

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Risperidona no Transtorno do Espectro do Autismo (TEA)

Abril de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de
Tecnologias no SUS – CONITEC – 123

2014 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/ -> CONITEC

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGTIS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	5
2. A DOENÇA	5
3. A TECNOLOGIA	7
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	9
5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	22
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	24
8. REFERÊNCIAS.....	25

1. APRESENTAÇÃO

Em outubro de 2013, por meio do Ofício nº 10280691 da 1ª Vara Federal de Porto Alegre, foi solicitado à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) a instauração de processo administrativo com o intuito de avaliar o pedido de incorporação de risperidona para o tratamento de autismo infantil no Sistema Único de Saúde (SUS). Após análise pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) do material anexado ao Ofício nº 10280691, o qual continha, dentre outros, artigos científicos para o embasamento da solicitação, constatou-se a necessidade de ampla revisão das Políticas de Saúde vigentes e pertinentes ao tema, assim como ampla busca pelas melhores evidências disponíveis e sua devida análise. Tal produto, elaborado pelo DGITS, é apresentado neste relatório.

2. A DOENÇA

O autismo, transtorno neuropsiquiátrico que se desenvolve na infância precoce, faz parte de um grupo de condições definidas como transtornos invasivos do desenvolvimento, também referidas como Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) [1,2]. Os TEA, por estarem incluídos entre os transtornos mentais de início na infância, são definidos por categorias descritivas e não explicativas ou etiológicas, condições clínicas intrínsecas ao sujeito em sofrimento e associadas a algum prejuízo funcional [3]. De acordo com a última versão do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*, publicado pela APA (*American Psychiatric Association*) em 2013, o TEA passou a abranger de forma única (em um *continuum*), condições que anteriormente eram distintas: autismo, Asperger, transtorno infantil desintegrativo e transtorno invasivo do desenvolvimento – sem outra especificação. O transtorno de Rett, classificado com um TEA na DSM-IV, torna-se uma entidade própria, separada do TEA [2]. Na décima versão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10), o TEA (CID-10: F84) recebe títulos similares, além de outras duas categorias: Autismo Atípico e Transtorno Hiperativo Associado com Retardo Mental e Movimentos Estereotipados [4].

O comprometimento global nas várias áreas do funcionamento – a interação social, a comunicação, comportamentos repetitivos e interesses restritos – é característica comum dos TEA [1]. Tais déficits, geralmente, são evidentes no terceiro ano de vida, mais comuns no gênero masculino (4:1) e 60 a 70% apresentam deficiência cognitiva (no autismo) [1,5]. Assim, de acordo com a DSM-V, no diagnóstico do TEA, o indivíduo deve ter apresentado sintomas que comecem precocemente na infância e que comprometam a capacidade do indivíduo em função da sua vida e do seu cotidiano. Com importantes consequências socioeconômicas, tal condição implica alterações de linguagem e de sociabilidade que afetam diretamente – com maior ou menor intensidade – a maioria dos casos, limitando capacidades funcionais no cuidado de si e nas interações sociais, o que demanda cuidados específicos ao longo das diferentes fases da vida [6].

Apesar da escassez de dados nacionais, um estudo epidemiológico (inquérito) recente na cidade de Atibaia, SP, com 1.470 participantes entre 7-12 anos de idade, estimou uma prevalência de 27,2/10.000 habitantes (Intervalo de Confiança - IC95%: 17,6 a 36,8) [7]. Um fato observado no estudo, a ser aqui ressaltado, é de que, dos indivíduos com TEA somente 1 dos 4 já sabia previamente o diagnóstico (recebido aos 6 anos) e os outros 3 casos não recebiam nenhum atendimento especializado. Inquéritos de outros países apresentam uma estimativa de 70-90/10.000 habitantes [8].

Tratamento

No contexto brasileiro, após o lançamento do Viver sem Limite: Plano Nacional de Direitos da Pessoa com Deficiência (Decreto 7.612 de 17/11/11) e, como parte integrante deste programa, a Rede de Cuidados à Saúde da Pessoa com Deficiência no âmbito do SUS (Portaria 793, de 24/04/12), o governo brasileiro instituiu a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (Lei 12.764 de 27/12/12) [6]. Com base nesses pilares e na organização da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS), o Ministério da Saúde tem construído instrumentos que busquem nortear a garantia da integralidade do cuidado de indivíduos com TEA, destacando-se as “Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo” [6], assim como a “Linha de Cuidado para a Atenção Integral às Pessoas com Transtorno do Espectro Autista e suas Famílias no Sistema Único de Saúde” [3]. Ambos recentemente publicados são materiais que auxiliam gestores e

profissionais da RAPS a ampliar o acesso e qualificar a atenção às pessoas com TEA e suas famílias [3,6].

Após o diagnóstico, um dos objetivos fundamentais do atendimento aos indivíduos com TEA é o de habilitá-lo para participar de modo ativo e independente nas atividades que lhe são apresentadas [6]. Para isso, ganham destaque as ações de habilitação e reabilitação coordenadas por equipe multiprofissional, incluindo intervenções educativas e comportamentais direcionadas aos sintomas nucleares do TEA (ex: dificuldades sociais, de comunicação e de interesses) [2,6]. Em síntese, os objetivos de tratamento do indivíduo com TEA visam ampliar os ganhos funcionais, auxiliar a busca pela independência e melhorar a qualidade de vida [2]. Para tanto, uma equipe multidisciplinar deve arcar com variadas estratégias, sobretudo, baseadas em intervenções não farmacológicas [6].

Concomitante, encontra-se a farmacoterapia, como o uso de antipsicóticos, que, apesar de não ser parte do objetivo central do tratamento por não produzirem melhoras nas características centrais do TEA, podem alcançar um balanço favorável sobre o controle de determinados sintomas acessórios do autismo em alguns pacientes (ex: agitação, agressividade e irritabilidade) [2]. Nesse aspecto, a “Linha de Cuidado para a Atenção Integral às Pessoas com Transtorno do Espectro Autista e suas Famílias no Sistema Único de Saúde” do Ministério da Saúde destaca o papel dos antipsicóticos no controle de “sintomas alvo” como as condutas agressivas e autolesivas, os episódios de raiva e descontrole, as dificuldades para conciliar o sono, a inquietude extrema, além de algumas estereotipias motoras ou comportamentos repetitivos que podem ser atenuados [3]. Por fim, tal documento (Linha de Cuidado) também ressalta que esses medicamentos não devem ser utilizados como único ou principal recurso terapêutico, mas sempre associados com outras estratégias de cuidado e que, além disso, o uso de psicofármacos é sempre acompanhado de efeitos colaterais. Dessa forma, é ressaltado que momento de retirada dos antipsicóticos deve fazer parte do planejamento terapêutico, negociado cuidadosamente com os familiares.

3. A TECNOLOGIA

Risperidona

A risperidona, princípio cujo medicamento de referência é comercializado pela da Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda (nome comercial Risperdal®), é um antipsicótico que age como antagonista dos receptores da dopamina e serotonina. Faz parte do grupo de antipsicóticos usualmente chamados de atípicos ou de segunda geração, os quais são reconhecidos pelo menor risco de incidência de efeitos extrapiramidais comparados aos antipsicóticos de primeira geração [9].

