

*Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos
Requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre de Medicina, sob
Orientação científica da Professora Doutora Guiomar Gonçalves Oliveira.*

Os Neuroléticos na Perturbação do Espectro do Autismo

Neuroleptics in Autism Spectrum Disorder

Catarina MATOS¹, Guiomar OLIVEIRA²

1 – Estudante de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, catarinamrdematos7@gmail.com

2 – Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo, Centro de Desenvolvimento, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal. guiomar@chc.min-saude.pt

Índice	Página
Abreviaturas	5
Resumo	6
Abstract	7
1. Introdução	8
2. Objetivo	11
3. Material e métodos	12
4. Resultados	12
Neuroléticos de primeira geração	12
Neuroléticos de segunda geração	16
5. Discussão dos resultados	25
6. Conclusão	27
7. Agradecimentos	29
8. Referências bibliográficas	30

Abreviaturas

ABC-I – Aberrant Behavior Checklist-Irritability

ADR-I- Autism Diagnostic Interview-Revised

APA –American Psychiatric Association

CARS- The Child Autism Rating Scale

CGI-I – Clinical Global Impression-Improvement

CY-BOCS PDD- Children’s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale version for pervasive developmental disorders

DI- Déficit intelectual

DSM-IV- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition

DSM- V - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition

FDA – Food and Drug Administration

IMC- Índice de Massa Corporal

PDD- Patologia Desintegrativa do Desenvolvimento

PEA – Perturbação do Espectro do Autismo

TGD – Transtorno Global do Desenvolvimento

5-HT - serotonina

RESUMO

Introdução: A perturbação do espectro do autismo é uma patologia crónica do neurodesenvolvimento, com apresentação em idades precoces cujos principais sintomas são défices na comunicação, na interação social e padrões de comportamentos restritivos e estereotipados. Frequentemente os indivíduos apresentam associados sintomas disruptivos como auto e hetero agressividade, agitação psicomotora, birras, hiperatividade e alterações de humor, que interferem gravemente com a sua qualidade de vida e das suas famílias. O tratamento farmacológico destes sintomas baseia-se em várias classes de medicamentos, sendo os neuroléticos a mais utilizada, uma vez que demonstra maior eficácia e segurança. A farmacogenética tem sido decisiva na procura das causas para esta perturbação, demonstrando já alguns avanços na descoberta de genes que interferem na farmacodinâmica e no tipo de reações adversas dos neuroléticos e que prometem otimizar a utilização destes nos quadros de autismo.

Objetivo: Rever as indicações dos neuroléticos nos quadros de autismo, no que à eficácia e reações adversas diz respeito.

Materiais e Métodos: Revisão realizada com base na literatura disponível na base de dados Pubmed, referente à utilização dos neuroléticos na perturbação do espectro do autismo.

Conclusões: Os resultados dos estudos analisados sugerem que os neuroléticos são úteis na abordagem dos sintomas associados ao autismo. Apenas a risperidona e o aripiprazol têm indicação legal para o tratamento da irritabilidade relacionada com as perturbações do espectro do autismo, contudo os restantes fármacos utilizados *off label* também demonstram eficácia nestes quadros. As reações adversas são frequentes, sendo os efeitos extrapiramidais, o aumento de peso e a sonolência os mais observados.

Palavras-chave: Perturbação do espectro do autismo; Neuroléticos no autismo; Neuroléticos de primeira e segunda geração.

ABSTRACT

Introduction: Autism spectrum disorder is a chronic neurodevelopmental disease, which appears at early ages, whose core symptoms are deficits in communication, social interaction and restrictive and stereotyped behavior. Often these individuals have associated disruptive symptoms, like aggression and self-injury, agitation, tantrums, hyperactivity and mood swings, which interfere with their quality of life and their families. The pharmacological treatments are based on various classes of drugs, where neuroleptics are the most commonly used, since they show better efficacy and safety. Pharmacogenetics has been decisive in the search for the causes for autism, already showing advances in the discovery of genes that influence in pharmacodynamics and in the type of adverse reactions of neuroleptics drugs that promise to optimize that use in autism.

Objective: Review the indications, related with efficacy and safety, of neuroleptics drugs in autism Spectrum disorders.

Methods: was reviewed based on the literature available in the Pubmed database, regarding the use of neuroleptics in autism spectrum disorder.

Conclusions: The results of the studies reviewed suggest that neuroleptics drugs are useful in the treatment of the symptoms associated with autism. Only risperidone and aripiprazole have legal statement for the treatment of irritability related to autism spectrum disorders, however the remaining drugs used off label also demonstrate efficacy in these disorders. Adverse reactions are common, where extrapyramidal side effects, weight gain and drowsiness are the most observed.

Keywords: Autism spectrum disorders; Neuroleptic drugs in autism; First and second generation of neuroleptics.

1. Introdução

O Autismo é uma patologia crónica do neurodesenvolvimento, habitualmente grave que se manifesta nos primeiros anos de vida. A sua definição sofreu alterações recentes, na quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V), publicado em maio de 2013 (1), sendo considerado agora um espectro contínuo, denominado de Perturbação do Espectro do Autismo (PEA). Trata-se de uma definição mais abrangente, com utilidade na prática clínica e científica, facilitando assim o diagnóstico de uma patologia que apresenta gravidade clínica variável. Excluem-se, então, as diferentes categorias consideradas no Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 4ª edição (DSM-IV), em que os indivíduos eram classificados em: autismo, síndrome de Asperger, perturbação desintegrativa da infância e perturbação pervasiva do desenvolvimento sem outra especificação. Contudo, a equipa responsável pela nova revisão conclui que esta não deve alterar significativamente o número de indivíduos diagnosticados, isto é qualquer indivíduo diagnosticado com uma das quatro categorias anteriores deve cumprir os critérios para PEA do novo manual (1).

A PEA é uma síndrome clínica definida por alterações presentes desde idades muito precoces, tipicamente antes dos 3 anos de idade, cujos sintomas principais são défices na comunicação verbal e não verbal, na interação social, e anomalias no padrão de comportamento que é restritivo e estereotipado (2),(3),(4). Para além desta tríade considerada como os sintomas nucleares do autismo, coexistem frequentemente outras perturbações neurológicas como o Défice Intelectual (DI) (1),(5).

