

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 27/02/2022.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA**

**Heber de Moraes Penna**

**Efeitos do midazolam oral ou da associação da s(+)  
ketamina oral ao midazolam oral como medicação pré-  
anestésica em crianças e adultos com transtorno do  
espectro autista submetidos à anestesia geral para  
assistência odontológica: ensaio clínico duplo-cego  
randomizado.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para  
obtenção do título de Doutor em  
Anestesiologia.

Prof<sup>a</sup>. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

**Botucatu**

**2021**

Heber de Moraes Penna

Efeitos do midazolam oral ou da associação da s(+) ketamina oral ao midazolam oral como medicação pré-anestésica em crianças e adultos com transtorno do espectro autista submetidos à anestesia geral para assistência odontológica: ensaio clínico duplo-cego randomizado.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu

(2021)

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Penna, Heber de Moraes.

Efeitos do midazolam oral ou da associação da s(+) ketamina oral ao midazolam oral como medicação pré-anestésica em crianças e adultos com transtorno do espectro autista submetidos à anestesia geral para assistência odontológica : ensaio clínico duplo-cego randomizado / Heber de Moraes Penna. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo

Capes: 40102130

1. Autismo. 2. Transtorno do espectro autista. 3. Assistência odontológica. 4. Ketamina. 5. Midazolam.

Palavras-chave: Assistência odontológica; Autismo; Ketamina; Midazolam; Transtorno do espectro autista.

## DEDICATÓRIA

*Dedico o presente estudo aos participantes da pesquisa e suas famílias, que enfrentam inúmeros obstáculos na convivência diária, e que anseiam por descobertas científicas em prol de uma vida melhor.*

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

*À Prof.<sup>a</sup> Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo, por ter me incentivado a cursar o doutorado, por compartilhar seu conhecimento, pela paciência, pelo seu acolhimento e sobretudo por sua amizade, que será infinita.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Para a realização deste ensaio clínico foi imprescindível a colaboração dos cirurgiões-dentistas Andreia Portela Martins de Paiva e Antônio José Marques Romano, que abraçaram a pesquisa como se fosse deles próprios.*

*Agradeço às enfermeiras Rosy Hellen Simões de Souza e Maria Aparecida de Souza Batista, em nome das quais apresento meu reconhecimento à toda a equipe de enfermagem, sem a qual não seria possível a execução do estudo.*

*Ao Prof. Paulo do Nascimento Júnior e ao Prof. Rodrigo Leal Alves pelos aconselhamentos e colaboração na análise estatística.*

*A todos os colaboradores da seção técnica da pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial a Tatiane Pineiz Biondo, por toda sua presteza, gentileza e paciência neste período.*

*À equipe da biblioteca da UNESP pelo auxílio com as referências bibliográficas e por disponibilizar os manuais, extremamente úteis na confecção do manuscrito.*

*À banca examinadora da defesa de tese, Prof<sup>a</sup>. Maria Angela Tardelli, Prof. Marcos Antonio Costa de Albuquerque, Prof. Paulo do Nascimento Júnior e Prof. Rodrigo Leal Alves, pelo aprimoramento do manuscrito.*

*Aos familiares e amigos queridos, com amor. Vocês sabem quem são, mesmo que eu não os cite. Obrigado pelo apoio não somente na realização deste projeto, mas por terem contribuído na construção do que sou hoje e se resignaram às minhas inúmeras ausências do convívio.*

## EPÍGRAFE

*“O conhecimento torna a alma jovem e diminui a amargura da velhice.  
Colhe, pois, a sabedoria. Armazena suavidade para o amanhã.”*

Leonardo da Vinci



## RESUMO

**PENNA, H M. Efeitos do midazolam oral ou da associação da s(+) ketamina oral ao midazolam oral como medicação pré-anestésica em crianças e adultos com espectro autista, submetidos à anestesia geral para assistência odontológica: ensaio clínico duplo-cego randomizado. Faculdade de Medicina. Universidade Estadual Paulista, UNESP; Botucatu. 2021.**

Assistência odontológica convencional é frequentemente impossível em autistas. Comportamentos não colaborativos; por certas vezes, até com presença de auto e heteroagressividade, corroboram para necessidade de medicações pré-anestésicas, cujo emprego contribui para não memorização de eventos negativos. Dados científicos são escassos a respeito da condução perioperatória em autistas; destarte, o objetivo primário desta pesquisa constituiu da comparação do grau de sedação entre dois grupos paralelos, duplamente encobertos, randomizados aleatoriamente para receber midazolam oral (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>), máximo de 15 mg; ou midazolam oral (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>) associado à s(+) ketamina oral (3 mg.kg<sup>-1</sup>), máximo de 300 mg. Sessenta e quatro pacientes autistas, em igual proporção para cada grupo, idade entre dois e 59 anos, submetidos à anestesia geral para assistência odontológica, compuseram a amostra. A análise dicotômica do grau de sedação Ramsay 1 e 2 versus Ramsay  $\geq 3$  demonstrou que a associação de s(+)ketamina e midazolam favoreceu o grau de sedação com aumento da probabilidade de Ramsay  $\geq 3$  (Risco Relativo = 3,2 / Intervalo de Confiança 95% = 1,32 a 7,76) quando comparado ao midazolam isolado. A associação facilitou ainda obtenção do acesso venoso com maior chance de execução sem necessidade de estabilização física do paciente (Risco Relativo = 2,05 / Intervalo de Confiança 95% = 1,14 a 3,68). Não houve diferenças entre os grupos quanto ao tempo do despertar e ocorrência de eventos adversos. Concluiu-se que a associação oral de s(+) ketamina ao midazolam proporciona índices de sedação pré-anestésicos mais satisfatórios do que com midazolam puro em autistas.