Além da risperidona, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) contém os antipsicóticos atípicos olanzapina, clozapina, quetiapina e ziprasidona, assim como os antipsicóticos de primeira geração haloperidol e clorpromazina, sendo esses últimos disponibilizados por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), de acordo com as recomendações do Formulário Terapêutico Nacional (FTN). Já o acesso à olanzapina, clozapina, quetiapina e ziprasidona, assim como a risperidona, é possível por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), de acordo com os critérios do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esquizofrenia [10]. A risperidona está disponível no SUS sob a forma de comprimidos de 1 mg, 2 mg e 3 mg.

Com registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a risperidona possui indicação prevista em bula para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes, incluindo sintomas de agressão a outros, auto-agressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor [11]. Para essa indicação, é recomendado que o tratamento seja iniciado com 0,25 mg/dia para pacientes com peso inferior a 20 kg e 0,5 mg/dia para pacientes com peso maior. Tal dose deve ser ajustada em um regime de aumento de 0,25 mg e 0,5 mg, respectivamente, sendo recomendadas as doses diárias máximas de 1,5 mg em pacientes < 20 kg, 2,5 mg em pacientes ≥ 20 kg ou 3,5 mg em pacientes > 45 kg. Ainda de acordo com informações contida na bula do medicamento, não há experiência no tratamento de crianças com menos de 5 anos de idade [11].

Atualmente, é possível que indivíduos com TEA tenham acesso ao antipsicótico haloperidol pelo SUS. Todavia, sendo um antipsicótico de primeira geração, sua incidência de efeitos extrapiramidais dificulta seu uso, sobretudo, quando se tratam de crianças e adolescentes, onde o limiar de toxicidade é mais facilmente alcançado; motivo esse que pode fazê-lo se destacar como um dos principais responsáveis por intoxicações agudas nessa

população [12]. Assim, discute-se aqui o escopo de evidências sobre os benefícios e malefícios potenciais do medicamento risperidona, com o intuito de subsidiar decisões sobre a disponibilização ou não dessa tecnologia para indivíduos com TEA no SUS.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Busca por evidências

Para a busca de evidências, a seleção das referências recuperadas enfocou as Revisões Sistemáticas e, sendo uma pergunta no campo de terapia, o delineamento adotado dos estudos primários foi, preferencialmente, o Ensaio Clínico Randomizado (ECR). Com base nos critérios de uma população pouco restrita (TEA) e, em acordo com as intervenções farmacológicas disponíveis no SUS, foi elaborada a pergunta estruturada descrita no Quadro 1. Tal pergunta orientou a construção das estratégias de busca assim como os critérios de seleção.

QUADRO 1. Pergunta estruturada para A BUSCA DE EVIDÊNCIAS (PICO).

População	Pessoas com Transtorno do Espectro do Autismo (TEA)
Intervenção	risperidona
Comparação	antipsicóticos disponíveis no SUS
Desfechos	Em curto (< 6 meses) ou longo prazo (> 6 meses): <ul style="list-style-type: none"> • Melhora os sintomas centrais do TEA (ex: interação social, comunicação, interesses)? • Melhora os sintomas acessórios do TEA (ex: agitação, irritabilidade e agressividade)? • Possui melhor perfil de efeitos adversos (ex: sedação, sintomas extrapiramidais, distúrbios metabólicos)? • Melhora a qualidade de vida relacionada à saúde?
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR), preferencialmente

A busca preferencial por revisões Sistemáticas está de acordo com as diretrizes de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde [13]. Para tanto, além de bases de

dados abrangentes (MEDLINE e EMBASE), foram consultadas fontes especializadas na divulgação desse tipo de estudo (*Cochrane Library* e o *Centre for Reviews and Dissemination*). A partir da pergunta estruturada (Quadro 1), dos descritores e filtros específicos de cada base, foram elaboradas as estratégias de busca descritas no Quadro 2:

QUADRO 2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR REVISÕES SISTEMÁTICAS

Base	Estratégia
MEDLINE (via PubMed)	#1: "risperidone"[Mesh] AND ("Child Development Disorders, Pervasive"[Mesh] OR "autism"[All Fields] OR "autistic"[All Fields]) AND systematic[sb]
EMBASE (via CAPES)	#1: 'risperidone'/exp AND ('autism'/exp OR 'autistic') AND [systematic review]/lim
Cochrane (via Wiley)	#1: MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees #2: risperidone #3: MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees #4: (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) <i>*Search all text; Cochrane Reviews (Reviews only) OR Other Reviews OR Technology Assessments</i>
CRD	#1: MeSH DESCRIPTOR Risperidone EXPLODE ALL TREES #2: risperidone #3: (#1 OR #2) #4: MeSH DESCRIPTOR Child Development Disorders, Pervasive EXPLODE ALL TREES #5: autism #6: (#4 OR #5) #7: (#3 AND #6) <i>*Any field</i>

Nota: Todas as buscas realizadas em 16/12/2013

Com o uso das estratégias de buscas descritas no Quadro 2, na data de 16/12/2013, foram identificadas 99 referências. Após o processo de seleção, norteado pela pergunta estruturada (Quadro 1) e pelos critérios de qualidade descritor no instrumento AMSTAR [14], a busca por evidências alcançou um total de 23 Revisões Sistemáticas. O processo de seleção dessas revisões é descrito em melhores detalhes na Figura 1.