As alterações sensoriais e o comportamento disruptivo são também comorbilidades frequentes. Estas crianças apresentam muitas vezes sintomas como irritabilidade, agitação

psicomotora, ansiedade, depressão, distúrbios do sono e alimentares, dificuldades de atenção, hiperatividade, auto e hetero-agressividade e birras, o que pode prejudicar ainda mais a aprendizagem global, a comunicação e a interação social (6),(7),(8).

Deste modo impõe-se o recurso a psicofármacos para os distúrbios comportamentais associados a esta patologia, com vista à redução do impacte que estes sintomas têm no dia-a-dia destas crianças e das suas famílias (4),(8).

As causas da PEA são desconhecidas, embora se admita a origem biológica, sendo os factores genéticos os responsáveis na maioria dos casos (9). A procura de factores ambientais não tem sido produtiva, já a associação de vários genes tem vindo a ser cada vez mais explorada com resultados promissores (10).

Sabe-se que nos últimos anos, a incidência de crianças e adolescentes com PEA tem vindo a aumentar (11). A prevalência em Portugal é de cerca de 10 por 10 000 crianças (12). Esta patologia incide igualmente em famílias de diferentes raças, credos ou classes sociais (13).

Vem-se a assistir a um aumento no número de crianças com diagnóstico de PEA medicadas com diversos fármacos.

Várias classes farmacológicas têm sido utilizadas no tratamento de crianças, adolescentes e adultos com autismo. Em relação aos sintomas disruptivos são geralmente prescritos os neuroléticos, para os sintomas como a ansiedade e estereotipias são mais frequentemente utilizados os inibidores selectivos da recaptação da serotonina e para a hiperatividade os psicoestimulantes (6).

Estudos com mais de uma década já indicavam nos Estados Unidos da América (EUA) que quase metade das crianças (46%) se encontravam medicadas com neuroléticos (14). Além disso verifica-se também um aumento na variedade de neuroléticos utilizados no tratamento global destes indivíduos (15).

Há divergências na comunidade científica sobre o papel dos agentes neuroléticos nestes casos (16),(17). E, apesar de não existir, ainda, nenhum fármaco aprovado para o tratamento dos sintomas centrais das PEA, o uso da medicação para controlo de comportamento disruptivo é frequente. Um número crescente de estudos de eficácia e efectividade têm demonstrado benefício na sua utilização (18),(19),(20).

A classe farmacológica dos neuroléticos é a que demonstra maior eficácia no tratamento da irritabilidade associada às PEA, e pode ser útil também no tratamento dos outros sintomas disruptivos, tais como: hiperatividade; birras; agressividade e estereotipias (21), (22).

Os neuroléticos são divididos em duas classes, os de primeira geração (convencionais) e os de segunda geração (atípicos) ou novos neuroléticos (23), (24).

Os neuroléticos de primeira geração (haloperidol, flufenazina, pimozida, clorpromazina e trifluoperazinas) têm uma forte afinidade para os receptores D2 dopaminérgicos e o seu uso está associado a um aumento da incidência de sintomas extrapiramidais. Já os neuroléticos atípicos (risperidona, olanzapina, clozapina, aripiprazol e quetiapina), têm uma grande afinidade com os receptores 5-HT₂ da serotonina, causando menos efeitos adversos extrapiramidais, tais como as discinésias. Contudo, têm como efeitos adversos o aumento de massa corporal, sedação/sonolência, efeitos extrapiramidais como as discinésias tardias e alterações metabólicas e endócrinas como a hiperprolactinémia e a síndrome metabólica (25),(26).

Avanços na farmacogenética proporcionado a realização de trabalhos que procuram relacionar os polimorfismos genéticos individuais com a farmacocinética e a farmacodinâmica da risperidona (27),(28). Foram investigados diversos genes e polimorfismos genéticos (ABCB1,CYP2D6, *Brain-Derived Neurotrophic Factor* BDNF) com possível influência na eficácia e ocorrência de reações adversas da risperidona. O ABCB1 é um gene que codifica uma glicoproteína cuja função é mediar a absorção da risperidona no

intestino delgado, actuando assim, como uma barreira à absorção do fármaco (27). O CYP2D6 é um gene extremamente polimórfico que expressa uma proteína que metaboliza, no fígado, a risperidona no seu metabolito activo (9-OH-risperidona). Os diferentes fenótipos são estabelecidos de acordo com o nível de atividade proteica, em metabolizadores ultra-rápidos, rápidos, médio e lentos. O BDNF é uma molécula que tem sido associado à regulação da massa corporal e comportamentos alimentares, que sugere ter um importante papel nas reações adversas associadas à terapêutica dos neuroléticos (27).

2. Objetivo

Rever as indicações, a eficácia e as reações adversas, dos neuroléticos nos quadros de autismo.

3. Materiais e Métodos

A bibliografia foi obtida através do motor de pesquisa Medline, via PubMed, desde 1970 a 2013. Todos os artigos que incluíam a palavra “autism spectrum disorder”, “pharmacotherapy in autism spectrum disorder”, “antipsychotics in autism”, “the role of neuroleptics in autism”, “risperidone in autism”, “ haloperidol in autism”, foram considerados para inclusão. Posteriormente foram seleccionados os que correspondiam aos seguintes critérios: escritos em inglês ou português, originais, com controlo aleatório e retrospectivos.

Foram analisados um total de 56 artigos e uma publicação disponível na página eletrónica da *American Psychiatric Association*. A revisão bibliográfica de cada um dos neuroléticos conteve: 6 estudos randomizados relacionados com o haloperidol; 4 ensaios com controlo aleatório referentes à risperidona; 1 estudo retrospectivo relacionado com a clozapina; 1 ensaio com controlo aleatório relacionado com a olanzapina; 2 ensaios com controlo aleatório relatados com o aripiprazol e 2 estudos retrospectivos referentes à quetiapina. Os resultados foram analisados e sumariados em tabelas (tabela 1 e 2).

4. Resultados

Neuroléticos de primeira geração:

O haloperidol foi o neurolético de primeira geração mais estudado no tratamento das PEA. Vários ensaios duplamente cegos e com controlo de placebo foram realizados, tendo sido provada eficácia e segurança no tratamento a curto e a longo prazo (29),(30),(31),(32).

