

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

HERCULANO RAMIREZ FLORO ALONSO

**SEDAÇÃO E SEUS RISCOS POTENCIAIS EM CRIANÇAS COM ESPECTRO
AUTISTA EM DECORRÊNCIA DE SOBREPOSIÇÕES MEDICAMENTOSAS:
REVISÃO CRÍTICA**



MACEIÓ-AL
2022.1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

HERCULANO RAMIREZ FLORO ALONSO

**SEDAÇÃO E SEUS RISCOS POTENCIAIS EM CRIANÇAS COM ESPECTRO
AUTISTA EM DECORRÊNCIA DE SOBREPOSIÇÕES MEDICAMENTOSAS:
REVISÃO CRÍTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para conclusão do curso de Bacharel em Odontologia.
Orientador: Professor Dr. Valdeci Elias dos Santos Junior

MACEIÓ-AL
2022.1

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

A454s Alonso, Herculano Ramirez Floro.
 Sedação e seus riscos potenciais em crianças com espectro autista em
 decorrência de sobreposições medicamentosas : revisão crítica / Herculano
 Ramirez Floro Alonso. – 2022.
 28 f. : il.

Orientador: Valdeci Elias dos Santos Junior.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia) –
Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Odontologia. Maceió.

Bibliografia: f. 22-28.

1. Saúde mental. 2. Transtorno autístico. 3. Desenvolvimento infantil. 4.
Farmacologia. 5. Criança. I. Título.

CDU: 616.314:159.963.37-053.2

TÍTULO:

**SEDAÇÃO E SEUS RISCOS POTENCIAIS EM CRIANÇAS COM ESPECTRO
AUTISTA EM DECORRÊNCIA DE SOBREPOSIÇÕES MEDICAMENTOSAS:
REVISÃO CRÍTICA.**

TITLE:

**SEDATION AND ITS POTENTIAL RISKS IN CHILDREN WITH AUTISM
SPECTRUM DUE TO DRUG OVERLAPS: A CRITICAL REVIEW**

AUTORES:

Valdeci Elias dos SANTOS JUNIOR¹

Herculano Ramirez Floro ALONSO²

¹ Professor adjunto da disciplina de Odontologia Infantil da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas. Maceió, Alagoas, Brasil.
e-mail: valdeciodonto@gmail.com

² Graduando do curso de Odontologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas. Maceió, Alagoas, Brasil.
e-mail: herculano.ramiz46@gmail.com

AUTOR CORRESPONDENTE:

Valdeci Elias dos Santos Júnior

Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas, Campus A.C. Simões. Av. Lourival de Melo Mota, S/N Tabuleiro dos Martins, CEP 57072900, Maceió, Alagoas, Brasil. Telefone: (082) 32141162.

SCIENTIA RE CAPIENTIAM

AGRADECIMENTOS DO TCC

Aos meus pais, por terem me entendido nos momentos difíceis e por todo suporte financeiro.

À professora M. J. Lorena de Menezes, por toda a ajuda durante todo o tempo que estive à frente da coordenação.

À Gilvaneide Victor, por ter me escutado.

À tia Rita, pelo estímulo.

Ao professor Amaro Carlos, pelos conselhos.

A Paulo Eduardo Azevedo, o Duh, e à Chilli Beans, pelo acolhimento.

Aos professores Ricardo Bessa, Ricardo Mikami, Belmino Cavalcante, Clarisse Andrade, Luciano Nogueira, Bruno Castelo Branco, Álvaro Cardoso, Lucas Fortes, Daniel Gomes, Igor Lerner Pedro Sales e Marcus Breda, pelas portas abertas.

À Liga Acadêmica de Cirurgia Bucomaxilofacial (LABMF), pelos momentos incríveis.

À FOUFAL e HGE, por proporcionarem um espaço desafiador para o aprendizado.

Ao professor Valdeci Elias dos Santos Jr., por ter aceitado a difícil tarefa de me orientar.

Às professoras Eliane Campesatto e Daniela Pugliesi, por aceitarem compor a banca examinadora.

A Bruno e Raphael, pelos momentos de descontração.

A Raphael, pela paciência.

A todos que me deram alguma forma de suporte e/ou ajuda, que me trouxeram ao chão (ou me tiraram dele).

A mim mesmo, por não ter desistido (de tudo).

Agradeço.

RESUMO

Objetivo: analisar a sobreposição farmacológica em pacientes com transtorno do espectro autista (TEA) submetidos a sedação consciente em ambiente odontológico, identificando os potenciais riscos e complicações. **Método:** Uma revisão crítica foi realizada por meio da seleção de artigos de bases de dados online (Pubmed e Lilacs), utilizando um algoritmo de busca e critérios de elegibilidade. Para verificar interações medicamentosas entre os fármacos comumente usados pelo paciente com TEA e os medicamentos utilizados na sedação em Odontopediatria, foi utilizada a plataforma Medscape®. **Resultados:** Foi verificado que a criança com TEA, devido ao uso polifármaco, possui riscos de complicações por pré-existência de síndrome metabólica, aprofundamento do plano sedativo ou mesmo por diminuição da capacidade sedativa dos fármacos empregados para sedação, síndrome serotoninérgica, síndrome neuroléptica maligna, aumento ou diminuição do intervalo QT (iQT) e Torsade de Pointes (TdP). **Considerações finais:** A sedação moderada em ambiente odontológico para crianças com autismo deve ser encorajada pois a melhora da assertividade e celeridade do tratamento aumenta a qualidade de vida desse paciente. O planejamento da sedação deve ser individualizado levando em conta as particularidades de cada paciente, como severidade do transtorno, coocorrências associadas e regime farmacológico usado por essa criança, para que haja diminuição ou cessação das reações adversas decorrentes de tais interações farmacológicas. O uso de plataformas digitais, como o *Drug Interaction Checker* do Medscape®, para aferir a interação entre dois ou mais fármacos no contexto da sedação moderada deve ser feita de forma ponderada e associada ao aprendizado contínuo sobre a sedação, odontopediatria, condutas emergenciais e de suporte ao paciente infantil no ambiente odontológico.

Palavras-chave: Saúde Mental. Transtorno Autístico. Desenvolvimento Infantil. Farmacologia. Criança.