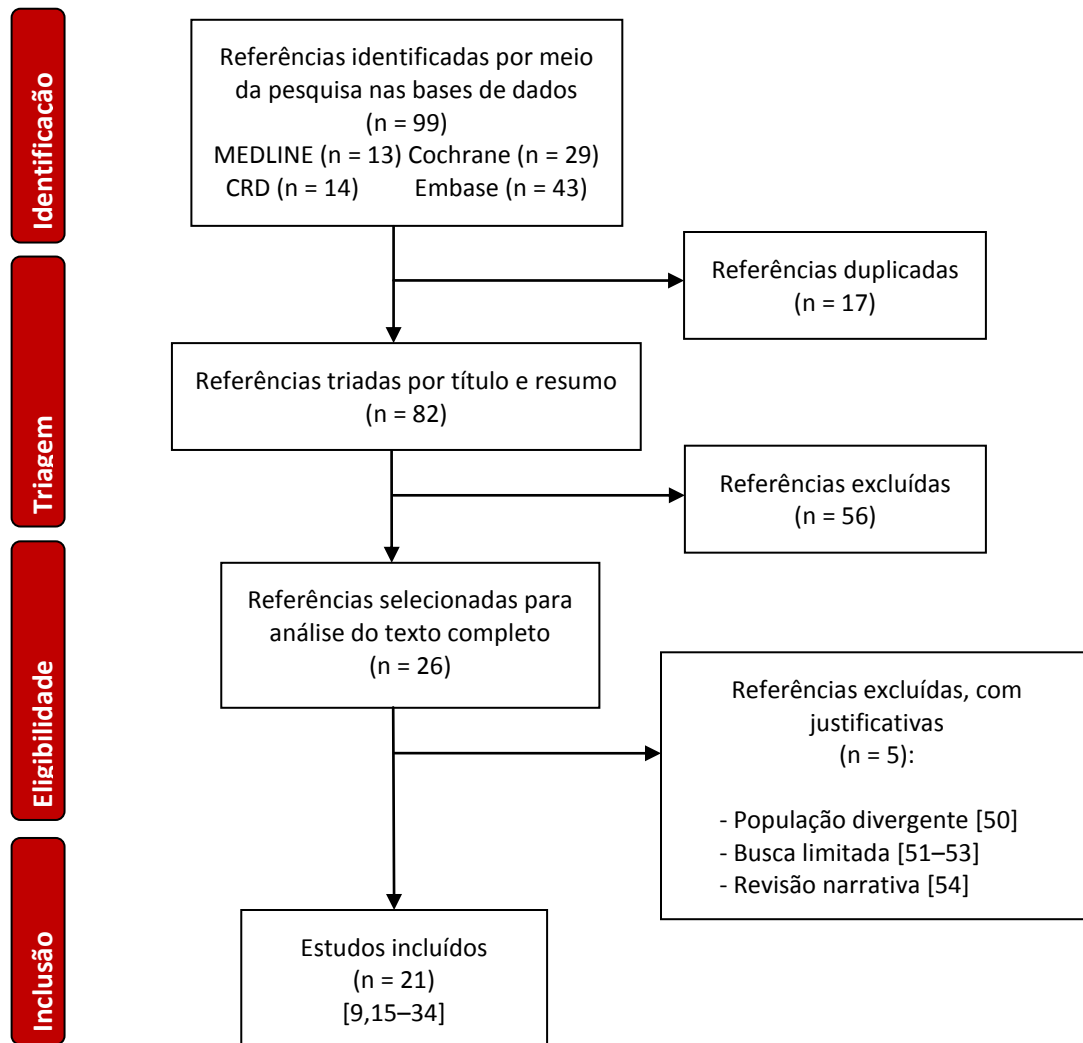


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Após uma avaliação prévia do texto completo das Revisões selecionadas, para os desfechos de eficácia, optou-se por um processo de extração de dados provenientes dos estudos primários com as seguintes características: Ensaios Clínicos Randomizados, duplo-cegos e com amostras de tamanho minimamente preciso ($n > 30$). Esse último critério, em acordo com o mesmo método adotado em algumas das revisões selecionadas, teve o intuito de privar a análise de estudos com muito baixo poder estatístico e, assim, evitar conclusões embasadas em dados altamente imprecisos. Para os desfechos de segurança, além dos

estudos primários citados, foram também considerados os resultados e conclusões das revisões sem restrição quanto à manutenção do delineamento cego ou aleatório. Tal critério teve o intuito de fazer uso de dados a análises de longo seguimento, não disponíveis nos delineamentos cegos.

Uma busca adicional no MEDLINE (via Pubmed) com os descritores de autismo e risperidona não recuperou estudos adicionais, posteriores à publicação das revisões sistemáticas encontradas.

Eficácia

Das 21 referências selecionadas [9,15–34], um total de 16 revisões teve seu foco de estudo na eficácia do uso da risperidona em indivíduos com TEA [9,16–19,22,23,26–34]. A partir dessas revisões, foi localizado um total de 5 ECR duplo-cegos, os quais são detalhados no Quadro 3. Destes, o estudo multicêntrico de maior destaque, McCracken (2002)[35], avaliou um total de 101 crianças, tendo os demais estudos avaliado amostras menores. Apenas um dos estudos avaliou o uso da risperidona em pacientes adultos [36], tendo os demais avaliado seu uso em crianças e adolescentes [35,37–39], o que pode limitar a validade externa dos resultados a serem aqui discutidos. Um único estudo avaliou a risperidona comparada ao haloperidol [38], tendo os demais comparado com placebo. Quando não restrito a pacientes com autismo, tal condição foi a maior parcela nos pacientes estudados. Com uma dose média variando de 1,0 a 2,6 mg/dia, a risperidona foi estudada por um seguimento que variou de 8 a 12 semanas nos ECR e a taxa de descontinuação foi baixa.

Como pode ser observado no Quadro 3, há uma falta de padronização quanto à mensuração dos desfechos, o que dificulta a comparação dos resultados e, sobretudo, a construção de metanálises. Os cinco estudos avaliaram os desfechos por meio de escalas de sintomas e resposta terapêutica. Destas, as mais utilizadas foram a *Aberrant Behavior Checklist* (ABC)[40] e a *Ritvo–Freeman Real Life Rating Scale* (RF-RLRS) [41]. Com ambas as escalas, foram avaliados o comportamento e os sintomas dos indivíduos com autismo por meio de pontuações em domínios específicos, a saber: irritabilidade, hiperatividade, fala inapropriada, retiro social e comportamento estereotipado na escala ABC e sensório-motor, social, afetividade, sensório e linguagem na escala RF-RLRS. A queda dos escores totais ou em cada

domínio ao longo do tempo representa uma melhora, sendo utilizada como desfecho. A terceira escala mais utilizada foi a *Clinical Global Impression – Improvement Scale* (CGI-I) [42], sendo comumente adotado como resposta positiva o alcance de escores ≤ 2 ao final do tratamento, os que refletem uma melhora boa ou muito boa do estado de saúde do indivíduo. As demais escalas e instrumentos utilizados possuem aplicação e interpretação semelhante quanto aos seus resultados nos estudos clínicos: *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) [43], *Children’s Global Assessment Scale* (CGAS) [44], *Nisonger Child Behavior Rating Form* (N-CBRF) [45], *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) [46], *Self-injurious Behavior Questionnaire* (SIB-Q) [47], *Turgay DSM-IV PDD Rating Scale* [48] e, por fim, escala visual (*Visual Analogue Scale* - VAS). Dentre os desfechos, não foi feito uso de avaliações de impactos na qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes.

De maneira geral, nos sintomas acessórios de hiperatividade, irritabilidade e agressividade, a risperidona foi consistentemente eficaz e apresentou os melhores resultados quando comparada ao placebo (Quadro 3). Em uma revisão sistemática da Cochrane [29], onde foram combinados com metanálise os resultados de Shea (2004) [37] e McCracken (2002) [35], foi observado uma diferença média de - 8,09 pontos (IC95%: -12,99 a -3,19) nos escores de irritabilidade da escala ABC (Figura 2). Ressalta-se a elevada heterogeneidade (I²: 78%) e uma imprecisão importante desse resultado, proveniente, sobretudo, da pequena quantidade de estudos e pacientes. O desfecho de hiperatividade apresentou resultado semelhante: -8,98 (IC95%: -12,01 a -5,94). Já nos domínios de retiro social, estereotipia e fala inapropriada, os resultados da metanálise foram quase limiares da ausência de significância estatística: -1,00 (IC95%: -5,03 a -0,97), -1,71 (IC95%: -2,97 a - 0,45) e -1,93 (IC95%: -3,79 a - 0,07), respectivamente. A revisão ainda fez uma metanálise dicotômica com base na resposta positiva da escala CGI-I (CGI-I ≤ 2), incluindo o estudo de McDougale (1998) [22], a qual apresentou um Risco Relativo de 4,83 (IC95% : 2,21 a 10,59) a favor da risperidona.