Palavras-chave: Assistência Odontológica, Autismo, Ketamina, Midazolam, Transtorno do Espectro Autista.

## **ABSTRACT**

**PENNA, H. M. Effects of oral midazolam or the association of oral S(+) - ketamine with oral midazolam as premedication in children and adults with autism spectrum disorder, prior to general anaesthesia for dental care: a double-blind randomized clinical trial. (Ph.D. Thesis in Anesthesiology) – Medical School, São Paulo State University, UNESP; Botucatu, 2021.**

Conventional dental care is often impossible in patients with autism spectrum disorder. Non-collaborative behaviors, sometimes even with self and heterous aggressiveness, corroborate to require premedications, which contribute to the non-memorization of negative events. Since scientific data is scarce regarding perioperative period in autism, therefore the primary objective of this study was to compare the degree of sedation between two parallel, double-blind groups, randomized to receive oral midazolam (0.5 mg.kg<sup>-1</sup>, maximum 15 mg) or oral midazolam (0.5 mg.kg<sup>-1</sup>) associated with oral S(+)-ketamine (3 mg.kg<sup>-1</sup>, maximum 300 mg). The sample included 64 persons with autism, aged two to 59 years who were undergoing general anaesthesia for dental care, being allocated in equal proportions to each group. According to a dichotomous analysis of sedation level (Ramsay score 1 and 2 *versus* Ramsay  $\geq 3$ ), oral association of S(+)-ketamine and midazolam improved sedation, with increased probability of Ramsay  $\geq 3$ , Relative Risk = 3.2 ( 95%CI = 1.32 to 7.76) compared to midazolam alone. Combined treatment also made it easier to obtain venous access, with a higher chance of not requiring physical stabilization, Relative Risk = 2.05 (95%CI = 1.14 to 3.68). There were no differences between groups regarding time to awakening and the occurrence of adverse events. We conclude that an association of oral S(+)-ketamine with midazolam provides more satisfactory preanaesthetic sedation rates than midazolam alone in patients with autism.

**Key words:** Autism, Autism Spectrum Disorder, Dental Care, Ketamine, Midazolam.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

---

|                 |                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1</b> | Escala de sedação de Ramsay.....                                                                                                                                                                                                   | 28 |
| <b>Figura 1</b> | Diagrama de fluxo do ensaio clínico (CONSORT).....                                                                                                                                                                                 | 33 |
| <b>Figura 2</b> | Percentual dos níveis de sedação pela escala de Ramsay em cada grupo medicamentoso. Colunas da esquerda para direita correspondem ao Ramsay 1 a 5 em cada grupo, respectivamente . Comparação entre os grupos com $p < 0,02$ ..... | 38 |
| <b>Figura 3</b> | Percentual da reação ao acesso venoso nos dois grupos. Comparação entre os grupos com $p < 0,01$ .....                                                                                                                             | 41 |
| <b>Figura 4</b> | Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para o tempo de despertar.....                                                                                                                                                              | 42 |
| <b>Figura 5</b> | Símbolo Mundial do Autismo.....                                                                                                                                                                                                    | 53 |

## LISTA DE TABELAS

---

|                 |                                                                                                                                                                                                        |    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> | Dados demográficos, condições pré-operatórias dos participantes, duração da anestesia e a relação entre os grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa.....                        | 34 |
| <b>Tabela 2</b> | Comorbidades menos frequentes nos grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa.....                                                                                                 | 36 |
| <b>Tabela 3</b> | Relação das variáveis quantitativas pré-operatórias em relação aos grupos medicamentosos. Valores expressos em média, desvio padrão, mediana, amplitude interquartil e intervalo de confiança 95%..... | 37 |
| <b>Tabela 4</b> | Percentuais dos diferentes graus de sedação entre os grupos. Valores expressos em frequência relativa.....                                                                                             | 38 |
| <b>Tabela 5</b> | Análise dicotômica do grau de sedação, em Ramsay 1 e 2 versus Ramsay $\geq 3$ , nos dois grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa.....                                          | 39 |
| <b>Tabela 6</b> | Eventos adversos 30 minutos após administração da medicação pré-anestésica nos dois grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa.....                                               | 39 |
| <b>Tabela 7</b> | Comparação do acesso venoso entre os dois grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa.....                                                                                         | 40 |
| <b>Tabela 8</b> | Análise dicotômica do acesso venoso entre os dois grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa.....                                                                                 | 41 |
| <b>Tabela 9</b> | Incidência de eventos adversos pós-operatórios nos grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa.....                                                                                | 43 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