ABSTRACT

Objective: to analyze the pharmacological overlap in patients with autism spectrum disorder (ASD) undergoing conscious sedation in a dental environment, identifying the potential risk and complication. Method: A critical review was performed by selecting articles from online databases (Pubmed and Lilacs), using a search algorithm and eligibility criteria. To verify drug interactions between drugs commonly used by patients with ASD and drugs used in sedation in Pediatric Dentistry, the Medscape® platform was used. Results: It was verified that the child with ASD, due to polydrug use, has risks of complications due to the pre-existence of metabolic syndrome, deepening of the sedative plan or even decreasing the sedative capacity of drugs used for sedation, serotonergic syndrome, neuroleptic malignant syndrome, increase or decrease in the QT interval (iQT) and Torsade de Pointes. Final considerations: Moderate sedation in a dental environment for children with autism should be encouraged, as the improvement in assertiveness and speed of treatment increases the quality of life of this patient. Sedation planning should be individualized, considering the particularities of each patient, such as the severity of the disorder, associated co-occurrences and the pharmacological regimen used by that child, so that there is a decrease or cessation of adverse reactions resulting from such pharmacological interactions. The use of digital platforms, such as Medscape®'s Drug Interaction Checker, to assess the interaction between two or more drugs in the context of moderate sedation should be done in a thoughtful way and associated with continuous learning about sedation, pediatric dentistry, emergency procedures and child patient support in the dental environment.

Keywords: Mental Health. Autistic Disorder. Child development. Pharmacology. Child.

SUMÁRIO

MANUSCRITO

1. INTRODUÇÃO	6
2. METODOLOGIA	7
3. RESULTADOS	7
4. DISCUSSÃO	16
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	21

REFERÊNCIAS	21
--------------------	-----------

MANUSCRITO

1. Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma desordem de neurodesenvolvimento hereditária e altamente heterogênea com prevalência de 1 em cada 59 crianças nos Estados Unidos (1). O diagnóstico consiste na observação clínica e agrupamento dos sintomas sociais e comportamentais (2). Os transtornos comportamentais mais associados ao TEA são: irritabilidade, comportamento autoagressivo, birra, ansiedade, fobias, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), psicose, desordem bipolar e desordem de humor, os quais precisam, frequentemente, ser controlados para um melhor convívio social (1,3). Isto posto, devido à complexidade dos fatos, o diagnóstico e tratamento do TEA requer, frequentemente, uma equipe interprofissional (2).

O tratamento do transtorno envolve uma gama de terapias medicamentosas e não medicamentosas, respeitando as particularidades da criança com TEA e da adesão familiar (1). A inclusão de uma rotina farmacológica para essas crianças está relacionada à gravidade do transtorno e de seus sintomas correlatos, bem como da dificuldade no acesso aos serviços de terapia não farmacológicos (1,4). Os protocolos farmacológicos ao redor do mundo são focados nos sintomas e na individualidade apresentada, ou seja, no restabelecimento da qualidade de vida (3). Uma variabilidade de medicações é empregada para o controle de comportamentos, tais como: ansiolíticos, antipsicóticos, inibidores de recaptção de serotonina, agentes moduladores de GABA ou mesmo estimulantes e terapias com hormônios (3,4).

As características natas de manejo e comportamento do paciente com TEA perpassam pela inabilidade da aderência a novas rotinas e a ambientes tidos como hostis, como frequentemente os consultórios odontológicos são referidos (1). Por isso, o controle do comportamento não farmacológico nesses ambientes tende a falhar com relativa frequência. Assim, a sedação consciente ou mesmo a anestesia geral tendem a ser uma alternativa viável para o êxito na execução de tratamentos odontológicos (1,5). Tendo em vista que o paciente com TEA é frequentemente considerado como um paciente polifármaco, a adição de agentes sedativos pode gerar riscos de potenciação do efeito das drogas e levar a criança a um quadro de sedação profunda sob risco de

complicações médicas como vômitos, laringoespasmos, depressão cardiorrespiratória e risco de morte. (4,6).

Com efeito, se faz necessário realizar uma análise crítica da sobreposição medicamentosa em pacientes com transtorno do espectro autista submetidos a sedação consciente em ambiente odontológico. Para isso, serão discutidas as principais interações medicamentosas entre os fármacos para o manejo do TEA e os agentes sedativos comumente usados em Odontopediatria, abordando seus riscos e complicações.

2. Metodologia

Esta revisão foi baseada na seguinte questão norteadora: A quais potenciais riscos e complicações estão sujeitas as crianças com TEA submetidas a sedação consciente em Odontopediatria? Os estudos elegíveis que deram base a esta revisão foram identificados nas bases de dados PubMed e Lilacs.

Como critério de inclusão, adotou-se a necessidade de haver artigos originais publicados em sua íntegra, manuais, *guidelines*, livros técnicos e publicações de consenso nacionais e internacionais que evidenciassem protocolos a respeito do manejo farmacológico de crianças com TEA, da sedação de crianças com TEA, relatassem reações adversas de origem farmacológica em crianças com autismo e/ou que respondessem à questão norteadora. As palavras-chave utilizadas foram: *autism, interaction, adverse reaction, drug-induced, disorder, syndrome, child, children, behavior, control, dental, oral, sedation, anaesthesia*. Se relevantes, as referências usadas nos artigos encontrados também seriam utilizadas. Não houve restrição de idioma ou período de publicação. Foram excluídos editoriais, cartas, resumos de congressos, teses, dissertações e publicações que não respondessem à questão norteadora.

Assim, os trabalhos realizados por Aishworiya et al. (7), Eissa et al. (8), Howes et al. (3) e Persico et al. (9) sobre o tratamento farmacológico do TEA foram utilizados como referências para estabelecer os medicamentos utilizados no tratamento do TEA e seus sintomas correlatos e os fármacos comumente utilizados para sedação moderada em crianças foram extraídos dos livros editados por Malamed (10) e Dean et al (11).

Com a finalidade de traçar um paralelo entre tais fármacos, a plataforma da Medscape® (12) foi utilizada no intuito de verificar a existência de interações medicamentosas, bem como as complicações e os riscos potenciais.