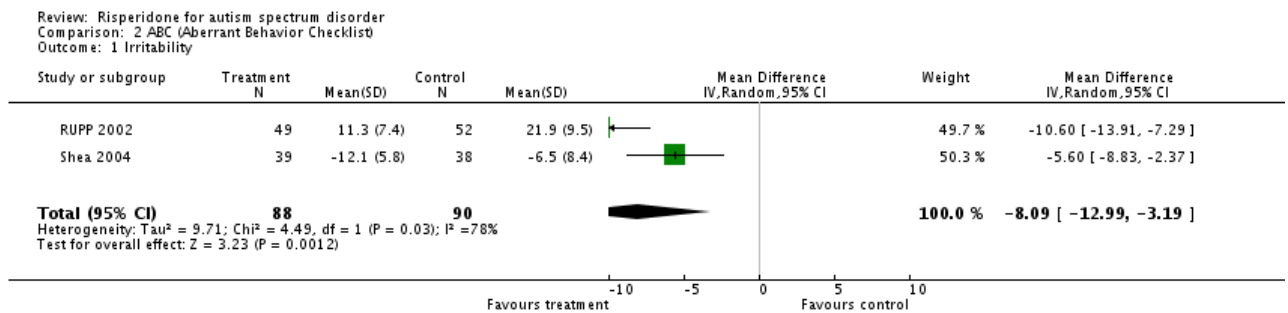


FIGURA 2. METANÁLISE DO USO DA RISPERIDONA NO DESFECHO DE IRRITABILIDADE (ESCALA ABC). FONTE: JESNER (2007) [29]

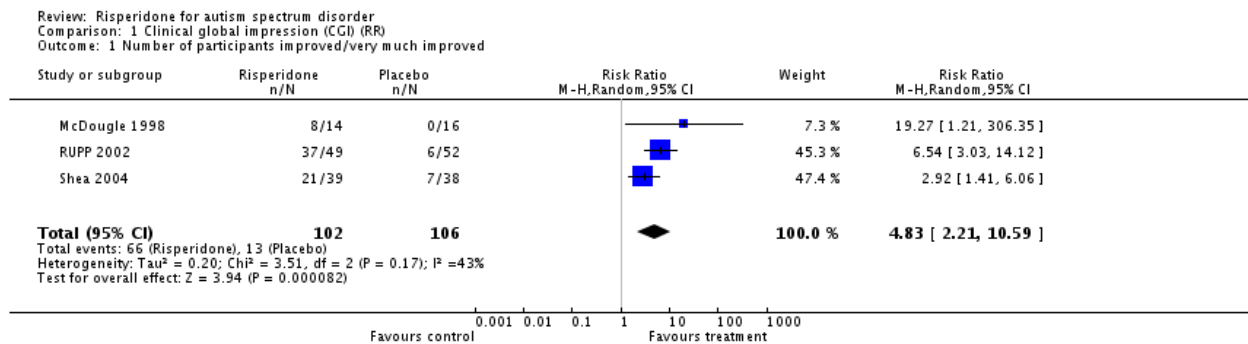


FIGURA 3. METANÁLISE DO USO DA RISPERIDONA NO DESFECHO DE MELHORA GLOBAL (ESCALA CGI-I). FONTE: JESNER (2007) [29]

As demais revisões sistemáticas incluídas apresentaram uma síntese qualitativa ou incluíram mais estudos com amostra pequena (tamanho menor que 30) agregando pouco valor aos dados apresentados por Jesner (2007) [29]. Suas conclusões tendem aos mesmos achados de eficácia da risperidona nos domínios de avaliação relacionados à irritabilidade e agressividade. Os achados significativos em relação à hiperatividade e estereotipia remetem aos Ensaios clínicos aqui descritos (Quadro 3), os quais ainda apresentam uma magnitude de efeito pouco expressiva e baixa precisão. Quanto aos demais sintomas estudados, como interesses restritos, interação emocional e comunicação verbal, os estudos convergiram em não demonstrar significância estatística (Quadro 3).

Quando comparada ao haloperidol, no estudo de Miral et al, 2008 [38], os resultados de todos os domínios da escala RF-RLRS (sensório-motor, social, afetividade, sensório e

linguagem) não apresentaram diferença estatística. A comparação de melhora global pela escala CGI-I também não alcançou diferenças estatisticamente significativas. Os resultados totais das escala ABC e Turgay DSM-IV PDD Rating Scale apresentaram diferença significativa, todavia, com difícil interpretação sem seu desmembramento de domínios (Quadro 3). Contudo, vale ressaltar que tais resultados são prejudicados pelo baixo poder do estudo (amostra de 32 indivíduos).

Segurança

Das 21 referências selecionadas, um total de 5 revisões teve seu foco nos eventos adversos associados ao uso da risperidona [15,20,21,24,25]. De acordo com os ensaios clínicos descritos no Quadro 3, o uso da risperidona pode ser acompanhado dos eventos comuns: sedação, enurese, constipação, salivação, fadiga, tremores, taquicardia, aumento de apetite, ganho de peso, vômitos, apatia e discinesia. Além disso, tais estudos também apresentaram maior aumento de prolactina (incluindo um caso de ginecomastia), aumento de transaminases e condução cardíaca anormal. Nesse aspecto, atenção especial tem sido voltada ao risco de ganho de peso, aumento de prolactina e discinesia tardia com o uso prolongado de risperidona.

Em relação ao ganho de peso, uma das revisões sistemáticas incluídas [25] comparou os efeitos dos variados agentes antipsicóticos (Figura 3). Seus resultados de metanálise demonstraram um perfil de maior risco da risperidona, ganho médio de 1,76 kg (IC:95%: 1,27 a 2,25), em comparação à quetiapina, ganho médio de 1,43 kg (IC95%: 1,17 a 1,69), contudo, de menor risco quando comparada à olanzapina: ganho de 3,45 kg (IC95%: 2,93 a 3,97). Tais diferenças se refletem em um Numero Necessário para Causar Dano (NNH) de 3 (olanzapina, IC95%: 2,1 a 3,1), 6 (risperidona, IC95%: 4,2 a 6,3) e 9 (quetiapina, IC95%: 6,4 a 13,5). Tais resultados foram consistentes com outras revisões[15,24]. Apesar da escassez de dados sobre outros potenciais distúrbios metabólicos, algumas evidências revelam um aumento de níveis de glicemia com a olanzapina e risperidona e dos níveis de colesterol e triglicerídeos com a olanzapina e quetiapina [20].