|                        |                                                 |
|------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>AMA</b>             | Associação de Amigos do Autista                 |
| <b>ASA</b>             | American Society of Anesthesiologists           |
| <b>CAAE</b>            | Certificado de Apresentação de Apreciação Ética |
| <b>CONSORT</b>         | Consolidated Standards of Reporting Trials      |
| <b><i>et al</i></b>    | Colaboradores                                   |
| <b>FiO<sub>2</sub></b> | Fração inspirada de oxigênio                    |
| <b>h</b>               | Coeficiente de tamanho do efeito                |
| <b>IC</b>              | Intervalo de Confiança                          |
| <b>IMC</b>             | Índice de Massa Corporal                        |
| <b>LI</b>              | Limite Inferior                                 |
| <b>LS</b>              | Limite Superior                                 |
| <b>Log</b>             | Logaritmo                                       |
| <b>NMDA</b>            | N-Metil-D-Aspartato                             |
| <b>O<sub>2</sub></b>   | Oxigênio                                        |
| <b>OMS</b>             | Organização Mundial de Saúde                    |
| <b>PEEP</b>            | Pressão Positiva Expiratória Final              |
| <b>QI</b>              | Quociente de Inteligência                       |
| <b>REBEC</b>           | Registro de Ensaios Clínicos Brasileiros        |
| <b>RR</b>              | Risco Relativo                                  |
| <b>TEA</b>             | Transtorno do Espectro Autista                  |
| <b>TCLE</b>            | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido      |
| <b>UNESP</b>           | Universidade Estadual Paulista                  |
| <b>Z-IMC</b>           | Escore Z – Índice de Massa Corporal             |

## LISTA DE SÍMBOLOS

---

|                                 |                                    |
|---------------------------------|------------------------------------|
| $>$                             | Maior                              |
| $\geq$                          | Maior ou igual                     |
| $<$                             | Menor                              |
| $\leq$                          | Menor ou igual                     |
| <b><math>p &gt; 0,05</math></b> | Não significativo estatisticamente |
| <b><math>p &lt; 0,05</math></b> | Significativo estatisticamente     |
| <b>%</b>                        | Percentual                         |

## LISTA DE UNIDADES

---

|                           |                              |
|---------------------------|------------------------------|
| <b>cmH<sub>2</sub>O</b>   | Centímetros de água          |
| <b>kg.m<sup>-2</sup></b>  | Kilograma por metro quadrado |
| <b>mg</b>                 | Miligrama                    |
| <b>mg.kg<sup>-1</sup></b> | Miligrama por kilograma      |
| <b>mg.ml<sup>-1</sup></b> | Miligrama por mililitro      |
| <b>mmHg</b>               | Milímetro de Mercúrio        |
| <b>n</b>                  | Número                       |
| <b>pH</b>                 | Potencial Hidrogênico        |

# SUMÁRIO

---

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introdução.....                                                                                    | 15 |
| 2. Hipótese.....                                                                                      | 21 |
| 3. Objetivos.....                                                                                     | 23 |
| 3.1. Desfecho Primário.....                                                                           | 24 |
| 3.2. Desfechos Secundários.....                                                                       | 24 |
| 4. Métodos.....                                                                                       | 25 |
| 4.1. Participantes e critérios de elegibilidade.....                                                  | 26 |
| 4.2. Período e Local.....                                                                             | 26 |
| 4.3. Delineamento.....                                                                                | 26 |
| 4.4. Critérios de inclusão.....                                                                       | 26 |
| 4.5. Critérios de não inclusão.....                                                                   | 26 |
| 4.6. Critérios de exclusão.....                                                                       | 26 |
| 4.7. Grupos estudados.....                                                                            | 26 |
| 4.8. Tipo de Análise.....                                                                             | 27 |
| 4.9. Intervenções.....                                                                                | 27 |
| 4.10. Análise estatística.....                                                                        | 29 |
| 5. Resultados.....                                                                                    | 32 |
| 6. Discussão dos Resultados.....                                                                      | 44 |
| 7. Conclusão.....                                                                                     | 51 |
| 8. Considerações finais.....                                                                          | 53 |
| 9. Referências.....                                                                                   | 56 |
| 10. Apêndice.....                                                                                     | 63 |
| Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....                                          | 64 |
| 11. Anexos.....                                                                                       | 67 |
| Anexo 1 – Parecer Comitê de Ética e Pesquisa Hospital Geral de Goiânia.....                           | 68 |
| Anexo 2 – Parecer Comitê de Ética e Pesquisa UNESP.....                                               | 80 |
| Anexo 3 - Parecer da emenda do projeto - Comitê de Ética e Pesquisa<br>Hospital Geral de Goiânia..... | 84 |
| Anexo 4 – Termo de ciência do Hospital Geral de Goiânia.....                                          | 89 |
| Anexo 5 – Termo de ciência do Hospital Santa Terezinha de Goiânia.....                                | 90 |



Anexo 6 – Comprovante de inscrição - Registro Brasileiro de Ensaio

Clínicos (REBEC)..... 91

# 1. INTRODUÇÃO

O termo autismo foi inicialmente cunhado por Plouller (1906 apud DIAS, 2015), em estudos de pacientes com diagnóstico de demência. Eugen Bleuler, psiquiatra suíço, empregou a definição para descrever pacientes esquizofrênicos intensamente retraídos (1911 apud PEREIRA, 2000). Kanner (1944) e Asperger (1944 apud FRITH, 1991); registraram crianças com dificuldades nas interações sociais, dificuldades na adaptação às mudanças de rotina, boa memória, sensibilidade exacerbada aos estímulos; principalmente aos sonoros; ecolalia ou propensão para repetir palavras do orador e dificuldades em desenvolver atividades espontâneas. A partir dessas publicações, os conceitos, as nomenclaturas e as condutas clínicas vêm evoluindo com o tempo (WOLFF, 2004; HARRIS, 2018).