3. Resultados

Dentre as principais medicações utilizadas para a sedação em Odontopediatria, foi verificado que os benzodiazepínicos (Diazepam e Midazolam) e os anti-histamínicos de primeira geração (Prometazina, Hidroxizina e Difenidramina) são as classes de medicamentos mais empregadas. Porém, por se tratar de uma população com TEA, cerca de 40 medicamentos foram relacionados. Foi verificado que a criança com TEA, devido ao uso polifármaco, possui riscos de complicações por pré-existência de síndrome metabólica, aprofundamento do plano sedativo ou diminuindo a capacidade sedativa dos fármacos empregados para sedação, síndrome serotoninérgica, síndrome neuroléptica maligna, aumento ou diminuição do intervalo QT (iQT) e Torsade de Pointes (TdP).

A interação entre antidepressivos e benzodiazepínicos geralmente leva ao aumento da sedação ou dos efeitos desses sedativos como visto na interação entre Fluvoxamina e Midazolam. A interação entre antidepressivos e anti-histamínicos de primeira geração comumente causa alterações no iQTc. Os antidepressivos cíclicos, além de alterações no iQTc, causam aumento da sedação e efeitos anticolinérgicos como a interação entre Nortriptilina e Prometazina (Tabela 1).

Tabela 1: Principais interações e repercussões derivadas da interação medicamentosa entre fármacos utilizados para a sedação, antidepressivos cíclicos e inibidores de recaptação.

Fármacos	Diazepam	Midazolam	Prometazina	Hidroxizina	Difenidramina
ISRS					
Citalopram (3,9)	Sem interações	Sem interações	Ambos aumentam os níveis de serotonina. Risco de reações parecidas com	Hidroxizina aumenta a toxicidade de Citalopram por iQTc. Risco de	Sem interações

			SS e SNM. Risco: médio	TdP. Risco: grave	
Fluoxetina (3,8,9)	Fluoxetina aumenta o nível/efeito de Diazepam. Risco: médio	Sem interações	Fluoxetina aumenta o nível/efeito de Prometazina. Ambos aumentam o iQTc. Risco: grave	Mesmo que Citalopram.	Difenidramina aumenta nível/efeito de Fluoxetina. Risco: mínimo
Escitalopram (8,9)	Sem interações	Sem interações	Sem interações	Ambos aumentam o iQTc. Risco: médio	Sem interações
Paroxetina (8,9)	Sem interações	Sem interações	Mesmo que Fluoxetina	Mesmo que Escitalopram	Mesmo que Fluoxetina
Sertralina (8,9)	Sem interações	Sem interações	Mesmo que fluoxetina, exceto por: ambos diminuem o iQTc. Risco: médio	Mesmo que Escitalopram	Sem interações
Fluvoxamina (3,8,9)	Fluvoxamina aumenta nível/efeito de Diazepam. Risco: médio	Fluvoxamina aumenta nível/efeito de Midazolam. Risco de hipoventilação , obstrução de vias aéreas, ou apneia e efeito profundo e/ou prolongado do fármaco. Risco: médio	Ambos aumentam o iQTc. Risco: médio	Mesmo que Escitalopram	Sem interações
Venlafaxina (8,9)	Sem interações	Sem interações	Mesmo que Fluoxetina	Ambos diminuem o iQTc. Risco: médio	Sem interações

ISRN					
Atomoxetina (3,7,9)	Sem interações	Sem interações	Sem interações	Ambos aumentam o iQTc. Risco: médio	Difenidramina aumenta nível/efeito de Atomoxetina. Risco: médio
Antidepressivos cíclicos					
Nortriptilina (8,9)	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam o iQTc. Ambos aumentam sedação. Um aumenta o nível do outro. Efeitos anticolinérgicos aditivos. Risco: médio	Ambos aumentam o iQTc. Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Difenidramina aumenta nível/efeito de Nortriptilina. Ambos diminuem os efeitos/transmissão colinérgica. Ambos aumentam sedação. Risco: médio
Clomipramina (3,8,9)	Mesmo que Nortriptilina	Mesmo que Nortriptilina	Mesmo que Nortriptilina Risco: grave	Mesmo que Nortriptilina	Mesmo que Nortriptilina
Desipramina (8,9)	Mesmo que Nortriptilina	Mesmo que Nortriptilina	Mesmo que Nortriptilina	Mesmo que Nortriptilina	Mesmo que Nortriptilina
Mirtazapina (9)	Mesmo que Nortriptilina	Mesmo que Nortriptilina	Ambos diminuem o iQTc. Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Mesmo que Nortriptilina	Ambos aumentam sedação. Risco: médio
Trazodona (9)	Mesmo que Nortriptilina	Mesmo que Nortriptilina	Mesmo que Nortriptilina, exceto por: um aumenta a toxicidade do outro. Efeitos hipotensivos aditivos. Risco: médio	Mesmo que Nortriptilina Risco: grave	Ambos aumentam sedação. Ambos diminuem os efeitos/transmissão colinérgica. Risco: médio

Legendas: iQTc: intervalo QT corrigido; TdP: Torsade de Pointes; SS: síndrome serotoninérgica; SNM: síndrome neuroléptica maligna; ISRS: inibidor seletivo de recaptação de serotonina; ISRN: inibidor

seletivo de recaptação de noradrenalina.

A interação entre antipsicóticos e benzodiazepínicos geralmente provoca aumento dos efeitos depressores em nível de sistema nervoso central, com destaque para ação conjunta de Clozapina e Diazepam com potencial aprofundamento do plano sedativo. A interação entre antipsicóticos e anti-histamínicos de primeira geração, além de aumentar o nível do plano sedativo, aumenta o risco de SS, SNM e provoca alterações no iQTc com foco na associação entre Clozapina e Hidroxizina. Em tempo, a associação entre antipsicóticos, antagonista glutamatérgico e Difenidramina corriqueiramente causa efeitos anticolinérgicos e hipoglicemia, além do aumento do plano sedativo (Tabela 2).

Tabela 2: Principais interações e repercussões derivadas da interação medicamentosa entre fármacos utilizados para a sedação, antipsicóticos e antagonista glutamatérgico.