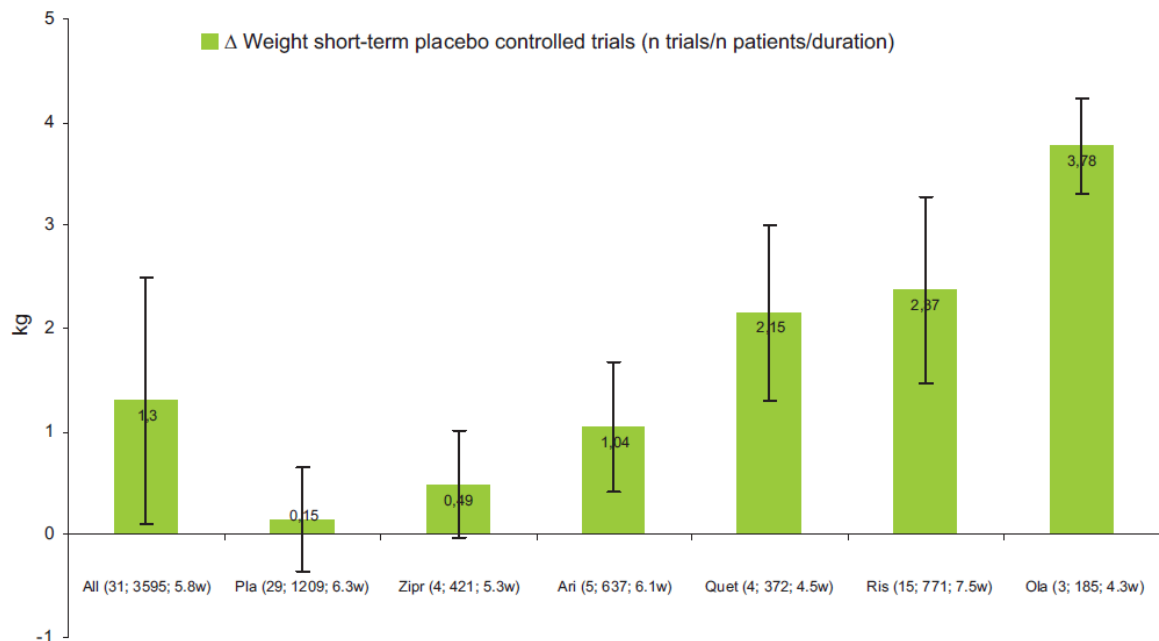


FIGURA 4. MUDANÇA MÉDIA DE PESO CORPÓREO (MÉDIA; NÚMERO DE ESTUDOS; NÚMERO DE PACIENTES; DURAÇÃO MÉDIA DOS ESTUDOS – W: WEEKS). FONTE: HERT (2011)[25]

Quanto ao aumento dos níveis séricos de prolactina, os dados não permitiram a realização de metanálises, todavia, sua síntese qualitativa permite observar que os antipsicóticos atípicos geram um efeito menor que os típicos, apesar de se apresentar como um efeito dose-dependente, sendo mais pronunciados com a risperidona e o haloperidol [20,25]. Tal aumento pode resultar em distúrbios como alterações menstruais, disfunção sexual e galactorreia [24,49].

Uma revisão sistemática, abordou especificamente a associação da risperidona com a incidência de discinesia tardia (movimentos involuntários) [21]. Com base nos dados dos estudos incluídos (n = 737), o uso de risperidona em longo prazo (até 3 anos) obteve uma taxa anual de ocorrência de discinesia tardia de 0,30% (IC95%: 0,037 a 1,10). Dos 3 casos relatados, 2 foram resolvidos algumas semanas após a descontinuação da risperidona e 1 não relatou sua evolução. Apesar de encontrar uma baixa frequência do evento, os pesquisadores ressaltam a limitação dos tamanho de amostra e duração dos estudos.

QUADRO 3. RESUMO DE EVIDÊNCIAS DE ESTUDOS PRIMÁRIOS

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: McDougle et al, 1998 [36]</p> <p>Delineamento: ECR, duplo-cego</p> <p>Seguimento: 12 semanas</p> <p>Financiamento: Público</p>	<p>País: Estados Unidos</p> <p>Situação clínica: Autismo ou Transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação (55% com autismo)</p> <p>Tamanho da amostra: 31 (Masculino: 22)</p> <p>Idade: 18 anos ou mais, média de 28,1 ± 7,3 anos</p>	<p>Intervenção: Risperidona: 1,0 - 10 mg/dia, média de 2,9 ± 1.3 mg/dia</p> <p>Controle: Placebo</p>	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Y-BOCS (comportamento repetitivo) - SIB-Q (agressividade) - RF-RLRS - VAS (sintomas mais problemáticos) - CGI-Improvement: CGI-I ≤ 2 (melhora boa ou muito boa) <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns - Peso corpóreo - Sinais vitais 	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Y-BOCS (comportamento repetitivo): Queda de 3,38 vs. aumento de 0,06 (p<0,001) - SIB-Q (agressividade): Queda de 23,6 vs. 4,9 (p< 0,001) - RF-RLRS <ul style="list-style-type: none"> RF-RLRS - Sensório-motor: Queda de 0,41 vs. 0,07 (p<0,02) RF-RLRS - Social: não significativa RF-RLRS - Afetividade: Queda de 0,67 vs. aumento de 0,04 (p<0,001) RF-RLRS - Sensório: não significativa RF-RLRS - Linguagem: não significativa - VAS (sintomas mais problemáticos): <ul style="list-style-type: none"> Ansiedade ou nervosismo: Queda de 28,1 vs. 6,6 (p<0,03) Depressão: Queda de 12,4 vs. 8,7 (p<0,03) Irritabilidade: Queda de 30,0 vs. 9,2 (p<0,01) - CGI-Improvement: Queda de 1,46 vs. 0,0 (p< 0,01). CGI-I ≤ 2: 57% vs 0,0% (p< 0,002) <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns: sedação, enurese, constipação, salivação e marcha anormal. - Peso corpóreo: ganho significativo (valores não relatados) - Sinais vitais: sem relato de alterações