Atualmente, no Manual de Transtornos Mentais- 5ª edição, o transtorno do espectro autista (TEA) é definido pela existência de déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, com estratificação em três níveis, conforme a gravidade dos prejuízos na comunicação social e dos padrões de comportamento restritos e repetitivos. Nível 1, exige apoio; nível 2, exige apoio substancial; nível 3, exige apoio muito substancial. O autismo pode estar associado a comprometimento intelectual, comprometimento da linguagem; condição médica, genética ou ambiental e ainda a outros transtornos do neurodesenvolvimento mental ou comportamental (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Estima-se que a prevalência mundial do TEA seja em torno de 1% (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). No ano de 2016, de acordo com o sistema de vigilância do Centro de Controle de Doenças/EUA, a prevalência do TEA aos oito anos de idade foi de 18,5/1.000 (1/54) crianças. Essa estimativa é 175% maior que no ano 2000 e 10% maior que em 2014, pela mesma base de dados (MAENNER *et al.*, 2020). Na Irlanda do Norte, em 2019/20, a prevalência foi de 4.2% nas crianças em idade escolar (RODGERS; MCCLUNEY, 2021). No Brasil, pesquisa em escolas públicas de quatro capitais, em indivíduos de seis a 16 anos, registrou prevalência de 1% (PORTOLESE *et al.*, 2017). O incremento na prevalência do TEA pode estar relacionado a critérios diagnósticos mais amplos, conscientização pública a respeito da afecção e melhorias nas ferramentas diagnósticas (SANCHEZ; CONSTANTINO, 2020). Em crianças com TEA e  $QI < 70$ , a média de idade para o diagnóstico foi de 44 meses e naquelas com  $QI > 70$ , o tempo médio do diagnóstico foi de 57 meses de vida (MAENNER *et al.*, 2020).

A causa etiológica exata do autismo ainda não foi definida. Fatores genéticos, ambientais e imunológicos parecem interagir em períodos de susceptibilidade durante o desenvolvimento neurológico (ESCHER; FORD, 2020; MANOLI; STATE, 2021). Agentes farmacológicos, toxinas e fatores nutricionais têm sido relacionados (DINAN; CRYAN, 2017). Infecções maternas durante a gestação, anticorpos contra o tecido neurológico fetal, e transtornos autoimunes familiares aparecem em múltiplos estudos associados ao TEA (MATELSKI; VAN DE WATER, 2016; BRUMBAUGH *et al.*, 2020). Ainda recentemente, pesquisas investigam a idade paterna avançada e a elevada incidência de partos cirúrgicos como possíveis fatores intrincados no aparecimento do TEA (MENASHE *et al.*, 2020; VERVOORT; DELGER; SOUBRY, 2021; YANG *et al.*, 2021).

O acometimento dentário não apresenta características específicas no autismo, mas está relacionado com a má higiene oral levando a alta incidência de cáries e gengivite (COMO *et al.*, 2020). A xerostomia provocada pelos medicamentos frequentemente empregados, e a oferta abusiva de doces e guloseimas, na tentativa de controle comportamental pelos cuidadores, concorrem também no desenvolvimento de cáries (GANDHI; KLEIN, 2014).

Ausência de acompanhamento odontológico adequado tem origem multifatorial nos portadores do TEA, mas se dá principalmente pelas próprias características clínicas do autismo; a saber, alterações comportamentais e incapacidade de cooperação. O tratamento e condutas em pacientes portadores de necessidades especiais evoluíram marcadamente nas últimas décadas, tendo em vista os registros da obra literária “Holocausto Brasileiro” (ARBEX, 2013), o qual relata os ocorridos na maior instituição psiquiátrica do Brasil. No contexto atual, a sociedade civil, os tutores de pacientes e os profissionais de saúde não têm aceitado técnicas agressivas de contenção para a realização de procedimentos médicos ou odontológicos, seja em pacientes hígidos ou portadores de necessidades especiais. As técnicas baseadas na comunicação e manuseio farmacológicos ocupam a preferência dos responsáveis por pacientes com dificuldades na colaboração, principalmente na assistência odontológica (STRANGE, 2014; OLIVER; MANTON, 2015). Em decorrência desse fato, não raramente, a anestesia geral tem sido necessária para reabilitação oral (COMO *et al.*, 2020).

Pacientes portadores do TEA constituíram 30% dos casos observados em uma amostra de 212 indivíduos que apresentavam transtornos neurológicos e necessitaram de tratamento dentário sob anestesia geral (OUCHI; SUGIYAMA, 2015). Registro do

acompanhamento dentário em 118 pacientes autistas constatou a realização de anestesia geral em 9,3%, 48,3% e 57,1% em crianças, adolescentes e adultos, respectivamente (MANGIONE *et al.*, 2020).