Fármacos	Diazepam	Midazolam	Prometazina	Hidroxizina	Difenidramina
Antipsicótico de 1ª Geração					
Loxapina (9)	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Risco de SS e SNM. Ambos aumentam efeitos antidopaminérgicos, incluindo sintomas extrapiramidais e SNM. Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Difenidramina diminui os níveis de Loxapina. Loxapina aumenta os efeitos de Difenidramina. Efeitos anticolinérgicos aditivos, possível hipoglicemia. Ambos aumentam sedação. Risco: médio
Haloperidol (9)	Mesmo que Loxapina	Mesmo que Loxapina	Mesmo que Loxapina, acrescido de: ambos	Mesmo que Loxapina, acrescido de: ambos	Mesmo que Loxapina, acrescido de: Difenidramina

				aumentam o iQTc. Haloperidol aumenta nível/efeito de Prometazina. Risco: grave	aumentam o iQTc. Risco: médio	aumenta nível/efeito de Haloperidol. Risco: médio
Antipsicóticos de 2ª Geração						
Aripiprazol (3,8,9)	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Risco de SS e SNM. Ambos aumentam efeitos antidopaminérgicos, incluindo sintomas extrapiramidais e SNM. Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam o iQTc. Ambos aumentam sedação. Risco: médio		Difenidramina diminui os níveis de Aripiprazol. Aripiprazol aumenta os efeitos de Difenidramina. Efeitos anticolinérgicos aditivos, possível hipoglicemia. Ambos aumentam sedação. Difenidramina aumenta nível/efeito de Aripiprazol. Risco: médio
Risperidona (3,8,9)	Mesmo que Aripiprazol	Mesmo que Aripiprazol	Mesmo que Aripiprazol, acrescido de: ambos aumentam o iQTc. Risco: médio	Mesmo que Aripiprazol		Mesmo que Aripiprazol
Olanzapina (9)	Mesmo que Aripiprazol	Mesmo que Aripiprazol	Mesmo que Aripiprazol, acrescido de: ambos diminuem o iQTc.	Mesmo que Aripiprazol		Difenidramina diminui os níveis de Olanzapina. Olanzapina aumenta os

			Risco: médio		efeitos de Difenidramina. Efeitos anticolinérgicos aditivos, possível hipoglicemia. Ambos aumentam sedação. Risco: médio
Lurasidona (9)	Um aumenta a toxicidade do outro. Potencial para maiores efeitos depressores do SNC quando usados simultaneamente. Risco: médio	Um aumenta a toxicidade do outro. Potencial para maiores efeitos depressores do SNC quando usados simultaneamente. Risco: médio	Risco de SS e SNM. Lurasidona aumenta os efeitos de Prometazina. Risco aumentado de hipotensão com uso simultâneo. Potencial para efeitos aditivos no SNC. Risco: médio	Um aumenta a toxicidade do outro. Potencial para maiores efeitos depressores do SNC quando usados simultaneamente. Risco: médio	Um aumenta a toxicidade do outro. Potencial para maiores efeitos depressores do SNC quando usados simultaneamente. Risco: médio
Clozapina (8,9)	Mesmo que Aripiprazol, acrescido de: risco potencial de colapso cardiorrespiratório. Risco: médio	Mesmo que Aripiprazol	Mesmo que Aripiprazol	Hidroxizina aumenta a toxicidade de Clozapina por iQTc. Risco de TdP. Ambos aumentam sedação. Risco: grave	Mesmo que Olanzapina
Quetiapina (9)	Mesmo que Aripiprazol	Mesmo que Aripiprazol	Mesmo que Aripiprazol	Mesmo que Clozapina	Mesmo que Olanzapina
Ziprasidona (9)	Mesmo que Aripiprazol	Mesmo que Aripiprazol	Mesmo que Risperidona Risco: grave	Mesmo que Clozapina	Mesmo que Olanzapina
Paliperidona (9)	Mesmo que Aripiprazol	Mesmo que Aripiprazol	Mesmo que Risperidona	Mesmo que Aripiprazol Risco: grave	Mesmo que Olanzapina
Amisulprida	Sem interações	Sem	Ambos	Ambos	Sem

(9)		interações	aumentam o iQTc. Risco: grave	aumentam o iQTc. Risco: grave	interações
Antagonista glutamatérgico					
Amantadina (3,8,9)	Sem interações	Sem interações	Sem interações	Sem interações	Potencial aumentado para efeitos adversos anticolinérgicos. Risco: médio

Legendas: iQTc: intervalo QT corrigido; TdP: Torsade de Pointes; SS: síndrome serotoninérgica; SNM: síndrome neuroléptica maligna; SNC: sistema nervoso central.

A interação entre anticonvulsivantes e sedativos diminui os efeitos dos benzodiazepínicos e não interage com os anti-histamínicos, exceto Topiramato, que aumenta o efeito sedativo dos fármacos (Tabela 3).

Tabela 3: Principais interações e repercussões derivadas da interação medicamentosa entre fármacos utilizados para a sedação, anticonvulsivantes e agonista GABAérgico.

Fármacos	Diazepam	Midazolam	Prometazina	Hidroxizina	Difenidramina
Anticonvulsivante e estabilizador de humor					
Topiramato (9)	Topiramato aumenta nível/efeito de Diazepam. Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Topiramato aumenta nível/efeito de Midazolam. Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio
Fenitoína (9)	Fenitoína diminui nível/efeito de Diazepam. Risco: médio	Fenitoína diminui nível/efeito de Midazolam. Risco: médio	Sem interações	Sem interações	Sem interações

Carbamazepina (9)	Mesmo que Fenitoína, acrescido de: Diazepam aumenta os níveis de Carbamazepina. Carbamazepina diminui os níveis de Diazepam. Risco: grave	Mesmo que Fenitoína Risco: grave	Sem interações	Sem interações	Sem interações
Oxcarbazepina (9)	Mesmo que Fenitoína, acrescido de: Oxcarbazepina aumenta nível/efeito de Diazepam. Risco: médio	Mesmo que Fenitoína	Sem interações	Sem interações	Sem interações
Lítio (9)	Sem interações	Sem interações	Risco de neurotoxicidade. Múltiplos mecanismos envolvidos. Risco: médio	Ambos aumentam o iQTc. Risco: médio	Sem interações
Agonista GABAérgico					
Arbaclofen/Baclofen (3,7)	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio

Legendas: iQTc: intervalo QT corrigido;

O uso combinado entre estimulantes, agonistas alfa-adrenérgicos e sedativos geralmente apresenta efeitos cardiovasculares e aumentam o nível da sedação, com destaque para o risco de arritmia ou morte súbita na associação entre Metilfenidato e Prometazina (Tabela 4).