continua

<p>Artigo principal: McCracken et al, 2002 [35]</p> <p>Delineamento: ECR, duplo-cego, multicêntrico</p> <p>Seguimento: 8 semanas</p> <p>Financiamento: Público</p>	<p>País: Estados Unidos</p> <p>Situação clínica: Autismo com ataque de raiva, agressividade ou comportamento autolesivo</p> <p>Tamanho da amostra: 101 (Masculino: 82)</p> <p>Idade: 5–17 anos, média de 8,86 ± 2,7 anos</p>	<p>Intervenção: Risperidona: 0,5–3,5 mg/dia, média de 1,8 mg</p> <p>Controle: Placebo</p>	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ABC - CGI-Improvement - Resposta positiva: Melhora de 25% no escore de irritabilidade e CGI-I ≤ 2 (melhora boa ou muito boa). <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns - Peso corpóreo - Perfil bioquímico e cardiovascular 	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ABC <ul style="list-style-type: none"> ABC - Irritabilidade: Queda de 14.9 vs. 3.6 (p < 0,001) ABC - Hiperatividade: Queda de 14.8 vs. 4.7 (p < 0,001) ABC - Fala inapropriada: Queda de 1,8 vs. 0,6 (p < 0,05) ABC - Retiro social: Queda de 7,5 vs. 4,1 (p < 0,05) ABC - Comportamento estereotipado: Queda de 4,8 vs. 1,7 (p < 0,001) * As quedas dos escores de irritabilidade refletiram uma melhora de 57% vs. 14% sobre a avaliação basal. - CGI-Improvement <ul style="list-style-type: none"> CGI-I ≤ 2: 75,5% vs 11,5% (P < 0,001). - Resposta positiva: 69% vs. 12% (p < 0,001). <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns: sonolência, fadiga, salivação, tremor, taquicardia e aumento de apetite. - Peso corpóreo: ganho de 2,7 ± 2,9 vs. 0,8 ± 2,2 kg (P < 0,001) - Perfil bioquímico e cardiovascular: Aumento de transaminases em 2 e condução anormal em 1 paciente
--	--	---	---	--

continua

<p>Artigo principal: Shea et al, 2004 [37]</p> <p>Delineamento: ECR, duplo-cego, multicêntrico</p> <p>Seguimento: 8 semanas</p> <p>Financiamento: Privado (Janssen-Ortho; e Johnson & Johnson)</p>	<p>País: Canadá</p> <p>Situação clínica: Transtorno global do desenvolvimento e agressividade (69,6% com autismo)</p> <p>Tamanho da amostra: 79 (Masculino: 61)</p> <p>Idade: 5–12 anos, média de 7,5 ± 2,3 anos</p>	<p>Intervenção: Risperidona (solução de 1,0 mg/mL): 0,02–0,06 mg/kg/dia, média de 1,48 mg</p> <p>Controle: Placebo</p>	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ABC - N-CBRF (versão de pais) - VAS (sintomas mais problemáticos) - CGI-Improvement: CGI-I ≤ 2 (melhora boa ou muito boa) <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns - Peso corpóreo - Perfil bioquímico e cardiovascular 	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ABC <ul style="list-style-type: none"> ABC - Irritabilidade: Queda de 12,1 vs. 6,5 (p < 0,001). ABC - Hiperatividade: Queda de 14,9 vs. 7,4 (p < 0,05) ABC - Fala inapropriada: Queda de 2,6 vs. 1,6 (p < 0,05) ABC - Retiro social: Queda de 8,6 vs. 5,7 (p < 0,01) ABC - Comportamento estereotipado: Queda de 4,3 vs. 2,4 (p < 0,05) * As quedas dos escores de irritabilidade refletiram uma melhora de 64% vs. 31% sobre a avaliação basal. No subgrupo de autismo, a queda foi de 13,5 vs. 7,5 (p < 0,01), refletindo uma melhora de 65,5% vs. 34,7% sobre a avaliação basal. - N-CBRF (versão de pais) <ul style="list-style-type: none"> N-CBRF - Problema de conduta: Queda de 10,4 vs. 6,6 (p < 0,001) N-CBRF - Hiperatividade: Queda de 8,1 vs. 5,6 (p < 0,05) N-CBRF - Insegurança/ansiedade: Queda de 4,6 vs. 3,5 (p < 0,05) N-CBRF - Sensibilidade excessiva: Queda de 3,8 vs. 2,7 (p < 0,05) N-CBRF - Isolamento/ritualismo: não significante N-CBRF - Autolesão/estereotipia: não significante -VAS (principalmente agressividade e ataque de raiva) Queda de 38,4 vs. 26,2 (p < 0,05). - CGI-Improvement <ul style="list-style-type: none"> CGI-I ≤ 2: 54% vs. 18% (p < 0,001) <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns: sonolência, tremores, infecção respiratória (trato superior), rinite, aumento de apetite, dor abdominal, constipação, vômitos, apatia, taquicardia, fadiga e salivação - Peso corpóreo: Ganho de 2,7 ± 2,0 kg vs. 1,0 ± 1,6 kg (p < 0,001) - Cardiovascular: Aumento da frequência cardíaca de 8,9 (bpm) vs. queda de 0,6 (p < 0,01). Aumento de PA sistólica de 4,0 (mmHg) vs. queda de 0,7 (p < 0,01). Taquicardia e condução anormal em um paciente.
--	--	--	--	---

continua

<p>Artigo principal: Nagaraj et al, 2006 [39]</p> <p>Delineamento: ECR, duplo-cego</p> <p>Seguimento: 24 semanas</p> <p>Financiamento: Público</p>	<p>País: Índia</p> <p>Situação clínica: Autismo (92,3% com irritabilidade)</p> <p>Tamanho da amostra: 39 (Masculino: 34)</p> <p>Idade: 12 anos ou menos, média de 5,0 ± 1,7 anos</p>	<p>Intervenção: Risperidona (solução de 1,0 mg/mL): 0,5 - 1,0 mg/dia, média de 1,0 mg</p> <p>Controle: Placebo</p>	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CARS - CGAS - Questionário estruturado (pais) - Resposta positiva: 20% de melhora nos escores (CARS ou CGAS) <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns - Peso corpóreo - Sinais vitais 	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CARS: Queda de 7,5 vs. 1,0 (p < 0,01) - CGAS: Queda de 11,1 vs. 2,5 (p < 0,05) - Questionário estruturado (pais): melhora significativa nos domínios de sensibilidade social, comunicação não-verbal, hiperatividade, agressividade e irritabilidade (p < 0,01). Ausência de significância nos domínios de interesses restritos, interação emocional e comunicação verbal. - Resposta positiva: <ul style="list-style-type: none"> CARS: 63% vs. 0% (p < 0,001) CGAS: 89% vs. 10% (p = 0,035) <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns: sedação, discinesia, salivação e aumento de apetite - Peso corpóreo: Ganho de 1,71 ± 1,3 vs. 2,81 ± 2,04 (não significante) - Sinais vitais: sem relato de alterações
--	--	--	--	---

continua

<p>Artigo principal: Miral et al, 2008 [38]</p> <p>Delineamento: ECR, duplo-cego</p> <p>Seguimento: 12 semanas</p> <p>Financiamento: Privado (Janssen-Cilag)</p>	<p>País: Turquia</p> <p>Situação clínica: Autismo</p> <p>Tamanho da amostra: 32 (Masculino: 24)</p> <p>Idade: 8–18 anos, média de 10,5 ± 2,8 anos</p>	<p>Intervenção: Risperidona (solução de 1,0 mg/mL): 0,01–0,08 mg/kg/dia, média de 2,6 mg</p> <p>Controle: Haloperidol: 0,01–0,08 mg/dia, média de 2,6 mg</p>	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RF-RLRS - ABC - CGI-I - Turgay DSM-IV PDD Rating Scale <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns - Peso corpóreo - Perfil bioquímico e cardiovascular 	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RF-RLRS RF-RLRS - Sensório-motor: não significante RF-RLRS - Social: não significante RF-RLRS - Afetividade: não significante RF-RLRS - Sensório: não significante RF-RLRS - Linguagem: não significante - ABC: Queda de 48,8 vs. 21,3 (p < 0,01) - CGI-I: não significante - Turgay DSM-IV PDD Rating Scale: Queda de 38 vs. 18 (p < 0,01) <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns: constipação, enurese noturna e infecção respiratória (trato superior). - Peso corpóreo: 4.3 ± 0.7 kg vs. H: 4.6 ± 0.1 kg (não significante) - Perfil bioquímico e cardiovascular: maior aumento de prolactina (um caso de ginecomastia).
--	---	--	---	---