Portadores de habilidades neurológicas são frequentemente excluídos de ensaios clínicos, devido à capacidade cognitiva restrita e às dificuldades na condução clínica; entretanto, tais indivíduos se beneficiariam consideravelmente de estudos a respeito de medicação pré-anestésica. Artigo de revisão da literatura sobre o manejo perioperatório em portadores do TEA concluiu que existem poucas evidências científicas para direcionar as condutas perioperatórias, inclusive quanto à medicação pré-anestésica (TAGHIZADEH *et al.*, 2015; SNOW *et al.*, 2016).

Entre os desafios enfrentados por pacientes autistas, existe a dificuldade de comunicação e de adaptação a experiências sensoriais não rotineiras. O manuseio perioperatório deve ser individualizado de acordo com as manifestações clínicas, grau do autismo e comorbidades associadas (MUSKAT *et al.*, 2015). Alguns autores sugerem determinadas condutas, como o uso de medidas não farmacológicas e/ou farmacológicas, tendo como referência essas estratificações (TAGHIZADEH *et al.*, 2019).

É imperioso o emprego de medicação pré-anestésica em considerável parcela de portadores do TEA, principalmente naqueles que apresentam alterações psicológicas súbitas com comportamentos agressivos a si próprios e a outros (VLASSAKOVA; EMMANOUIL, 2016). Além de facilitar os procedimentos necessários para indução anestésica, os fármacos corroboram com a instalação de amnésia e podem favorecer a não memorização de eventos negativos, capazes de desencadear maior resistência em intervenções futuras.

As medicações pré-anestésicas empregadas em portadores do TEA variam consideravelmente conforme a literatura. Há relatos do uso de midazolam, diazepam, temazepam, ketamina, clonidina e dexmedetomidina; isoladamente ou em associação entre eles (VLASSAKOVA; EMMANOUIL, 2016; TAGHIZADEH *et al.*, 2019). Estudo retrospectivo constatou que portadores do TEA, em comparação com não autistas, tiveram maior probabilidade de receber medicações pré-anestésicas atípicas 42,1% *versus* 6,1%, isoladamente ou em combinação. Considerou-se como medicações pré-anestésicas atípicas; o uso de ketamina intramuscular isolada ou associada ao midazolam, midazolam intranasal ou ketamina intranasal (ARNOLD *et al.*, 2015).

As medicações pré-anestésicas devem ser administradas preferencialmente pela via oral, pois a via intranasal apresenta desconforto importante no momento da administração, com piora na colaboração do paciente; e a via intramuscular deve ser reservada a pacientes com comportamentos extremos e àqueles que a recusam por via oral. Não raro, autistas desenvolvem resistência a alguns sabores e texturas de alimentos; dessa forma, existem sugestões para se administrar a medicação pré-anestésica, inserida no líquido preferido do paciente, e até mesmo em um recipiente, com o qual ele esteja familiarizado (VLASSAKOVA; EMMANOUIL, 2016).

Midazolam é um benzodiazepínico de ação curta, extensivamente utilizado como medicação pré-anestésica na população pediátrica, com ação nos receptores GABA. Revisão sistemática a respeito da eficácia do midazolam, como sedativo por via oral em crianças, constatou índices de sucesso entre 36,7% e 97,0%, com variabilidade das doses empregadas; entretanto, a maioria dos estudos referiu dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  (MANSO *et al.*, 2019). Em um ensaio clínico, midazolam por via oral demonstrou biodisponibilidade média de 36%, porém variabilidade extensa, entre 9% e 71% (REED *et al.*, 2001).

A ketamina é um derivado fenilciclídínico, que atua nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores opioides, entre outros; e apresenta em sua composição química, um carbono quiral, que proporciona a existência de dois estereoisômeros, cada qual com propriedades farmacológicas distintas. Os efeitos clínicos proporcionados pelo estereoisômero dextrógiro (s(+)) ketamina; levam à hipnose, amnésia, efeitos psicomiméticos, analgesia e atividade antidepressiva (PELTONIEMI *et al.*, 2016; TRIMMEL *et al.*, 2018). A biodisponibilidade da ketamina racêmica por via oral está entre 16 e 24% (GRANT; NIMMO; CLEMENTS, 1981; FANTA *et al.*, 2015), e da s(+)) ketamina entre 8% e 11% (PELTONIEMI *et al.*, 2012; FANTA *et al.*, 2015). O uso de benzodiazepínicos associados à ketamina reduz a possibilidade de eventos psicomiméticos (FUNK *et al.*, 2000) e a s(+)) ketamina, por si só, produz menor incidência desses efeitos, quando comparada à mistura racêmica (TRIMMEL *et al.*, 2018).

Pela via oral, em pacientes autistas, as doses empregadas do midazolam apresentam, na literatura, variação de  $0,25 - 1 \text{ mg.kg}^{-1}$  e da ketamina de  $3 \text{ a } 6 \text{ mg.kg}^{-1}$  (VLASSAKOVA; EMMANOUIL, 2016).

A literatura científica é escassa quanto a medicações pré-anestésicas em autistas, com uma demanda esperada sobre o tema (TAGHIZADEH *et al.*, 2015). Em virtude do aumento da prevalência do TEA e pela constatação de que seus portadores apresentam

maior incidência de procedimentos cirúrgicos, há a necessidade de implementar as condutas clínicas para o acompanhamento adequado dos mesmos.