Tabela 4: Principais interações e repercussões derivadas da interação medicamentosa entre fármacos utilizados para a sedação, estimulante e agonistas alfa adrenérgicos.

Fármacos	Diazepam	Midazolam	Prometazina	Hidroxizina	Difenidramina
----------	----------	-----------	-------------	-------------	---------------

Estimulante					
Metilfenidato (3,7–9)	Sem interações	Sem interações	Risco de arritmia cardíaca ou morte súbita. Risco: médio	Sem interações	Sem interações
Agonista alfa2 adrenérgico					
Clonidina (3,7–9)	Um aumenta a toxicidade do outro. Coadministração aumenta efeitos depressores do SNC. Risco: médio	Sem interações	Efeitos hipotensivos aditivos; possível delírio. Risco: médio	Um aumenta a toxicidade do outro. Coadministração aumenta efeitos depressores do SNC. Risco: médio	Sem interações
Guanfacina (3,7–9)	Sem interações	Sem interações	Mesmo que Clonidina	Sem interações	Sem interações
Lofexidina (3)	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam o iQTc. Ambos aumentam sedação. Risco: grave	Ambos aumentam sedação. Risco: médio

Legendas: iQTc: intervalo QT corrigido; SNC: sistema nervoso central.

Outros fármacos também podem aumentar o plano sedativo em uso combinado com os anti-histamínicos ou benzodiazepínicos, como é o caso da melatonina, e o canabidiol. Já o uso em conjunto de inibidores de acetilcolinesterase e anti-histamínicos frequentemente alteram o iQTc e a transmissão colinérgica. No entanto, nenhum efeito é relatado com os benzodiazepínicos (Tabela 5).

Tabela 5: Principais interações e repercussões derivadas da interação medicamentosa entre fármacos utilizados para a sedação e fármacos diversos de interesse ao paciente autista.

Fármacos	Diazepam	Midazolam	Prometazina	Hidroxizina	Difenidramina
Neuormônio					
Melatonina (3,8)	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio	Ambos aumentam sedação. Risco: médio

IACHÉ					
Donepezil (8)	Sem interações	Sem interações	Ambos diminuem o iQTc. Risco: médio	Ambos aumentam o iQTc. Risco: médio	Donepezil aumenta e Difenidramina diminui a transmissão/efeitos colinérgicos. Donepezil diminui os efeitos de Difenidramina. Difenidramina aumenta nível/efeito de Donepezil. Risco: médio
Galantamina (8)	Sem interações	Sem interações	Sem interações	Sem interações	Mesmo que Donepezil
Outros					
Canabidiol (7)	Canabidiol aumenta nível/efeito de Diazepam. Risco: médio	Sem interações	Sem interações	Sem interações	Sem interações
Metformina (7)	Sem interações	Sem interações	Prometazina diminui os efeitos de Metformina. Risco de hipoglicemia. Risco: médio	Sem interações	Sem interações

Legendas: iQTc: intervalo QT corrigido; IACHÉ: inibidor de acetilcolinesterase.

4. Discussão

Ao focar o público infantil com transtorno do espectro autista (TEA), os objetivos da sedação consciente em consultório odontológico visam a modificação de comportamento e movimento, de forma a garantir a segurança e finalização do tratamento (5) tendo em vista as coocorrências presentes como agressividade, ansiedade, birra, desatenção, fobias, hiperatividade e irritabilidade (1).

Ao planejar uma sedação em pacientes com TEA, o profissional pode se deparar com crianças utilizando mais de um fármaco modulador, podendo gerar,

agravar ou prolongar complicações por aprofundamento do plano sedativo (ou anestésico), síndrome serotoninérgica, síndrome neuroléptica maligna, aumento ou diminuição do intervalo QT e Torsade de Pointes, ou ainda não obter qualquer nível de sedação clinicamente satisfatório.

A singularidade da sedação consciente em crianças com espectro autista se dá pela interação dos medicamentos de uso diário com os fármacos sedativos tanto no SNC quanto em sistemas periféricos ou órgãos chave para manutenção da homeostase, a saber: sistema cardiovascular, sistema respiratório, fígado e músculos esqueléticos. No que concerne ao emprego da sedação, a comunicação e aferição da resposta aos estímulos se fazem necessárias devido ao risco de intercorrências cardiorrespiratórias. No entanto, no paciente com TEA, tanto a comunicação pode estar prejudicada quanto a reação aos estímulos pode não ser adequada para inferir a severidade de perda de consciência.

4.1 Inibição ou indução enzimática

Os fármacos usualmente administrados para induzir a sedação consciente no consultório odontopediátrico podem ser influenciados por fatores pré-existentes, como indução ou inibição de enzimas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos, ou seja, a metabolização dos fármacos no organismo pode ser modulada acidental ou propositalmente pela modificação na quantidade de enzimas responsáveis por processar determinada substância (13,14), em especial pela concorrência com enzimas do citocromo P450. Assim, um fármaco pode ter sua ação aumentada ou diminuída pela indução ou inibição de um segundo fármaco.

4.2 Síndrome Metabólica

Os pacientes com TEA tem maiores chances de desenvolver síndrome metabólica, que é caracterizada por hiperglicemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e obesidade (15). Nesses pacientes, o sobrepeso e a obesidade são recorrentes e a recomendação para sedação sugere que as doses administradas sejam reduzidas (5) pois, ao calcular uma dose medicamentosa baseado no peso de uma pessoa com índice de massa corporal (IMC) elevado, a quantidade administrada será maior que o necessário (16). Além disso, os benzodiazepínicos, drogas comumente usadas para a sedação nesses pacientes, são lipossolúveis e se acumulam em sujeitos com maior quantidade de tecido adiposo. Logo, a previsibilidade deve ser assegurada pois

a administração de um maior volume de sedativos pode levar a criança a perder os reflexos protetores das vias aéreas (5).

Paradoxalmente, mesmo na possibilidade de dessaturação e apneia, a sedação consciente de crianças com autismo e IMC elevado pode necessitar de doses maiores de sedativos. A hipersensibilidade acústica, quantidade aumentada de glutamato sérico e anomalias do sistema GABAérgico elucidam, em parte, a necessidade aumentada de sedativos (17,18). A severidade do transtorno, ansiedade, hiperfobia e combatividade corroboram para uma maior dosagem dos sedativos para que o tratamento dentário na criança com autismo seja bem-sucedido (19).

