-I) para medir a eficácia da monoterapia antipsicótica atípica. Oito estudos comparando quatro intervenções - Risperidona, Aripiprazol, Lurasidona e placebo em 878 pacientes foram incluídos<sup>2</sup>.

Um total de 150 participantes do estudo “Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder”, com idade entre 6 e 17 anos, foram randomizados para 6 semanas de tratamento duplo-cego, dos quais 149 receberam o medicamento do estudo (Lurasidona ou placebo). As taxas de conclusão do tratamento de 6 semanas foram 76% para o grupo placebo, 88% para o grupo lurasidona 20 mg/dia e 92% para o grupo lurasidona 60 mg/dia. As medidas de eficácia incluíram a subescala Aberrant Behavior Checklist Irritability (ABC-I) e a escala Clinical Global Impressions, Improvement (CGI-I), e foram analisados usando um modelo misto baseado em verossimilhança para medidas repetidas<sup>1</sup>.

A partir do desfecho clínico do relato de caso “Lurasidone Treatment in a Child with Autism Spectrum Disorder with Irritability and Aggression”, a Lurasidona pode ser uma alternativa razoável, especialmente se o paciente tiver histórico de efeitos adversos metabólicos. Porém, como não existem estudos publicados sobre a eficácia da Lurasidona em crianças com TEA, são necessárias pesquisas futuras<sup>6</sup>.

O estudo “Lurasidone in Children and Adolescents: Systematic Review and Case Report” mostrou que a Lurasidona é significativamente mais eficaz do que o placebo, com tamanhos de efeito moderados e é bem tolerada para a depressão bipolar e a esquizofrenia em jovens. Estudos publicados na juventude, em geral, usaram doses de até 80 mg/dia<sup>7</sup>.

A Lurasidona pode ser considerada comparável a outros antipsicóticos atípicos, como Ziprasidona, Risperidona ou Aripiprazol na estrutura química ou afinidade com os receptores D2 e 5-HT<sub>2a</sub>. Assim, o trabalho “Lurasidone for the treatment of irritability and anger in autism spectrum disorders” demonstra que não existem dados que sugiram que a Lurasidona seja eficaz e tolerável no tratamento da irritabilidade em crianças com TEA<sup>8</sup>.

A exposição à Lurasidona, após administração de doses múltiplas na população de crianças e adolescentes, foi semelhante à exposição observada no estado estacionário em adultos. Os eventos adversos foram qualitativamente semelhantes aos relatados em adultos. As interrupções devido a eventos adversos foram relacionadas à dose, com a dose de 120 mg/dia sendo melhor tolerada que doses mais altas, especialmente em crianças mais novas, conforme é demonstrado no “Pharmacokinetics and Tolerability of Lurasidone in Children and Adolescents With Psychiatric Disorders”<sup>4</sup>.

## DISCUSSÃO

No que diz respeito à Lurasidona, um antipsicótico atípico com antagonismo do receptor de dopamina D2 e 5HT<sub>2A</sub>, além da afinidade de ligação ao receptor 5HT<sub>7</sub>, 5HT<sub>1A</sub> e noradrenalina  $\alpha$ <sub>1c</sub>, e mínima ou nenhuma afinidade para os receptores H<sub>1</sub> e M<sub>1</sub><sup>1</sup>. Quando comparada a Risperidona, tem mais potente afinidade para o receptor de 5-HT<sub>1A</sub> e quanto ao antagonismo D<sub>2</sub>, é completo assim como Risperidona, enquanto o Aripiprazol é um agonista parcial deste. Tais propriedades farmacológicas são importantes serem citadas visto que justificam os achados na melhora da sintomatologia.

Acredita-se que os antipsicóticos afetem o comportamento agressivo e impulsivo por meio da regulação da dopamina e da serotonina e estima-se que os benefícios de humor e a diminuição da depressão e da irritabilidade estejam associados ao antagonismo do receptor 5HT<sub>7</sub> e  $\alpha$ <sub>2</sub> e às propriedades agonistas parciais do 5HT<sub>1A</sub><sup>3</sup>.

Em uma revisão de ensaios clínicos duplos cegos randomizados, a Lurasidona foi utilizada como um tratamento da irritabilidade associada ao TEA em crianças entre 6 e 17 anos de idade. Foi investigado por Loebel et al (2016) que, após 6 semanas de tratamento com doses fixas, uma vez ao dia, de lurasidona (20 ou 60 mg / dia) ou placebo correspondente, não encontrou diferença na irritabilidade no ponto final, medida pela ABCI escores de subescala<sup>5</sup>.

Em um relato de caso a Lurasidona foi iniciada com 10 mg por dia para paciente com TEA, apresentando irritabilidade, perseveração e agressão. Após 2 semanas aumentou para 20 mg por dia. Um mês depois houve melhora em irritabilidade e comportamentos agressivos<sup>6</sup>.

## CONCLUSÃO

As evidências quanto à eficácia e tolerabilidade dos medicamentos antipsicóticos para transtornos mentais em crianças e adolescentes se expandiram exponencialmente nos últimos anos. É de se esperar que em estudos adicionais de longo prazo esses medicamentos continuarão a informar a prática baseada em evidências em contextos clínicos<sup>5</sup>.

Dado o risco de efeitos adversos metabólicos em longo prazo da maioria dos antipsicóticos atípicos, a lurasidona pode servir como alternativa, como tem demonstrado ter menos efeitos

no ganho de peso, dislipidemia, hiperglicemia e resistência à insulina em adultos<sup>6</sup>. Entretanto, até o presente momento não foram encontradas evidências consistentes com o uso da Lurasidona para pacientes com TEA que apresentam irritabilidade, agressividade e impulsividade como sintomas associados.

## REFERÊNCIAS

1. Loebel A, Brams M, Goldman RS, Silva R, Hernandez D, Deng L, Findling RL. (2016). Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2016; 46: 1153-1163.
2. Fallah MS, Shaikh MR, Neupane B, Rusiecki D, Bennett TA, Beyene J. Atypical antipsychotics for irritability in pediatric autism: A systematic review and network meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019 Apr;29(3):168-180.
3. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide: Children and Adolescents.* 1ª Ed. New York US: Sheridan Books; 2019.
4. Findling RL, Goldman R, Chiu YY, Silva R, Jin F, Pikalov A, Loebel A. Pharmacokinetics and tolerability of lurasidone in children and adolescents with psychiatric disorders. *Clin Ther.* 2015 Dec 1;37(12):2788-97.
5. Lee ES, Vidal C, Findling RL. (2018) A focused review on the treatment of pediatric patients with atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 28(9):582-605.
6. Millard PH, McLaren JL, Coffey DB. (2014). Lurasidone treatment in a child with autism spectrum disorder with irritability and aggression. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014 Aug;24(6):354-6.
7. Channing J, Mitchell M, Cortese S. Lurasidone in Children and Adolescents: Systematic Review and Case Report. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018 Sep;28(7):428-436.
8. McClellan L, Dominick KC, Pedapati EV, Wink LK, Erickson CA. (2017): Lurasidone for the treatment of irritability and anger in autism spectrum disorders. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017 Aug;26(8):985-989.