A partir da fundação da primeira associação de pais de crianças autistas em 1963, no Reino Unido, teve início um movimento de conscientização acerca do tema. No Brasil, a Associação de Amigos do Autista (AMA) foi fundada em 1983 e, assim como em outros países, promove ações de divulgação e conscientização a respeito do TEA.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**



Em virtude do crescente aumento da prevalência mundial do TEA nas duas últimas décadas, existem preocupações globais demonstradas pelas diversas campanhas de conscientização e desenvolvimento de políticas públicas governamentais sobre o tema. Anualmente, o dia dois de abril foi estabelecido como o dia da conscientização mundial do autismo, e no dia 18 de junho, comemora-se o dia do orgulho autista.

No Brasil, dados estatísticos oficiais da prevalência do autismo inexistem. Entretanto, em 2019, foi sancionada a Lei 13.861/19, a qual obriga o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística a inserir no próximo censo perguntas sobre o autismo. Já em 2020, foi sancionada a Lei 13.977, que criou a Carteira de Identificação da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista, podendo os estabelecimentos públicos e privados valerem-se da fita quebra-cabeça, símbolo mundial da conscientização do transtorno do espectro autista, para identificar a prioridade devida às pessoas com transtorno do espectro autista.

Após um ano da criação da primeira associação de pais de autistas, em 1963, por iniciativa desta associação, foi criado o símbolo do autismo, representado pela figura do quebra-cabeças em diversas cores, com referência à complexidade do indivíduo autista e o acometimento em todas as etnias e diversas famílias (Figura 5).



Figura 5. Símbolo mundial do autismo.

Nesta pesquisa, os participantes foram submetidos à assistência odontológica sob anestesia geral, mas os portadores do TEA podem se apresentar com os mais diversos quadros clínicos com necessidade de intervenção por médicos anestesistas. O emprego de medicação pré-anestésica, além de facilitar a condução perioperatória, poderá propiciar conforto e ausência

de memorização de eventos que possam deteriorar a condição neuropsicológica habitual. A falta de cooperação na ingestão de medicamentos por via oral e a ineficácia de ação tanto do midazolam puro quanto da associação com s(+) ketamina em uma parcela dos portadores do TEA estabelece a necessidade de outros estudos atentos à temática em foco.

## **9. REFERÊNCIAS**

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-5 TASK FORCE. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2013. 947 p.

ARBEX, D. **Holocausto Brasileiro**. São Paulo: Geração Editorial, 2013. 280 p.

ARNOLD, B. *et al.* Autistic children and anesthesia: is their perioperative experience different? **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 25, n. 11, p. 1103-1110, 2015.

BRENTANI, H. *et al.* Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. **Braz. J. Psychiatry**, São Paulo, v. 35, p. S62-S72, 2013. Suppl 1.

BRUMBAUGH, J. E. *et al.* Gestational age, perinatal characteristics, and autism spectrum disorder: a birth cohort study. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 220, p. 175-183, 2020.

CHEN, C. *et al.* Preanesthetic nebulized ketamine vs preanesthetic oral ketamine for sedation and postoperative pain management in children for elective surgery: a retrospective analysis for effectiveness and safety. **Medicine**, Baltimore, v. 100, n. 6, p. e24605, 2021.

COMO, D. H. *et al.* Oral health and autism spectrum disorders: a unique collaboration between dentistry and occupational therapy. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, Basel, v. 18, n. 1, p. 135, 2020.

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. **Ketamin NP, cloridrato de dextroetamina**. São Paulo: Cristália, 2018.

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. **Dormire, cloridrato de midazolam**: solução oral. São Paulo: Cristália, 2018.

DE ONIS, M. *et al.* Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bull. World Health Organ.**, Geneva, v. 85, n. 9, p. 660-667, 2007.

DIAS, S. Asperger e sua síndrome em 1944 e na atualidade. **Rev. Latinoam. Psicopatol. Fundam.**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 307-313, 2015.

DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. **J. Physiol.**, London, v. 595, n. 2, p. 489-503, 2017.

ESCHER, J.; FORD, D. General anesthesia, germ cells and the missing heritability of autism: an urgent need for research. **Environ. Epigenet.**, Oxford, v. 6, n. 1, p. dvaa007, 2020.