4.2 Profundidade sedativa

O aprofundamento do plano sedativo pode ser alcançado pela interação de fármacos depressores do sistema nervoso central como benzodiazepínicos, barbitúricos, anti-histamínicos de primeira geração e analgésicos opióides (6). Com isso, pela interação medicamentosa, o plano sedativo pode se aprofundar gerando perda de consciência (consequência da inibição do sistema ativador reticular ascendente), perda dos reflexos protetores das vias aéreas superiores e diminuição da frequência respiratória (consequência da inibição dos núcleos respiratórios do tronco cefálico) (20,21). Tal aprofundamento pode ser particularmente delicado nos pacientes pediátricos com TEA que não têm reações esperadas de um paciente neurotípico frente aos estímulos auditivo, tátil e algíco usados como formas avaliativas da profundidade sedativa do paciente (5). Associado a isso, a maioria das escalas avaliativas das funções e comportamentos do sujeito submetido a sedação não estão adequadas a esse grupo populacional. Assim, tais parâmetros ficam subjugados aos critérios subjetivos de quem se propõe a sedar, gerando riscos pela sua própria essência empírica.

Clonidina e Guanfacina são medicamentos efetivos para o tratamento de TDAH e hipertensão em crianças e adolescentes (22). O efeito hipotensivo de ambos os fármacos pode ser amplificado na administração de Prometazina e o efeito sedativo colateral pode degenerar em depressão central na interação entre Clonidina e Diazepam ou Hidroxizina. Isso pode causar um aprofundamento sedativo não planejado, trazendo riscos ao tratamento da criança com TEA.

Por outro lado, o efeito sedativo pode ser diminuído pela competição por enzimas relacionadas ao citocromo P450, como nos casos de uso de anticonvulsivantes e estabilizadores de humor concomitantemente a Midazolam e Diazepam, a saber, Topiramato, Fenitoína, Carbamazepina e Oxcarbazepina.

4.3 Síndrome Serotoninérgica

Ainda é mister estabelecer que pacientes com TEA podem estar predispostos a desenvolver a síndrome serotoninérgica (SS), caracterizada pela estimulação supra fisiológica dos receptores serotoninérgicos ou nas regiões que a serotonina atua, seja por produção aumentada do neurotransmissor, por inibição da recaptação, por liberação aumentada, por inibição da degradação, por substâncias estimulantes dos receptores 5HT ou uma combinação entre essas causas. Seu quadro pode cursar com a presença de sintomas neuropsiquiátricos (como elevação do humor e confusão), sintomas neuromusculares (como tremor, mioclonia, hiperreflexia e acatísia) e sintomas neurovegetativos (como taquicardia, taquipneia, febre e sudorese) (23).

A sedação consciente na odontopediatria pode ser realizada com anti-histamínicos de primeira geração (11,24). No entanto, por mais que sua afinidade por 5HT1a e 5HT2a seja pequena comparada com sua ação sobre os receptores de histamina, a Prometazina e a Difenidramina atuam na neurotransmissão serotoninérgica (25,26) e, quando associadas a fármacos com sabida ação sobre essa via, como os neurolépticos de segunda geração (27) usados para o tratamento de ansiedade, agressividade e irritabilidade em crianças com autismo, podem desencadear sintomas de SS. Além disso, o diagnóstico da SS também é dificultado nesses sujeitos pela dificuldade na comunicação (28).

4.4 Síndrome Neuroléptica Maligna

A Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) é um estado clínico farmacogênico de elucidação fisiopatológica incompleta que apresenta como sintomas desde variação do estado mental até rigidez generalizada, hipertermia, diaforese, ativação autonômica, elevação da creatina quinase (CK), parkinsonismo e parada respiratória (29,30). A teoria mais aceita sobre a fisiopatologia da SNM está relacionada com a hiporregulação da transmissão dopaminérgica, seus efeitos centrais e sistêmicos. Isso pode acontecer por ação direta sobre o sistema dopaminérgico através do antagonismo dos receptores dopaminérgicos (29,31), da diminuição repentina de fármacos

antiparkinsonianos (30) e da modulação por fármacos no sistema dopaminérgico como antidepressivos (32,33). Uma segunda via etiológica para a SNM está associada a modulação indireta do sistema dopaminérgico por meio de fármacos com efeitos anticolinérgicos (34,35), e interferência na transmissão GABAérgica (36,37). Ainda vale ressaltar que interações entre a ação direta e indireta sobre o sistema dopaminérgico podem também ocorrer (38).

A sedação consciente utiliza fármacos que alteram a neurotransmissão dopaminérgica por interferência nos sistemas colinérgico e GABAérgico. Somado a isso, os pacientes com autismo utilizam antipsicóticos que são os fármacos mais relacionados com o começo da SNM. Essa interação deletéria pode ser explicada pela derivação neuroléptica de alguns anti-histamínicos, como a Prometazina, que têm mais afinidade por H1R, gerando o efeito sedativo, porém ainda com atividade antidopaminérgica que, embora reduzida, será somada à atuação dos neurolépticos típicos e atípicos. Não obstante, tanto o autismo como a SNM são entidades que não têm fisiopatologia completamente definida, o que exige cuidados ao planejar o tratamento do paciente autista para evitar as complicações da SNM.

4.5 Alterações do intervalo QT

Outro fator de risco e interesse para pacientes com TEA submetidos à sedação é a alteração no intervalo QT (iQT). A saber, o iQT é o tempo de atividade elétrica ventricular representada eletrocardiograficamente pelo complexo QRS, que é a despolarização dos ventrículos, e a onda T, que é a repolarização dos ventrículos. Fisiologicamente, esse intervalo está entre 360ms e 450ms aproximadamente (39,40). O tempo da atividade elétrica ventricular pode aumentar para cerca de 500ms por herança genética ou de forma adquirida, inclusive, por ação medicamentosa. O QT longo pode levar a Torsade de Pointes, que é uma taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e morte súbita (41,42). Paradoxalmente, a redução do iQT para valores menores que 360ms também está associada a arritmias, fibrilação ventricular e morte súbita e, de forma similar, também pode ser herdada ou induzida farmacologicamente (40,43).