No estudo de Campbell et al (32), foi realizado um ensaio duplamente cego de 12 semanas, com controlo de placebo, para investigar a utilização do haloperidol (intervalo de dose inicial de 0,5-4 mg/dia, média de 1,65 mg/dia) no tratamento dos sintomas disruptivos em crianças com PEA. O estudo foi efetuado em 40 crianças diagnosticadas com autismo, com idades compreendidas entre os 2 e os 7 anos de idade, que apresentavam atraso de linguagem, estereotipias e isolamento social. O estudo foi realizado com o haloperidol *versus* placebo, adicionalmente foram introduzidas terapias da linguagem. Concluíram que utilizando o haloperidol, na dose óptima de 1,7 mg/dia, se obteve melhores resultados que com placebo, tanto na diminuição das estereotipias como do isolamento social. Além disso, o grupo com

tratamento farmacológico combinado com terapia de linguagem apresentou benefícios superiores na aquisição de linguagem do que o grupo com farmacoterapia exclusiva, sugerindo que a utilização de haloperidol poderia ter alguns efeitos positivos na aprendizagem quando combinado.

Posteriormente, de forma a replicar estes resultados outros estudos foram realizados, que vieram a demonstrar tanto efeitos positivos (33) como negativos na aprendizagem (29). A reação adversa mais comum foi a sedação (12 das 20 crianças) sendo esta dose-dependente. Além disso, duas crianças apresentaram reação distónica aguda.

Estudos mais recentes, comparam o haloperidol com outras classes farmacológicas, como é a clomipramina. Em um ensaio (31), duplamente cego e com controlo de placebo realizado durante sete semanas foram observados 36 indivíduos com idades entre os 10 e os 36 anos (valores de dosagem para o haloperidol entre 1-1,5 mg/dia e para a clomipramina de 100-150 mg/dia). Neste trabalho também se observa eficácia no uso do haloperidol no tratamento do comportamento disruptivo associada à PEA. Como efeitos adversos mais frequentes foram registados, fadiga e reação distónica aguda. Contudo o haloperidol foi considerado seguro e efetivo para o tratamento destes indivíduos, nas doses estudadas.

Perry et al. pretenderam comprovar a eficácia do haloperidol a longo prazo, num estudo duplamente cego (30). Durante seis meses seguiram 60 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 8 anos com diagnóstico de autismo. Formaram-se dois grupos: ao primeiro era administrado haloperidol de forma contínua durante a semana, no outro alternavam cinco dias de haloperidol, seguidos de 2 dias em que recebiam placebo. Não houve diferença nos resultados em relação à eficácia, mostrando-se ambos eficazes, concluindo que o esquecimento ocasional da toma da medicação não apresenta alterações significativas no efeito do fármaco (30).

Outro trabalho foi realizado tendo como objetivo avaliar a segurança da administração de haloperidol a longo prazo (34). Houve especial atenção ao desenvolvimento das discinésias relacionadas com o fármaco. Após seis meses de tratamento, os indivíduos receberam exclusivamente placebo durante quatro semanas. Os pacientes que apresentavam ainda indicação clínica para a continuação do tratamento farmacológico, voltavam a realizar um ciclo de tratamento com haloperidol. Dos 118 indivíduos que participaram no estudo, 5 (4,2%) desenvolveram discinésia tardia e 35 (29,7%) discinésia após a retirada do fármaco. Todas as reações adversas foram reversíveis. O risco aumentava com o efeito cumulativo da dose de haloperidol.

Outros neuroléticos de primeira geração foram estudados, como a flufenazina, a pimozida, a trifluoperazina e a clorpromazina, sobretudo em comparação com o haloperidol, tendo sido sempre verificado uma maior eficácia no uso do haloperidol no tratamento de crianças com autismo.

A flufenazina foi comparada com o haloperidol num estudo duplamente cego realizado com 60 crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 12 anos, com diferentes diagnósticos, incluindo autismo, que apresentavam comportamentos disruptivos (35). A dose máxima de flufenazina a variar entre 0,75-3,75 mg repartida por três tomas diárias e a dose de haloperidol entre 0,75-3,75mg/dia. Mais de metade dos pacientes evidenciou melhoria na observação clínica dos sintomas motores (estereotipias, agressividade) e sociais (isolamento social) com ambos os fármacos. Contudo, o haloperidol teve um tempo de resposta mais eficaz. Os efeitos secundários foram considerados mínimos e maioritariamente extrapiramidais, como a reação distónica aguda.

Uma comparação entre pimozida e haloperidol em 87 crianças com vários diagnósticos, incluindo autismo, foi o objetivo do trabalho realizado por Naruse et al. (36). O estudo duplamente cego, com controlo de placebo teve a duração de 8 semanas, a dose média de

pimozida utilizada foi de 1mg/dia e de haloperidol de 0,75 mg/dia. Ambos os fármacos foram mais efectivos que o placebo para os sintomas disruptivos e o efeito adverso mais comum foi a sedação. Não houve referência no estudo aos efeitos extrapiramidais.

Tabela 1 - Características dos estudos com neuroléticos de primeira geração.

Estudo	Ano de publicação	Medicação	Tipo de estudo	Amostra (nº PC)	Tempo de tratamento	Idade dos PC (anos)	Intervalo de dose (mg/dia)	Escala utilizada	Resultado	Efeitos secundários
Campbell et al. (32)	1978	Haloperidol	DC CP	40	12 semanas	2-7	0,5- 4,0	CPRS CGI	Eficaz	Sedação Reacção distónica aguda
Remington et al. (31)	2001	Haloperidol Clomipramina	DC CP	36	7 semanas	10-36	1,25-média 125-média	CARS	Ambas eficazes	<u>Haloperidol</u> : fadiga, reacção distónica aguda. <u>Clomipramina</u> : taquicardia
Perry et al. (30)	1989	Haloperidol	DC CP	60	6 meses	2-8	0,5-4,0	CPRS CGI	Eficaz	Discinésias
Campbell et al.(34)	1997	Haloperidol	OL	118	7 meses (6 meses com haloperidol+ 1mês placebo)	2,3-8,2	1,1-2,0	CGI	Eficaz	Discinésias tardias Discinésias durante a retirada do fármaco
Faretra et al.(35)	1970	Flufenazina Haloperidol	DC CP	60	8 semanas	5-12	0,75-3,75 0,75-3,75	OBS clínica	Ambas eficazes	Reacção distónica aguda
Naruse et al.(36)	1982	Pimozida Haloperidol	DC CP	87	8 semanas	3-16	1,0-média 0,75-média	QBC	Eficaz	Sedação

Abreviaturas: ABC- Aberrant Behavior Checklist; ABC-I – ABC irritability scale; CARS- Childhood Autism Rating Scale; CGI- Clinical Global Impressions; CGI-I – CGI improvement rating; CPRS- Children’s Psychiatric Rating Scale; CP- Controlo de Placebo; DC- Duplamente Cego; OP- Open Label; OBS- Observação; PC- Pacientes; QBC- Questionnaire on Behavior in Children.