Notas: ABC: Aberrant Behavior Checklist; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement Scale; CARS: Childhood Autism Rating Scale; CGAS: Children’s Global Assessment Scale; N-CBRF: Nisonger Child Behavior Rating Form; RF-RLRS: Ritvo–Freeman Real Life Rating Scale; SIB-Q: Self-injurious Behavior Questionnaire; VAS: Visual Analogue Scale; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Adotando uma dose diária de 2,0 mg, próxima da dose média diária de risperidona utilizada nos cinco ensaios clínicos descritos no Quadro 3 (média 1,6 mg), e os valores atualmente ressarcidos pelas apresentações disponíveis no SUS, pode-se estimar um gasto anual entre R\$ 18,25 e R\$ 21,90 com o tratamento contínuo de um paciente com TEA. Todavia, caso fosse adotada a inclusão de uma apresentação em solução, mais adequada ao esquema posológico do TEA, esse valor seria de R\$ 369,6 (Tabela 1). Uma alternativa para a transição de doses até o nível adequado de cada indivíduo, seria a disponibilização das apresentações de comprimidos de 0,25 mg e 0,5 mg. Contudo, em consulta à lista de preço da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), em sua versão de Janeiro de 2014, existe apenas a comercialização de comprimidos de 0,5 mg, de um único produtor (Risperdal®), o que pode dificultar sua aquisição em comparação à solução oral (com comercialização de seis produtores).

TABELA 1. GASTO ANUAL ESTIMADO PARA O TRATAMENTO DE UM INDIVÍDUO COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA COM RISPERIDONA

Apresentação	Valor unitário	Quantidade anual	Gasto anual
Comprimido de 1 mg*	R\$ 0,03	730	R\$ 21,90
Comprimido de 2 mg*	R\$ 0,05	365	R\$ 18,25
Frasco de 30 mL (1 mg/mL)**	R\$ 15,40	24	R\$ 369,60

Nota: *Portaria GM/MS no 1.554/2013; **Banco de Preços em Saúde (média ponderada das aquisições no último ano).

Ao extrapolar as estimativas de prevalência no Brasil de 27,2/10.000 habitantes (IC95%: 17,6 a 36,8) sobre a população brasileira entre 5 e 18 anos de idade (46.508.464 habitantes)¹, é atingido um total de 126.503 (IC95%: 81.855 a 171.151) indivíduos com autismo. Ainda, de acordo com o que foi observado no estudo de Paula (2011) [7],

¹ IBGE - Estimativas populacionais enviadas para o TCU, estratificadas por idade e sexo pelo, ano de 2012, MS/SGEP/Datasus

considerando apenas 1 de cada 4 indivíduos com TEA receba acompanhamento especializado, pode ser estimado um total de 31.626 (IC95%: 20.464 a 42.788) indivíduos com TEA em acompanhamento. Adotando estimativas arbitrárias de que 30 a 60% desses indivíduos venham a fazer uso da risperidona, a um gasto anual de R\$ 21,90, a incorporação da risperidona para uso nessa população com TEA pode gerar um impacto no orçamento de R\$ 207.781,21 (IC95%: 134.446,67 a 281.115,76) a R\$ 415.562,43 (IC95%: R\$ 268.893,34 a \$562.231,52).

Todavia, com o uso da solução oral, a um gasto anual de R\$ 369,60, o impacto no orçamento para o tratamento dessa mesma população pode ser de R\$ 3.506.664 a R\$ 7.013.328. Se considerado que todos indivíduos com TEA tenham acompanhamento e que 60% deles façam uso da risperidona em comprimido (a um gasto anual de R\$ 21,90), o impacto pode ser de R\$ 1.662.249,71 contra R\$ 28.053.305,28 no caso de uso unicamente da solução oral (a um gasto anual de R\$ 369,60).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências atualmente disponíveis, baseadas em comparações com placebo, permitem concluir sobre a existência de benefícios potenciais do uso da risperidona em indivíduos com TEA, sobretudo, no que diz respeito à melhora dos sintomas de irritabilidade, agressividade e hiperatividade. Há também indícios de benefícios sobre a estereotipia, todavia, com magnitude de efeito e precisão restritas. Demais domínios de interesse no TEA, como interação social, não obtiveram benefícios tão claros e consistentes nos estudos localizados. Contudo, a tradução para a prática clínica das melhoras percentuais nas escalas de sintomas avaliadas nos estudos clínicos pode ser complexa e não necessariamente tenha relevância clínica. Além disso, os dados permitem a observação do aumento de alguns riscos com o uso da risperidona, ressaltando-se o ganho de peso corpóreo e a hiperprolactinemia.

Neste sentido, quando considerados em conjunto, os resultados aqui apresentados sugerem que a risperidona seja eficaz, apesar de não comprovadamente superior aos outros antipsicóticos disponíveis no SUS, e associada a efeitos colaterais significativos, os quais

limitam seu uso em pacientes com incapacitação importante relacionada à irritabilidade e agressividade, onde os benefícios da risperidona podem superar seus riscos, desde que devidamente monitorizados. Esse cenário pode ser alcançado por meio da elaboração e implementação de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas que estabeleça os critérios necessários para um uso eficaz e seguro das variadas tecnologias indicadas no TEA. Devido ao tempo de seguimento limitado dos estudos e potencial aumento de risco de efeitos adversos com o uso prolongado, torna-se prudente generalizar seus resultados apenas para o uso não prolongado.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, os membros da CONITEC, em sua 24ª reunião, realizada nos dias 09/04 e 10/04/2014, recomendaram a ampliação de uso da risperidona para o tratamento do transtorno do espectro do autismo, de acordo com critérios a serem estabelecidos em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico.