A alteração hereditária do iQT pode estar associada a formas sindrômicas de autismo, pois a alteração dos canais iônicos afeta também aqueles presentes

no SNC (43,44). A origem ou amplificação farmacológica dessa complicação se dá pela desregulação dos canais iônicos responsáveis pela atividade elétrica cardíaca (45–47). Tanto antidepressivos quanto antipsicóticos, antiparkinsonianos e anti-histamínicos alteram o iQT em diferentes intensidades e aumentam o risco de perda do ritmo sinusal, convulsões e morte súbita (40,48) em pacientes psiquiátricos (46) e em crianças (40). A necessidade da prevenção dos eventos cardiovasculares em pacientes com autismo no âmbito da sedação moderada se dá pela possibilidade de interações medicamentosas entre as drogas de uso diário (como antidepressivos e antipsicóticos) e os fármacos administrados para a realização de tal procedimento (49) (como Hidroxizina) (45,50,51).

5. Considerações Finais

A sedação moderada em ambiente odontológico para crianças com autismo deve ser encorajada pois a melhora da assertividade e celeridade do tratamento aumenta a qualidade de vida desse paciente. O planejamento da sedação deve ser individualizado levando em conta as particularidades de cada paciente, como severidade do transtorno, coocorrências associadas e regime farmacológico usado por essa criança, para que haja diminuição ou cessação das reações adversas decorrentes de tais interações farmacológicas. O uso de plataformas digitais, como o *Drug Interaction Checker* do Medscape®, para aferir a interação entre dois ou mais fármacos no contexto da sedação moderada deve ser feita de forma ponderada e associada ao aprendizado contínuo sobre a sedação, odontopediatria e condutas emergenciais e de suporte ao paciente infantil no ambiente odontológico.

Referências

1. Hyman SL, Levy SE, Myers SM; COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, Evaluation, and Management of Children with Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447. doi:10.1542/peds.2019-3447.
2. Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 Set 28 - [atualizado 2017 Dez]. 45 p. Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553265/pdf/Bookshelf_NBK553265.pdf [Acessado em 2021 Jun 30].

3. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2018;32(1):3-29. doi:10.1177/0269881117741766.
4. Lamy M, Erickson CA. Pharmacological management of behavioral disturbances in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018;48(10):250-64. doi:10.1016/j.cppeds.2018.08.015.
5. Côté CJ, Wilson S; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures. *Pediatrics*. 2019;143(6):e20191000. doi:10.1542/peds.2019-1000.
6. Miyake RS, Reis AG, Grisi S. Sedação e analgesia em crianças. *Rev Assoc Med Bras*. 1998;44(1):56-64. doi:10.1590/s0104-42301998000100012
7. Aishworiya R, Valica T, Hagerman R, Restrepo B. An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Neurotherapeutics*. 2022;19(1):248-62. doi:10.1007/s13311-022-01183-1.
8. Eissa N, Al-Houqani M, Sadeq A, Ojha SK, Sasse A, Sadek B. Current Enlightenment About Etiology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci*. 2018;12:304. doi:10.3389/fnins.2018.00304.
9. Persico AM, Ricciardello A, Lamberti M, Turriziani L, Cucinotta F, Brogna C, et al. The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review - Part I: The past and the present. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;110:110326. doi:10.1016/j.pnpbp.2021.110326.
10. Malamed SF. Sedação Oral. Sedação na Odontologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 95–118.
11. Dock M. Abordagem Farmacológica do Comportamento do Paciente. In: Dean JA, Avery DR, McDonald RE, editors. McDonald e Avery Odontopediatria para Crianças e Adolescentes. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 249-72.

12. Drug Interaction Checker [Internet]. New York: Medscape Reference; 1995. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> [Acessado em 2022 Set 24].
13. Taniguchi C, Guengerich FP. Metabolismo dos Fármacos. In: Golan DE, Tashjian Junior AH, Armstrong EJ, Armstrong AW, editors. *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 46–57.
14. Taniguchi CM, Armstrong SR, Green LC, Golan DE, Tashjian Jr. AH. Toxicidade dos Fármacos. In: Golan DE, Tashjian Junior AHAEJ, Armstrong AW, editors. *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 58–68.
15. Chieh AY, Bryant BM, Kim JW, Li L. Systematic review investigating the relationship between autism spectrum disorder and metabolic dysfunction. *Res Autism Spectr Disord*. 2021;86:101821. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2021.101821>.
16. Midazolam [Bula]. Sabará, MG: Hipolabor Farmacêutica Ltda.; 2022.
17. Asahi Y, Kubota K, Omichi S. Dose requirements for propofol anaesthesia for dental treatment for autistic patients compared with intellectually impaired patients. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37(1):70-3. doi:10.1177/0310057X0903700101.
18. Seo KH, Jung HS, Kang EG, Kim CJ, Rhee HY, Jeon YS. Sedation using 5% lidocaine patches, midazolam and propofol in a combative, obese adolescent with severe autistic disorder undergoing brain magnetic resonance imaging: a case report. *Korean J Anesthesiol*. 2014;67(6):421-4. doi:10.4097/kjae.2014.67.6.421.
19. Berkenbosch JW, Nguyen TQ, Emmanouil D, Hardan AY. Special Considerations During Sedation of the Child with Autism Spectrum Disorder. In: Mason KP, editor. *Pediatric Sedation Outside of the Operating Room*. 3rd ed. Cham: Springer; 2021. p. 545–60.
20. Ashley P, Anand P, Andersson K. Best clinical practice guidance for conscious sedation of children undergoing dental treatment: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2021;22(6):989-1002. doi:10.1007/s40368-021-00660-z.
21. Malamed SF. *Condutas Emergenciais. Sedação na Odontologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 446–81.