Neuroléticos de segunda geração:

A risperidona é um potente antagonista dos receptores D₂ dopaminérgicos e 5-HT_{2A} serotoninérgicos (37). É o neurolético de segunda geração mais estudado e com melhores resultados na PEA. A sua eficácia e segurança estão bem estabelecidas tanto em estudos de curto como nos de longo prazo (22),(37),(38),(39),(40).

The Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (RUPPAN) realizou um estudo duplamente cego (38), com controlo de placebo em que pretendeu avaliar os efeitos da risperidona nos sintomas disruptivos, concretamente na auto e hetero-agressividade, hiperatividade e birras. O estudo envolveu um total de 101 crianças e adolescentes com o diagnóstico de autismo, com idades entre os 5 e os 17 anos (idade média de 8,8 anos). A seleção foi feita aleatoriamente, recebendo uma dose flexível de risperidona (média de 1,8 mg/dia) ou placebo durante 8 semanas. A escala utilizada para avaliar os sintomas disruptivos foi a *Aberrant Behavior Checklist (ABC)* (41), que consiste num questionário com uma lista padrão de problemas comportamentais utilizada para avaliar os efeitos dos tratamentos nos indivíduos com DI, é organizada em cinco subescalas e 58 itens, classificados com uma pontuação de 1-4 de acordo com a ocorrência do sintoma: irritabilidade, agitação e choro (15 itens); comportamento social (16 itens); estereotipias (7 itens); hiperatividade (16 itens) e discurso desadequado (4 itens). Neste caso foi utilizada a subescala da Irritabilidade do ABC, ABC-I, e foi definido como uma boa resposta uma diminuição $\geq 25\%$ do valor inicial.

De acordo com os resultados apresentados, o tratamento com a risperidona reduziu em 57% os valores registados na ABC-I em comparação com uma redução de 14% registados no grupo placebo. Das crianças e adolescentes medicados com risperidona, 69% foram considerados com boa resposta ao tratamento, enquanto no grupo placebo apenas 12%.

Em relação às reações adversas foram observadas: aumento de massa corporal, aumento do apetite, fadiga, tremor e obstipação. Relativamente ao aumento de massa corporal, a risperidona foi responsável por um ganho ponderal médio de 2,7 kg, enquanto que o grupo que recebeu placebo foi de 0,8 kg.

Este projeto teve posteriormente uma continuação de quatro meses, mas num formato de *open label* (42), com a finalidade de determinar com maior rigor a segurança e a eficácia da risperidona. Após quatro meses de tratamento com risperidona (numa dose média 1,96 mg/dia), a pontuação da escala ABC-I diminuiu 2,2 pontos em média em relação ao valor inicial, sendo considerada clinicamente significativa. A dose de risperidona manteve-se constante e não se verificou nenhuma deterioração dos sintomas disruptivos. O estudo foi interrompido por dois pacientes devido a perda de eficácia do fármaco e, por outro, a efeitos adversos. Os indivíduos tiveram um ganho ponderal médio de 5,6 kg.

Posteriormente, um grupo de 32 pacientes que já tinham apresentado resposta favorável ao fármaco, foram sujeitos a um novo estudo, desta vez aleatório. Um grupo com risperidona e outro onde a risperidona iria sendo gradualmente substituída por placebo, com duração de 3 semanas. Os pacientes que pertenciam ao último grupo apresentaram um agravamento dos sintomas em 62,5% dos casos (10/16 pacientes), em comparação com o grupo que continuou com doses estáveis de fármaco em que se verificou agravamento em 12,5% (2/16 pacientes). Este resultado sugere que o tratamento com risperidona além dos seis meses é necessário para evitar recaídas, como foi replicado noutra estudo (40).

Outro ensaio multicêntrico aleatório (39), com controlo de placebo teve a duração de 8 semanas e envolveu 79 crianças e adolescentes, com idades compreendidas entre os 5 e os 12 anos (média de idades de 7,5 anos). Foram incluídos indivíduos com sintomas disruptivos no contexto de PEA. Os pacientes receberam aleatoriamente uma dose flexível de risperidona (entre 0,02 e 0,06 mg/kg/dia) ou placebo. A escala utilizada como medida inicial e posterior

dos pacientes foi a escala ABC-I, para avaliar a evolução do grau de irritabilidade durante o tratamento. Os que receberam risperidona (dose média de 1,17 mg/dia) apresentaram uma redução estatisticamente significativa no valor final na escala de irritabilidade ABC-I, 12,5 pontos em comparação com o outro grupo onde a redução do valor final foi de 6,1 pontos. Numa segunda análise, conduzida com uma amostra de 54 pacientes com características similares, também revelou uma redução significativa dos valores da subescala ABC-I, tendo os pacientes medicados com risperidona apresentado menos 13,5 pontos no valor final e os pacientes com placebo menos 7,5 pontos.

O ensaio clínico realizado por Nagaraj et al. teve como objetivo avaliar a eficácia do fármaco em relação: aos sintomas disruptivos, como agressividade, hiperatividade e irritabilidade; à melhoria da resposta social e emocional e ao desenvolvimento das capacidades de comunicação (37). Neste participaram 40 crianças com o diagnóstico de autismo, com idade superior a 12 anos. A dose de risperidona usada foi de 1 mg/dia. As medidas utilizadas, para a avaliação inicial das alterações do comportamento e da gravidade dos sintomas disruptivos, foi a escala de *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) (43). Trata-se de um instrumento para observação de comportamentos típicos do autismo, composta por 15 itens, classificados de 1-4 pontos, sendo 1 considerado comportamento normal e 4 anormal ou inapropriado, o valor final da escala avalia o grau de gravidade dos sintomas e é considerada sensível às alterações comportamentais em relação aos efeitos do tratamento. Foi considerado como resposta clínica significativa uma redução de pelo menos 20% nos valores finais da escala CARS.