- FANTA, S. *et al.* Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v. 71, n. 4, p. 441-447, 2015.
- FRITH, U. **Autism and Asperger syndrome**. Cambridge: Cambridge University Press, 1991. 250 p.
- FUNK, W. *et al.* Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v. 84, n. 3, p. 335-340, 2000.
- GANDHI, R. P.; KLEIN, U. Autism spectrum disorders: an update on oral health management. **J. Evid. Based Dent. Pract.**, St. Louis, v. 14, p. 115-126, 2014. Suppl.
- GRANT, I. S.; NIMMO, W. S.; CLEMENTS, J. A. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v. 53, n. 8, p. 805-810, 1981.
- HARRIS, J. Leo Kanner and autism: a 75-year perspective. **Int. Rev. Psychiatry**, Abingdon, v. 30, n. 1, p. 3-17, 2018.
- HEDRICH, W. D.; HASSAN, H. E.; WANG, H. Insights into CYP2B6-mediated drug-drug interactions. **Acta Pharm. Sin. B.**, Amsterdam, v. 6, n. 5, p. 413-425, 2016.
- HETTMANSPERGER, T. P.; SHEATHER, S. J. Confidence intervals based on interpolated order statistics. **Stat. Probab. Lett.**, Amsterdam, v. 4, n. 2, p. 75-79, 1986.
- HOUGHTON, R.; ONG, R. C.; BOLOGNANI, F. Psychiatric comorbidities and use of psychotropic medications in people with autism spectrum disorder in the United States. **Autism Res.**, Hoboken, v. 10, n. 12, p. 2037-2047, 2017.
- JONKMAN, K. *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of inhaled esketamine in healthy volunteers. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 127, n. 4, p. 675-683, 2017.
- KANNER, L. Early infantile autism. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 25, p. 211-217, 1944.
- KONIA, M. R. Oral dexmedetomidine for preoperative sedation in an adult uncooperative autistic patient. **J. Clin. Anesth.**, Stoneham, v. 34, p. 29-31, 2016.
- LEEMIS, L. M.; TRIVEDI, K. S. A comparison of approximate interval estimators for the bernoulli parameter. **Am. Statistician**, Washington, v. 50, n. 1, p. 63-68, 1996.

LI, B. L. *et al.* A Comparison of intranasal dexmedetomidine and dexmedetomidine plus buccal midazolam for non-painful procedural sedation in children with autism. **J. Autism. Dev. Disord.**, New York, v. 49, n. 9, p. 3798-3806, 2019.

LUKMANJI, S. *et al.* The co-occurrence of epilepsy and autism: a systematic review. **Epilepsy Behav.**, San Diego, v. 98, Pt. A, p. 238-248, 2019.

MAENNER, M. J. *et al.* Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016. **MMWR. Surveill. Summ.**, Atlanta, v. 69, n. 4, p. 1-12, 2020.

MANGIONE, F. *et al.* Autistic patients: a retrospective study on their dental needs and the behavioural approach. **Clin. Oral Investig.**, Berlin, v. 24, n. 5, p. 1677-1685, 2020.

MANOLI, D. S.; STATE, M. W. Autism spectrum disorder genetics and the search for pathological mechanisms. **Am. J. Psychiatry**, Arlington, v. 178, n. 1, p. 30-38, 2021.

MANSO, M. A. *et al.* Efficacy of oral midazolam for minimal and moderate sedation in pediatric patients: a systematic review. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 29, n. 11, p. 1094-1106, 2019.

MATELSKI, L.; VAN DE WATER, J. Risk factors in autism: thinking outside the brain. **J. Autoimmun.**, London, v. 67, p. 1-7, 2016.

MENASHE, I. *et al.* False interpretation of scientific data leads to biased conclusions about the association between cesarean deliveries under general anesthesia and risk of autism spectrum disorder. **J. Autism Dev. Disord.**, New York, v. 50, n. 7, p. 2283-2286, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Pesquisa nacional de saúde: 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões.** Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 113 p. Disponível em: PNS\_2019\_v4.indd (ibge.gov.br). Acesso em: 21 jul. 2021.

MION, G.; VILLEVIEILLE, T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). **CNS Neurosci. Ther.**, Oxford, v. 19, n. 6, p. 370-380, 2013.

MONDARDINI, M. C. *et al.* Intranasal dexmedetomidine in pediatrics: update of current knowledge. **Minerva Anesthesiol.**, Torino, v. 85, n. 12, p. 1334-1345, 2019.

MOREIRA, T. A. *et al.* Combined oral midazolam-ketamine better than midazolam alone for sedation of young children: a randomized controlled trial. **Int. J. Paediatr. Dent.**, Oxford, v. 23, n. 3, p. 207-215, 2013.

MORETTIN, L. G. **Estatística básica**: probabilidade e inferência. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2009. 376 p.

MUSKAT, B. *et al.* Autism comes to the hospital: the experiences of patients with autism spectrum disorder, their parents and health-care providers at two Canadian paediatric hospitals. **Autism**, London, v. 19, n. 4, p. 482-490, 2015.

OLIVER, K.; MANTON, D. J. Contemporary behavior management techniques in clinical pediatric dentistry: out with the old and in with the new? **J. Dent. Child.**, Chicago, v. 82, n. 1, p. 22-28, 2015.

OUCHI, K.; SUGIYAMA, K. Required propofol dose for anesthesia and time to emerge are affected by the use of antiepileptics: prospective cohort study. **BMC Anesthesiol.**, London, v. 15, p. 34, 2015.

PELTONIEMI, M. A. *et al.* Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. **Clin. Pharmacokinet.**, New York, v. 55, n. 9, p. 1059-1077, 2016.

PELTONIEMI, M. A. *et al.* Rifampicin has a profound effect on the pharmacokinetics of oral S-ketamine and less on intravenous S-ketamine. **Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.**, Copenhagen, v. 111, n. 5, p. 325-332, 2012.

PEREIRA, M. E. C. Bleuler e a invenção da esquizofrenia. **Rev. Latinoam. Psicopatol. Fundam.**, São Paulo, v. 3, p. 158-163, 2000.

PORTOLESE, J. *et al.* Mapeamento dos serviços que prestam atendimento a pessoas com transtorno do espectro autista no Brasil. **Cad. Pós-Grad. Disturb. Desenvolv.**, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 79-91, 2017.