22. Posey DJ, McDougle CJ. Guanfacine and guanfacine extended release: treatment for ADHD and related disorders. *CNS Drug Rev.* 2007;13(4):465-74. doi:10.1111/j.1527-3458.2007.00026.x.
23. Cintra P, Ramos A. Síndrome Serotoninérgico: Manifestações Clínicas, Diagnóstico e Terapêutica. *Psilogos.* 2008(1-2);5:88-96. <https://doi.org/10.25752/psi.4088>
24. Relia S, Ekambaram V. Pharmacological Approach to Sleep Disturbances in Autism Spectrum Disorders with Psychiatric Comorbidities: A Literature Review. *Med Sci (Basel).* 2018;6(4):95. doi:10.3390/medsci6040095.
25. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ [Internet].* 2003;168(11):1439-42. Disponível em: <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/168/11/1439.full.pdf> [Acessado em 2022 Set 24].
26. Khan S, Saud S, Khan I, et al. Serotonin Syndrome Presenting with Concomitant Tramadol and Diphenhydramine Use: A Case Report of an Unlikely Side-Effect. *Cureus.* 2018;10(4):e2421. doi:10.7759/cureus.2421.
27. Racz R, Soldatos TG, Jackson D, Burkhart K. Association Between Serotonin Syndrome and Second-Generation Antipsychotics via Pharmacological Target-Adverse Event Analysis. *Clin Transl Sci.* 2018;11(3):322-9. doi:10.1111/cts.12543.
28. Direk MÇ, Yıldırım V, Güneş S, Bozlu G, Okuyaz Ç. Serotonin Syndrome after Clomipramine Overdose in a Child. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016;14(4):388-90. doi:10.9758/cpn.2016.14.4.388.
29. American Psychiatric Association (APA). *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.* 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 709-11.
30. Souza RAP, Silva MAF, Coelho DM, Galvão MLS, Souza NAC, Picão AP. Síndrome Neuroléptica Maligna. *Rev Bras Clin Med [Internet].* 2012;10(5):440–5. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n5/a3137.pdf> [Acessado em 2022 Set 27].
31. Berloff S, Dosi C, Tascini B, Fossati B, Lupetti I, Masi G. Neuroleptic Malignant Syndrome in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD): A Case Report and Brief Review of Recent Literature. *Children (Basel).* 2021;8(12):1201. doi:10.3390/children8121201.
32. Pytliak M, Vargová V, Mechírová V, Felšöci M. Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications. *Physiol Res.* 2011;60(1):15-25. doi:10.33549/physiolres.931903.

33. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(5):511-27. doi:10.4065/76.5.511.
34. Standaert DG, Galanter JM. Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. In: Golan DE, Tashjian Junior AH, Armstrong EJ, Armstrong AW, editors. *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 166-85.
35. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Machado Filho Cd. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *An Bras Dermatol.* 2010;85(2):195-210. doi:10.1590/s0365-05962010000200010
36. Griffin Jr. EA, Lowenstein DH. Farmacologia da Neurotransmissão Elétrica Anormal no Sistema Nervoso Central. In: Golan DE, Tashjian Junior AH, Armstrong EJ, Armstrong AW, editors. *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 203–16.
37. Borroto-Escuela DO, Ambrogini P, Narvaez M, Di Liberto V, Beggiato S, Ferraro L, et al. Serotonin Heteroreceptor Complexes and Their Integration of Signals in Neurons and Astroglia-Relevance for Mental Diseases. *Cells.* 2021;10(8):1902. doi:10.3390/cells10081902.
38. Ishii T, Kimura Y, Ichise M, Takahata K, Kitamura S, Moriguchi S, et al. Anatomical relationships between serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptors in living human brain [correção publicada aparece em PLoS One. 2018 Mai 7;13(5):e0197201]. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189318. doi:10.1371/journal.pone.0189318.
39. Vo LC, Snyder C, McCracken C, McDougle CJ, McCracken JT, Aman MG, et al. No Apparent Cardiac Conduction Effects of Acute Treatment with Risperidone in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26(10):900-8. doi:10.1089/cap.2016.0090.
40. Shah RR. Drug-induced QT interval shortening: potential harbinger of proarrhythmia and regulatory perspectives. *Br J Pharmacol.* 2010;159(1):58-69. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00191.x.
41. Ribeiro S. Síndrome de QT Longo. *Rev Cardiopulmonar* [Internet]. 2006;17(1):43–9. Disponível em: http://www.aptec.pt/media/Conheca_APTEC/revista/Marco2006.pdf#page=43 [Acessado em 2022 Set 26].
42. Martins JM, Figueiredo TP, Costa SC, Reis AMM. Medicamentos que podem induzir prolongamento do intervalo QT utilizados por idosos em

- domicílio. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* [Internet]. 2015;36(2):297–305. Disponível em: <http://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/55/54> [Acessado em 2022 Set 25].
43. Endres D, Decher N, Röhr I, Vowinkel K, Domschke K, Komlosi K, et al. New Cav1.2 Channelopathy with High-Functioning Autism, Affective Disorder, Severe Dental Enamel Defects, a Short QT Interval, and a Novel CACNA1C Loss-Of-Function Mutation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8611. doi:10.3390/ijms21228611.
 44. Timothy Syndrome [Internet]. Danbury (CT): National Organization for Rare Disorders (NORD); c2005-2020 [atualizado 2020]. Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/timothy-syndrome/> [Acessado em 2022 Mai 16].
 45. Husain Z, Hussain K, Nair R, Steinman R. Diphenhydramine induced QT prolongation and torsade de pointes: An uncommon effect of a common drug. *Cardiol J* [Internet]. 2010;17(5):509-11. Disponível em: https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/view/21341/16945 [Acessado em 2022 Jul 26].
 46. Timour Q, Frassati D, Descotes J, Chevalier P, Christé G, Chahine M. Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs. *Front Pharmacol*. 2012;3:76. doi:10.3389/fphar.2012.00076.
 47. Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. *Br J Anaesth*. 2014;112(2):217-30. doi:10.1093/bja/aet412.
 48. Höcht C, Opezzo JAW, Taira CA. Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo. *Rev Argent Cardiol* [Internet]. 2004;72(6):474-80. Disponível em: <https://cardiacos.net/wp-content/uploads/ArticulosMedicos/20170315/2004---Intervalo-QT-prolongado-inducido-por-farmacos-desde-el-punto-de-vista-de-un-farmacologo.pdf> [Acessado em 2022 Set 25].
 49. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(4):282-90. doi:10.1097/01.md.0000085057.63483.9b.
 50. Carvalho MVH, Carvalho VN, Falani FS. Alterações eletrocardiográficas em crianças e jovens assistidos pela Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE). *Rev Med UFPR* [Internet]. 2017;4(1):11–6. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/328078802.pdf> [Acessado em 2022 Set 26].

51. Hidroxizina [Bula]. Juiz de Fora, MG: Nativita Indústria e Comércio Ltda.; 2022.