As crianças que receberam risperidona revelaram uma diminuição do valor inicial da escala de CARS de 7,5 pontos, enquanto o grupo com placebo obteve menos 1,0 pontos. Atendendo as características consideradas inicialmente, 63% das crianças pertencentes ao grupo da risperidona foram considerados com resposta favorável ao tratamento, em

comparação com 0% no grupo placebo. A risperidona revelou-se também eficaz na resposta social e na comunicação não verbal e reduziu os sintomas de hiperatividade e agressividade.

Em relação às reações adversas, o aumento do apetite e o ganho ponderal foram os efeitos mais frequentes, sendo o aumento de massa corporal em média de 2,8 kg no grupo com risperidona e 1,7 kg no grupo do placebo. Além destes, ainda foi registado um aumento da sedação em 20% e discinésias transitórias em 3 pacientes.

A clozapina, um neuroléptico atípico, é um derivado dibenzodiazepínico. Em relação ao seu mecanismo de acção, considera-se que actua como antagonista dos receptores da serotoninérgicos (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃) e dopaminérgicos (D₁-D₄) (44).

Apenas alguns casos foram publicados sobre a utilização da clozapina no tratamento do autismo(45),(46). Embora tenha sido relatada como eficaz na melhoria dos sintomas de hiperatividade e agressividade em adolescentes e adultos com esta patologia, o seu uso na prática clínica é bastante limitado devido à necessidade de uma monitorização constante do perfil hematológico durante o tratamento, pois tem como efeito adverso possível a agranulocitose. Além disso apresenta uma redução do limiar de convulsão (45).

Em 2011 foi publicado um estudo retrospectivo da utilização da clozapina no tratamento de pacientes com autismo, por apresentarem sintomas disruptivos, essencialmente agressividade (47). O grupo foi composto por 6 indivíduos, com idades compreendidas entre os 14-34 anos. A escala utilizada para a avaliação da gravidade dos sintomas foi a CARS, tendo sido aplicada 4-6 meses antes e em igual período após o tratamento. Além disso, foram avaliados parâmetros clínicos como o peso, Índice de Massa Corporal (IMC), a tensão arterial e a presença ou não de sintomas extrapiramidais.

Os resultados apresentados, percentagem de dias com sintomas disruptivos, revelaram uma diminuição significativa (cerca de duas vezes menos) da agressividade, comparando o período antes e após o tratamento. Além disso, a tolerância a longo prazo, avaliada pela

inexistência de casos de linfopenia ou agranulocitose e também ausência de efeitos extrapiramidais. As reacções adversas mais comuns foram: obstipação e aumento ponderal (14,3 kg em média).

A olanzapina é um neuroléptico atípico, possui uma alta afinidade pelos receptores dopaminérgicos D₁, D₂ e D₄, e pelos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₃ (44).

Apenas um ensaio de controlo aleatório foi identificado para a olanzapina no tratamento da Patologia Desintegrativa do Desenvolvimento (PDD). O estudo com controlo de placebo (48), foi realizado durante 8 semanas, com a participação de 11 crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, com PDD (seis indivíduos com critérios de autismo). De forma aleatória, receberam uma dose flexível de olanzapina (2,5-20 mg/dia) ou placebo. A avaliação foi realizada usando como instrumento inicial a escala *Clinical Global Impression* (CGI), para medir de acordo com o grau de severidade dos sintomas, a resposta ao tratamento e a sua eficácia, em doentes com patologia mental. Pode ser dividida em subescalas: de gravidade, de evolução e de eficácia. Neste caso foi usada a subescala da evolução, *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I), que avalia até 7 pontos (1- excelente; 7- péssima) a evolução dos sintomas apresentados em relação a uma observação inicial.

O grupo que recebeu olanzapina (média de 10 mg \pm 2.04 mg/ dia) apresentou melhor evolução em comparação aos pacientes com placebo. Contudo, este resultado, após análise estatística, não foi considerado significativo. Dos pacientes com olanzapina, 50% (3/6) foram considerados como tendo apresentado resposta favorável ao tratamento na escala de CGI-I, em comparação com 20% (1/5) no outro grupo. A reacção adversa mais frequente foi o aumento de massa corporal, tendo o grupo com olanzapina registado uma média final de mais 3,4 kg enquanto o grupo placebo apresentou um ganho médio de 0,7 kg. Também foi registado uma maior sonolência em ambos os grupos.

O aripiprazol é um neurolético atípico cujo mecanismo de acção ainda não é totalmente conhecido. Este parece apresentar alta afinidade pelos receptores D₂ e D₃ da dopamina e 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} da serotonina (49),(50).

Dois ensaios de controlo aleatório foram realizados para avaliar a eficácia a curto prazo e a segurança do aripiprazol no tratamento dos comportamentos disruptivos em crianças e adolescentes com autismo.

No estudo desenvolvido por Marcus et al., participaram um grupo de 210 pacientes, com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, com o diagnóstico de autismo e com comportamentos disruptivos, como birras, auto e heteroagressividade, e mudanças rápidas de humor (4). Este era duplamente cego, aleatório e com controlo de placebo com duração de 8 semanas, sendo realizado com grupos paralelos (5,10 ou 15 mg/ dia). A eficácia dos resultados foi avaliada utilizando a subescala ABC-I para os cuidadores e a subescala CGI-I. A segurança e tolerância também foram avaliadas, com base nas reações adversas observadas, sinais vitais, alterações no electrocardiograma e análises laboratoriais.

Houve uma melhoria dos valores apresentados na subescala ABC-I superior com o aripiprazol do que com o placebo ao longo de todo o tempo de tratamento. Também demonstraram uma eficácia global, significativamente superior à do placebo, na avaliação pela subescala CGI-I. A reação adversa mais frequente foi a sonolência. Além disso, houve registo de dois efeitos secundários incomuns: pré-síncope (no grupo com doses de 5 mg/dia) e agressividade (no grupo com doses de 10 mg/dia). O ganho ponderal no grupo medicado com aripiprazol foi moderado, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo.