8. REFERÊNCIAS

1. Nikolov R, Jonker J, Scahill L. Autismo : tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros Autistic disorder : current psychopharmacological treatments and areas of interest for future developments. 28:39–46.
2. Laura Weissman CB. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Overview of management. Uptodate [Internet]. 2013. Available from: <http://www.uptodate.com>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Linha de cuidado para a atenção às pessoas com Transtornos do Espectro do Autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 1–160.
4. OMS. Classificação de Doenças Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 10 (CID-10) [Internet]. Datasus; 2008. Available from: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>
5. Klin A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. Rev. Bras. Psiquiatr. 2006;28:s3–s11.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 1–74.
7. Paula CS, Ribeiro SH, Fombonne E MM. Brief report: prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: a pilot study. J. Autism Dev. Disord. 2011;41:1738–42.
8. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. Pediatr. Res. 2009;65:591–8.
9. Siegel M, Beaulieu AA. Psychotropic medications in children with autism spectrum disorders: a systematic review and synthesis for evidence-based practice. J. Autism Dev. Disord. 2012;42:1592–605.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia (Portaria GM/MS 364 de 09/04/2013). Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
11. Janssen-Cilag. Risperdal®: Bula do medicamento [Internet]. 2012. Available from: <http://www.janssen.com.br>

12. Aloísio Martins Viana Neto, Maria Augusta Drago Ferreira, Sandra Maria Franco Belém de Figueiredo, Fabia Maria Barroso da Silva, Ana Cristina Silva Soares APSG. Aspectos epidemiológicos da intoxicação por medicamentos em crianças e adolescentes atendidos no centro de assistência toxicológica do estado do ceará. *Rev. Baiana Saúde Pública*. 2009;33:388–401.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p. 1–80.
14. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med. Res. Methodol*. 2007;7:10.
15. Almandil NB, Liu Y, Murray ML, Besag FMC, Aitchison KJ, Wong ICK. Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Drugs*. Wong, I.C.K., Centre for Paediatric Pharmacy Research, University College London, School of Pharmacy, London WC1N 1AX, United Kingdom; 2013;15:139–50.
16. Shekelle P, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Mojica WA, Carter J, Rolón C, Hilton L, Zhou A, Chen S, Glassman P NS. Efficacy and Comparative Effectiveness of Off-Label Use of Atypical Antipsychotics. Rockville; 2007.
17. Barnard L, Young AH, Pearson J, Geddes J, O'Brien G. A systematic review of the use of atypical antipsychotics in autism. *J. Psychopharmacol*. 2002;16:93–101.
18. Broadstock M, Doughty C, Eggleston M. Systematic review of the effectiveness of pharmacological treatments for adolescents and adults with autism spectrum disorder. *Autism*. 2007;11:335–48.
19. Broadstock M, Doughty C. The effectiveness of pharmacological therapies for young people and adults with Autism Spectrum Disorder (ASD): A critical appraisal of the literature. *NZHTA Rep*. 2003.
20. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2012;32:309–16.
21. Correll CU, Kane JM. One-year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics: a systematic review. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol*. 2007;17:647–56.

22. Dinca O, Paul M, Spencer NJ. Systematic review of randomized controlled trials of atypical antipsychotics and selective serotonin reuptake inhibitors for behavioural problems associated with pervasive developmental disorders. *J. Psychopharmacol.* 2005;19:521–32.
23. Dove D, Warren Z, McPheeters ML, Taylor JL, Sathe NA, Veenstra-VanderWeele J. Medications for adolescents and young adults with autism spectrum disorders: a systematic review. *Pediatrics.* 2012;130:717–26.
24. Fedorowicz VJ, Fombonne E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J. Psychopharmacol.* 2005;19:533–50.
25. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur. Psychiatry.* 2011;26:144–58.
26. Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2007;16:104–20.
27. Mahajan R, Bernal MP, Panzer R, Whitaker A, Roberts W, Handen B, et al. Clinical practice pathways for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2012;130 Suppl:S125–38.
28. McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, Bruzek JL, Krishnaswami S, Jerome RN, et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2011;127:e1312–21.
29. Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane database Syst. Rev.* 2007;CD005040.
30. Parikh MS, Kolevzon A, Hollander E. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2008;18:157–78.
31. Seida JC, Schouten JR, Boylan K, Newton AS, Mousavi SS, Beath A, et al. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics.* 2012;129:e771–84.
32. Sharma A, Shaw SR. Efficacy of risperidone in managing maladaptive behaviors for children with autistic spectrum disorder: a meta-analysis. *J. Pediatr. Health Care.* 26:291–9.

33. Warren Z, Veenstra-VanderWeele J, Stone W, Bruzek JL, Nahmias AS, Foss-Feig JH, Jerome RN, Krishnaswami S, Sathe NA, Glasser AM, Surawicz T MM. Therapies for Children With Autism Spectrum Disorders. Rockville; 2011.
34. Zuddas A, Zanni R, Usala T. Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: a review of the randomized controlled studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011;21:600–20.
35. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:314–21.
36. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998;55:633–41.
37. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics.* 2004;114:e634–41.
38. Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN, Baykara B, Baykara A, Dirik E. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD : a randomized, controlled, double-blind trial. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2008;17:1–8.
39. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J. Child Neurol.* 2006;21:450–5.
40. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. Psychometric characteristics of the aberrant behavior checklist. *Am. J. Ment. Defic.* 1985;89:492–502.
41. Freeman BJ, Ritvo ER, Yokota A, Ritvo A. A scale for rating symptoms of patients with the syndrome of autism in real life settings. *J. Am. Acad. Child Psychiatry.* 1986;25:130–6.
42. Forkmann T, Scherer A, Boecker M, Pawelzik M, Jostes R, Gauggel S. The Clinical Global Impression Scale and the influence of patient or staff perspective on outcome. *BMC Psychiatry.* 2011;11:83.
43. Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J. Autism Dev. Disord.* 2004;34:703–8.
44. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch. Gen. Psychiatry.* 1983;40:1228–31.

45. Tassé MJ, Aman MG, Hammer D, Rojahn J. The Nisonger Child Behavior Rating Form: age and gender effects and norms. *Res. Dev. Disabil.* 17:59–75.
46. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1989;46:1006–11.
47. Schroeder SR, Rojahn J, Reese RM. Brief report: reliability and validity of instruments for assessing psychotropic medication effects on self-injurious behavior in mental retardation. *J. Autism Dev. Disord.* 1997;27:89–102.
48. Turgay A. Turgay PDDs scale. West Bloomfield (Michigan): Integrative Therapy Institute; 1993.
49. Roke Y, Buitelaar JK, Boot AM, Tenback D, van Harten PN. Risk of hyperprolactinemia and sexual side effects in males 10-20 years old diagnosed with autism spectrum disorders or disruptive behavior disorder and treated with risperidone. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2012;22:432–9.
50. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* Picchioni, M., St Andrew's Academic Centre, Department of Forensic and Neurodevelopmental Science, King's College London, Northampton NN1 5BW, United Kingdom; 2012;15:1351–71.
51. Toren P, Laor N, Weizman A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J. Clin. Psychiatry.* 1998;59:644–56.
52. CADTH. Antipsychotics for Pediatric Patients: A Review of the Clinical Efficacy, Safety, and Guidelines. CADTH; 2012.
53. Matson JL, Dixon DR, Matson ML. Assessing and treating aggression in children and adolescents with developmental disabilities: a 20-year overview. *Educ. Psychol.* 2005;25:151–81.
54. Elbe D, Lalani Z. Review of the pharmacotherapy of irritability of autism. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2012;21:130–46.