R CORE TEAM. **R**: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, 2018. Disponível em: <https://www.r-project.org> . Acesso em: 21 jul. 2021.

RAINEY, L.; VAN DER WALT, J. H. The anaesthetic management of autistic children. **Anaesth. Intensive Care**, Sydney, v. 26, n. 6, p. 682-686, 1998.

RAMSAY, M. A. *et al.* Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. **Br. Med. J.**, London, v. 2, n. 5920, p. 656-659, 1974.

RANGANATHAN, P.; PRAMESH, C. S.; AGGARWAL, R. Common pitfalls in statistical analysis: Intention-to-treat versus per-protocol analysis. **Perspect. Clin. Res.**, Mumbai, v. 7, n. 3, p. 144-146, 2016.

REED, M. D. *et al.* The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. **J. Clin. Pharmacol.**, Stamford, v. 41, n. 12, p. 1359-1369, 2001.

RODGERS, H.; MCCLUNEY, J. **Prevalence of Autism (including Aspergers syndrome).** Annual report 2021. Belfast: Department of Health, 2021. Disponível em: The prevalence of autism (including Asperger's Syndrome) in school age children in Northern Ireland 2021 | Department of Health (health-ni.gov.uk). Acesso em: 21 jul. 2021.

SAJEDI, P.; HABIBI, B. Comparison of the effects of intravenous premedication: Midazolam, Ketamine, and combination of both on reducing anxiety in pediatric patients before general anesthesia. **J. Res. Pharm. Pract.**, Mumbai, v. 4, n. 4, p. 187-192, 2015.

SANCHEZ, M. J.; CONSTANTINO, J. N. Expediting clinician assessment in the diagnosis of autism spectrum disorder. **Dev. Med. Child Neurol.**, London, v. 62, n. 7, p. 806-812, 2020.

SHAH, S. *et al.* Combination of oral ketamine and midazolam as a premedication for a severely autistic and combative patient. **J. Anesth.**, Tokyo, v. 23, n. 1, p. 126-128, 2009.

SNOW, S. L. *et al.* A call to solve the puzzle together by building an evidence base for perioperative management of children with autism spectrum disorder. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 26, n. 7, p. 772-773, 2016.

STRANGE, D. M. The evolution of behavior guidance: a history of professional, practice, corporate and societal influences. **Pediatr. Dent.**, Chicago, v. 36, n. 2, p. 128-131, 2014.

SWARTZ, J. S. *et al.* Benefits of an individualized perioperative plan for children with autism spectrum disorder. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 27, n. 8, p. 856-862, 2017.

TAGHIZADEH, N. *et al.* Autism spectrum disorder (ASD) and its perioperative management. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 25, n. 11, p. 1076-1084, 2015.

TAGHIZADEH, N. *et al.* The experiences of children with autism spectrum disorder, their caregivers and health care providers during day procedure: a mixed methods study. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 29, n. 9, p. 927-937, 2019.

TRABOLD, B. *et al.* A comparison of two different doses of ketamine with midazolam and midazolam alone as oral preanaesthetic medication on recovery after sevoflurane anaesthesia in children. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 12, n. 8, p. 690-693, 2002.

TRIMMEL, H. *et al.* S(+)-ketamine : current trends in emergency and intensive care medicine. **Wien. Klin. Wochenschr.**, Wien, v. 130, n. 9-10, p. 356-366, 2018.



VERVOORT, I.; DELGER, C.; SOUBRY, A. A multifactorial model for the etiology of neuropsychiatric disorders: the role of advanced paternal age. **Pediatr. Res.**, Basel, 2021. DOI: 10.1038/s41390-021-01435-4.

VLASSAKOVA, B. G.; EMMANOUIL, D. E. Perioperative considerations in children with autism spectrum disorder. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, Philadelphia, v. 29, n. 3, p. 359-366, 2016.

WANG, P. F.; NEINER, A.; KHARASCH, E. D. Stereoselective ketamine metabolism by genetic variants of cytochrome P450 CYP2B6 and cytochrome P450 oxidoreductase. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 129, n. 4, p. 756-768, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Child growth standards / Standards / Body mass index-for-age (BMI-for-age)**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>. Acesso em: 8 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: Obesity and overweight (who.int). Acesso em: 8 jul. 2021.

WINK, L. K. *et al.* Brief report: intranasal ketamine in adolescents and young adults with autism spectrum disorder-initial results of a randomized, controlled, crossover, pilot study. **J. Autism Dev. Disord.**, New York, v. 51, n. 4, p. 1392-1399, 2021.

WOLFF, S. The history of autism. **Eur. Child Adolesc. Psychiatry**, Darmstadt, v. 13, n. 4, p. 201-208, 2004.

YANG, Y. *et al.* Anesthesia, sex and miscarriage history may influence the association between cesarean delivery and autism spectrum disorder. **BMC Pediatr.**, London, v. 21, n. 1, p. 62, 2021.

ZANGER, U. M.; KLEIN, K. Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. **Front. Genet.**, Lausanne, v. 4, p. 24, 2013.

ZHENG, Z. *et al.* Association among obesity, overweight and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. **Sci. Rep.**, London, v. 7, n. 1, p. 11697, 2017.

## **10. APÊNDICES**