O trabalho desenvolvido por Owen et al. (7), teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e tolerância do aripiprazol no tratamento da irritabilidade em crianças e adolescentes com autismo que apresentavam sintomas disruptivos, como agressividade e comportamento auto-agressivo. Obteve resultados idênticos ao anterior em termos de

segurança e tolerância. Neste estudo, participaram 98 crianças e adolescentes, com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos. Os critérios utilizados, além do diagnóstico de autismo, foram: valores ≥ 4 na escala CGI-S, realizando-se assim a avaliação da gravidade dos sintomas e um valor ≥ 18 na escala ABC-I, para a evolução destes.

Nos resultados apresentados, houve maior eficácia, estatisticamente significativa, do grupo com fármaco em relação ao grupo placebo, utilizando a escala ABC-I. Os efeitos adversos registados no geral foram superiores no grupo medicado com aripiprazol (10,6%) relativamente ao placebo (5,9%), tendo os sintomas extrapiramidais sido um efeito adverso comum no primeiro (14,9%). O ganho ponderal também foi reportado, tendo sido registado um aumento de 2 kg e de 0,8 kg, respectivamente.

A quetiapina é um neuroléptico atípico que possui uma afinidade relativamente baixa a moderada pelos receptores D_1 e D_2 , afinidade moderada por receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$ e maior afinidade por receptores α_1 -adrenérgicos, H_1 -histamínicos (44).

Não existe publicado nenhum ensaio com controlo aleatório para o uso da quetiapina no tratamento da população com autismo.

Foram realizados dois estudos retrospectivos com a quetiapina para avaliar a sua eficácia e tolerância na auto e heteroagressividade e hiperatividade em indivíduos com patologia desintegrativa do desenvolvimento (51), (52). Num foram incluídos 20 e noutro 10 pacientes, com uma média de idades de 12 anos utilizando uma dose média de 250 mg/dia no primeiro e 477 mg/dia no segundo. Os instrumentos de medida utilizados foram a subescala CGI-I, para avaliar a evolução dos sintomas, num dos estudos e a *Conners Parent Scale* (CPS) (53), para avaliar os comportamentos disruptivos, noutro. Esta última, constituída por seis subescalas com 37 itens: conduta (12 itens); aprendizagem (4 itens); psicossomatização (3 itens); desatenção (4 itens); ansiedade (4 itens) e hiperatividade (10 itens), classificados de acordo com a gravidade em 0 (nenhuma) e 3 (grande). Isto é, inclui um conjunto de questões

que pretendem avaliar os vários comportamentos disruptivos, foi considerado, clinicamente significativo, variações de 25% nos valores obtidos.

Em relação às reações adversas, sonolência e aumento de peso, foram verificados em ambos, e sialorreia apenas num destes trabalhos.

A quetiapina foi considerada relativamente eficaz, em ambos os estudos, nos comportamentos disruptivos presentes nas PDD.

Tabela 2 - Características dos estudos com neuroléticos de segunda geração.

Estudo	Ano de publicação	Medicação	Tipo de estudo	Amostra (n° PC)	Tempo de tratamento	Idade PC (anos)	Intervalo de dose(mg/dia)	Escala utilizada	Resultado	Efeitos secundários
Shea et al.(39)	2004	Risperidona	DC PC	79	8 semanas	5-12	1,5(média)	ABC-I	eficaz	Sonolência, ganho ponderal, aumento do apetite
RUPPAN et al.(38)	2002	Risperidona	DC PC	101	8 semanas	5-17	0,5-3,5	ABC-I	eficaz	Ganho ponderal, aumento do apetite, fadiga, dormências, tremor
Nagaraj et al.(37)	2006	Risperidona	DC PC	40	6 meses	8-9	1,0	CARS CAGS	eficaz	Aumento do apetite, ganho ponderal, sedação, discinésias
Troost et al.(40)	2005	Risperidona	DC PC	36	32 semanas	5-17	0,5-3,5	-	eficaz	Ganho ponderal
Beherec et al.(47)	2011	Clozapina	ER	6	-	14-34	-	CARS	Ligeiramente eficaz	Obstipação, ganho ponderal
Hollander et al.(48)	2006	Olanzapina	DC PC	11	8 semanas	6-14	10,0 (media)	CGI-I	SSE	Sedação, ganho ponderal
Marcus et al.(4)	2009	Aripiprazol	DC PC	218	8 semanas	6-17	5/10/15	ABC-I CGI-I	eficaz	Ganho ponderal, pré-síncope e agressividade
Owen et al.(7)	2009	Aripiprazol	DC PC	98	8 semanas	6-17	5/10/15	ABC-I CGI-I	eficaz	Ganho ponderal, efeitos extrapiramidais
Corson et al.(51)	2004	Quetiapina	ER	20	8 anos	12 (média)	250 (média)	CGI-I	Ligeiramente eficaz	Ganho ponderal, sonolência
Hardan et al.(52)	2005	Quetiapina	ER	10	8 anos	12 (média)	477(média)	CPS	Ligeiramente eficaz	Ganho ponderal, sonolência e sialorreia

Abreviaturas: ABC- Aberrant Behavior Checklist; ABC-I – ABC irritability scale; CARS- Childhood Autism Rating Scale; CGI- Clinical Global Impressions; CGI-I – CGI improvement rating; CP- Controlo de Placebo; CPRS- Children’s Psychiatric Rating Scale; CPS- Conners Parent Scale; DC- Duplamente Cego; ER- Estudo retrospectivo; OP-open label; OBS- Observação PC- pacientes; QBC- Questionnaire on Behavior in Children RUPPAN- Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network; SSE- Sem Significado Estatístico.

5. Discussão dos resultados

Os neuroléticos foram inicialmente utilizados para o tratamento da auto e hetero agressividade, e um conjunto de sintomas referentes à irritabilidade e agitação psicomotora (54).

Os de primeira geração, como o haloperidol, têm sido ao longo de várias décadas utilizados em indivíduos com quadros de autismo que apresentam sintomas disruptivos como a agressividade. Nos estudos analisados, as reações adversas mais observadas incluem reacção distónica aguda e discinésias tardias, ambos sintomas graves, o que pode limitar o uso destes fármacos na população pediátrica.

A risperidona mostrou ser eficaz e bem tolerada, nos dois estudos aleatórios apresentados (38),(39) , na redução da agressividade e irritabilidade (incluindo comportamento auto e hetero agressivo, acessos de raiva, hiperatividade, estereotipias, isolamento social e falta de interesse) tendo sido aprovada em 2006 pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da irritabilidade em crianças e adolescentes (5-16 anos) com autismo (13),(55). Contudo, 30% dos pacientes não responderam ao tratamento com a risperidona, sendo necessárias nestes, recurso a outras terapêuticas. Em relação às reações adversas observadas com a utilização deste fármaco, são maioritariamente, aumento de apetite, ganho ponderal, sonolência e fadiga.

Em relação à clozapina, os resultados do estudo retrospectivo sugerem que esta pode ser considerada para o tratamento dos sintomas disruptivos, como a agressividade, em indivíduos com PEA (47), indicando ser uma opção para os que não respondem aos neuroléticos de primeira linha, como a risperidona e o aripiprazol. Contudo, o estudo foi *open label* e envolvia uma amostra vista reduzida, sendo necessário um maior número de ensaios com

controle aleatório e considerando a monitorização constante do hemograma, dados os casos reportados de agranulocitose, caso se opte pelo tratamento com este fármaco.

Só estava disponível um ensaio aleatório com controle de placebo para a olanzapina e atendendo aos resultados apresentados, mostrou ser eficaz em metade dos indivíduos com PEA para o tratamento dos sintomas disruptivos. Mais estudos são necessários para provar a eficácia deste fármaco e deve ser realizado igualmente uma avaliação das reações adversas.

O aripiprazol revelou eficácia e segurança nos sintomas disruptivos tendo sido aprovado em 2009 pela FDA para o tratamento da irritabilidade em indivíduos entre os 6 e os 17 anos de idade com PEA que apresentem auto e heteroagressividade, birras ou alterações rápidas de humor (7),(56). O aripiprazol é geralmente bem tolerado, com a maioria das reações adversas situando-se numa escala de leves a moderados e que correspondem a aumento de massa corporal, sonolência, pré-síncope e agressividade. Os ensaios recentemente desenvolvidos que optaram por fazer o reajuste das doses após avaliação clínica das mesmas obtiveram melhores resultados, contudo não são ensaios aleatórios (56).

Em relação à quetiapina, mostrou ser relativamente eficaz nos sintomas disruptivos associados às PDD (52). São necessários mais trabalhos no tratamento desta patologia, para melhor inquirir sobre a eficácia e as doses a aplicar.

Apesar dos neuroléticos atípicos serem recomendados com evidências científicas da sua eficácia e cada vez mais utilizados na prática clínica para o tratamento dos distúrbios do comportamento disruptivo nos quadros de autismo, é necessária precaução na sua utilização, pois não são isentos de reações adversas, necessitando-se de um maior número de estudos aleatórios para que haja uma melhor decisão clínica (6),(24).

Em todos os neuroléticos apresentados, as reações adversas foram dose-dependente.

A farmacoterapia apresenta-se como parte integrante de um tratamento que inclui também intervenção psicológica, educacional e social.

6. Conclusão

A população com autismo necessita com frequência de medicação para controlo de comportamento disruptivo, tais como agressividade, birras, hiperatividade e alterações de humor.

Os neuroléticos são a classe farmacológica mais utilizada neste tratamento.

Nos da primeira geração, o haloperidol mostrou ser o mais eficaz no tratamento da agressividade. Contudo a sua utilização fica limitada na prática clínica devido as reações adversas, como reações distónicas agudas e discinésias tardias, apresentadas a curto e a longo prazo, respectivamente.

O aripiprazol e a risperidona foram, até ao momento, os únicos neuroléticos atípicos em que foi demonstrado através de estudos em larga escala, controlados e duplamente cegos, que diminuem os sintomas disruptivos presentes na maioria destes pacientes. Desta forma, a FDA autorizou a utilização da risperidona desde 2006 e do aripiprazol desde 2009 para o tratamento da irritabilidade. Há contudo, pacientes que não têm resposta positiva a estes fármacos. Recorre-se, *off label*, como terapêutica de segunda linha ao uso da clozapina, olanzapina e quetiapina, que demonstraram ser eficazes também no tratamento da irritabilidade associada a esta perturbação.

De entre as reações adversas dos neuroléticos atípicos há a considerar aumento do apetite e do peso, assim como sedação e sonolência.

Ao que ao grau de evidência diz respeito, os estudos de farmacoterapia devem assentar numa base aleatória, duplamente cegos e com controlo de placebo. Contudo, constata-se com esta revisão, que estes requisitos não se aplicam na generalidade da prática clínica, tornando-se difícil a selecção de artigos para este trabalho. O profissional tem muitas vezes que recorrer

a trabalhos com menor grau de evidência, como os formatos *open label*, as análises retrospectivas e os casos clínicos para tentar, da melhor forma, encontrar uma terapêutica ajustada a cada paciente.

Na prática clínica, deve-se ter sempre presente que os pacientes com PEA, apresentam uma variabilidade individual, e como tal, é necessário rigor e cuidado na utilização destes fármacos. Contudo, com a investigação recente da farmacogenética esperam-se grandes avanços, não só na otimização dos benefícios mas também na diminuição das reações adversas dos diferentes neuroléticos. Assim, acredita-se de que no futuro se possa oferecer um tratamento personalizado, eficaz e seguro.

Agradecimentos

À Professora Doutora Guiomar Gonçalves Oliveira, minha orientadora, agradeço todo o apoio e profissionalismo dedicados durante a realização deste trabalho.

À minha família, amigos e colegas de curso, pelo indispensável apoio e otimismo.

A todos os que sempre me apoiaram e incentivaram para ultrapassar mais esta etapa do meu percurso académico.

Referências bibliográficas

1. Neurodevelopmental T, Group W. Autism Spectrum Disorder. 2012;2012–3.
2. Brasic, J et al. Pervasive Developmental Disorder: Autism. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2013. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/912781-overview>
3. Charman T, Loucas T, Pickles A, et al. Autistic symptomatology and language ability in autism spectrum disorder and specific language impairment. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49:1184–92.
4. Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al. A Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study of Aripiprazole in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. *Strain*. 2009;48(November):1110–9.
5. Jones M, Lord C. Diagnosing autism in neurobiological research studies. *Behavioural Brain Research*. 2012;
6. Kumar B, Prakash A, Sewal RK, et al. Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacological Reports*. 2012;64:1291–304.
7. Owen R, Sikich L, Marcus R, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124:1533–40.
8. Aman MG, Kasper W, Manos G, et al. Line-Item Analysis of the Aberrant Behavior Checklist: Results from Two Studies of Aripiprazole in the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder 1. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2010;20(5):415–22.

9. Newschaffer C, Croen L, Daniels J, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*. 2006;28(21):1–24.
10. Xu L, Li J, Huang Y, et al. AutismKB: an evidence-based knowledgebase of autism genetics. *Nucleic Acids Res*. 2012;40:1016–22.
11. Center for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ*. 2012;61(3):1–19.
12. Oliveira G, Ataíde A, Marques C et al. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Spectrum*. 2007;(Table I):726–33.
13. Coury D, Anagnostou E, All E. Use of Psychotropic Medication in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2012;
14. Aman M, Lam K, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of America. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(5):527–33.
15. Oswald D, Sonenklar N. Medication use among children with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(3):348–55.
16. Mandell DS, Morales KH, All E. Psychotropic Medication Use Among Medicaid-Enrolled Children With Autism Spectrum Disorders. 2010;121(3).

17. Bryson S, Rogers S FE. Autism spectrum disorders: early detection, intervention, education, and psychopharmacological management. *Can J Psychiatry*. 2003;48(8):506–16.
18. Huffman L, Sutcliff T, Tanner I, et al Management of symptoms in children with autism spectrum disorders: A comprehensive review of pharmacologic and complementary-alternative medicine treatments. *J Dev Behav Pediatr*. 2011;32:56–68.
19. Hollander E, Phillips A YC. Targeted treatments for symptom domains in child and adolescent autism. *Lancet*. 2003;362(9385):732–4.
20. Volkmar F, Lord C, Bailey A, Schultz R KA. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45(1):135–55.
21. Doyle CA, Mcdougale CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2012;263–79.
22. Canitano R, Scandurra V. Risperidone in the treatment of behavioral disorders associated with autism in children and adolescents. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2008;4(4):723–30.
23. Malone RP, Waheed A. The Role of Antipsychotics in the Management of Behavioural Symptoms in Children and Adolescents with Autism. *Drugs*. 2009;69(5):535–48.
24. Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, Mcdougale CJ, Diagnostic T. Antipsychotics in the treatment of autism. *The Journal of Clinical Investigation*. 2008;118(1):6–14.

25. Tarroso M, Almeida J, Lontro R, et al. Os efeitos da risperidona nos níveis de prolactina numa amostra de crianças e adolescentes com autismo. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2010;111–6.
26. Fedorowicz V, Frombonne E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J Psychopharmacol*. 2005;19(5):533–50.
27. Correia C, Almeida J, Santos P, et al. Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(5):418–30.
28. Correia C, Santos P, Coutinho A, et al. Characterization of pharmacogenetically relevant CYP2D6 and ABCB1 gene polymorphisms in a Portuguese population sample. *Cell Biochem Funct*. 2009;27(4):251–5.
29. Anderson L, Campbell M, Adams P, et al. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1989;19(2):227–39.
30. Perry R, Campbell M, Adams P, et al. Long term efficacy of haloperidol in autistic children: continuous versus discontinuous drug administration. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28(1):87–92.
31. Remington G, Sloman L, Konstantareas M, et al. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(4):440–4.

32. Campbell M, Anderson L, Meier M, et al. A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1978;17(4):640–55.
33. Anderson L, et al. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1989;19:227–39.
34. Campbell M, Armenteros J, Malone R, et al. Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(6):835–43.
35. Faretra G, Dooher L, Doeling J. Comparison of haloperidol and fluphenazine in disturbed children. *Am J Psychiatry*. 1970;126:1670–3.
36. Naruse H, Nagahata M, Nakate Y, et al. A multi-center double blind trial of pimozide, haloperidol, and placebo in children with behavioral disorders, using crossover design. *Acta Paedopsychiatrica*. 1982;48:173–84.
37. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*. 2006;21:450–5.
38. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (RUPPAN). Risperidone in children with autism for serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002;347:314–21.
39. Shea S, Turgay A, Carroll A, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114(5):634–41.

40. Troost P, Lahuis B, Steenhuis M, et al. Long term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(11):1137–44.
41. Aman M, Singh N. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic*. 1985;89(5):485–91.
42. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network(RUPPAN). Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;162:1361–9.
43. Schopler E, Mesibov G, Renner B. *The Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. Western Psychological Press. 1988;
44. Nikolov M, Jonker J, Scahill L. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2006;28(1).
45. Chen N, Bedair H, Mckay B, et al. Clozapine in the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:479–80.
46. Gobbi G, Pulvirenti L. Long-term treatment with clozapine in an adult with autistic disorder accompanied by aggressive behavior. 2001;26:340–1.
47. Beherec L, Lambrey S, Quilici G, et al. Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;31:341–4.

48. Hollander E, Wasserman S, Swanson E, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16:541–8.
49. Kane J, Carson W, Saha A, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:763–71.
50. Potkin S, Saha A, Kujawa M, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:681–90.
51. Corson A, Barkenbus J, Posey D, et al. A retrospective analysis of quetiapine in the treatment of pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1531–6.
52. Hardan A, Jou R, Handen B. Retrospective study of quetiapine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2005;35:387–91.
53. Goyette C, Conners C, Ulrich R. Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1978;6:221–36.
54. McDougle C, Stigler K, Erickson C, Posey D. Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):15–20.
55. McCracken J, McGough J, Shah B et al. Risperidone in children with autism and serious behavior problems. *N Engl J Med*. 2002;347(5):314–21.

56. Marcus R, Owen R, Manos G, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in pediatric patients (aged 6-17 years) with autistic disorder: results from a 52-week, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21:229–36.