

Risperidona no comportamento
agressivo em adultos com transtornos
do espectro do autismo (TEA)

Nº 201
Janeiro/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 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

<http://conitec.gov.br>



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 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 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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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.	RESUMO EXECUTIVO	4
2.	APRESENTAÇÃO.....	6
3.	A DOENÇA.....	7
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	7
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	8
4.	A TECNOLOGIA	10
5.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	11
6.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	25
7.	IMPLEMENTAÇÃO	35
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
9.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	35
10.	DECISÃO	36
11.	REFERÊNCIAS.....	37



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: risperidona.

Indicação: comportamento agressivo em adultos com transtornos do espectro do autismo.

Demandante: 1ª Vara Federal de Porto Alegre, Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS.

Contexto: Em setembro de 2014, após discussões e recomendações da 26ª Reunião da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), realizada no dia 9 de junho de 2014, sobre as evidências de eficácia, segurança e aspectos econômicos do uso da risperidona no tratamento de em crianças e adolescentes com transtornos do espectro do autismo (TEA), decidiu-se ampliar o uso da risperidona para o controle da agressividade. Ao se delinear o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de comportamento agressivo na pessoa com transtornos do espectro do autismo (TEA), observou-se a necessidade de garantir também o acesso de pacientes adultos com TEA ao referido tratamento.

Evidências científicas: De maneira geral, as evidências disponíveis demonstram eficácia da risperidona nos domínios relacionados agressividade. Quanto aos demais sintomas estudados, como interesses restritos, interação emocional e comunicação verbal, os estudos convergiram em não demonstrar significância estatística, o que corrobora a não indicação deste medicamento para o tratamento de sintomas nucleares do TEA. A escassez de evidências diretas torna baixa a qualidade das evidências para seu uso em adultos, sendo importante a construção e implementação de um PCDT que selecione os indivíduos com balanço favorável de riscos e benefícios.

Impacto orçamentário: A ampliação de cobertura da risperidona para adultos com TEA pode gerar um impacto orçamentário anual próximo de R\$ 4 milhões, com uma probabilidade acima de 90% de estar abaixo do menor nível impacto orçamentário ao longo de 3 anos de incorporação.

Discussão: Apesar da baixa qualidade das evidências, há grande probabilidade de uma relação causal entre a melhora do comportamento agressivo e o uso da risperidona em adultos com TEA, a partir da plausibilidade biológica e consistência com os resultados em crianças e adolescentes. Da mesma forma, os dados econômicos apresentam a referida ampliação de uso da risperidona como uma incorporação de não elevado impacto orçamentário.

Recomendação da Conitec: Após discussão sobre os riscos e benefícios, houve consenso sobre uma recomendação favorável à ampliação de uso.



Decisão: Incorporar o uso da risperidona no tratamento do comportamento agressivo em adultos com transtorno do espectro do autismo (TEA), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 2, de 18 de janeiro de 2016, publicada no Diário Oficial da União nº 11 de 18 de janeiro de 2016, pág. 657.



2. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

DEMANDANTE:

Em setembro de 2014, após discussões e recomendações da 26ª Reunião da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), realizada no dia 9 de junho de 2014, sobre as evidências de eficácia, segurança e aspectos econômicos do uso da risperidona no tratamento de pessoas com transtornos do espectro do autismo (TEA), o Ministério da Saúde decidiu ampliar o uso da risperidona para o controle da agressividade nestes pacientes, de acordo com critérios a serem estabelecidos em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específicos no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Naquele contexto, a análise foi priorizada em crianças e adolescentes de acordo com a proposta do demandante. Após essa decisão, foram unidos esforços na elaboração de um PCDT com um escopo que abordasse adequadamente o referido tema.

Ao se delinear o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de comportamento agressivo na pessoa com transtornos do espectro do autismo (TEA), observou-se a necessidade de garantir também o acesso de pacientes adultos com TEA ao referido tratamento. A análise das evidências e dos impactos econômicos dessa ampliação de cobertura é o objeto deste relatório.



3. A DOENÇA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O autismo, transtorno neuropsiquiátrico crônico que se desenvolve na primeira infância, faz parte de um grupo de condições definidas como transtornos invasivos do desenvolvimento, agora referidas como transtornos do espectro do autismo (TEA) [1,2]. Dessa forma, os TEA abrangem, de forma única, condições que anteriormente eram distintas, como o autismo e a síndrome de Asperger. Sendo definidos por categorias descritivas e não etiológicas, são também compreendidos como transtornos mentais, relacionando-se com condições clínicas intrínsecas ao sujeito em sofrimento e associadas a algum prejuízo funcional [3]. As características comuns dos TEA incluem um comprometimento global em várias áreas do funcionamento, em particular na interação social e na comunicação, com a presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos [4]. Tais déficits, geralmente, são evidentes no terceiro ano de vida e mais comuns no gênero masculino (4:1) [4,5].

Em inquérito telefônico com 95.677 famílias, realizado entre os anos de 2011 e 2012 nos Estados Unidos, a frequência do relato da presença de TEA foi de 3,23% em meninos e 0,7% em meninas até 17 anos de idade [6]. Apesar da escassez de dados nacionais, um inquérito epidemiológico na cidade de Atibaia/SP, com 1.470 participantes entre 7-12 anos de idade, estimou uma prevalência próxima de 0,3% (Intervalo de Confiança - IC95%: 0,2 a 0,4%) [7]. A prevalência do TEA em adultos apresenta padrões semelhantes ao de crianças e adolescentes, com estimativas aproximadas em 1,1% (IC95%: 0,3% a 2,0) [8]. Paralelamente a estas características comuns do TEA, outras manifestações aparecem com frequência em pessoas com TEA e podem apresentar impactos negativos sobre sua saúde e convívio, assim como na eficácia da educação e intervenções terapêuticas [3]. Como exemplo, a irritabilidade, apesar de ser uma manifestação inespecífica do TEA, pode se apresentar de forma patológica convergindo em reações hostis e agressivas, mesmo a estímulos comuns [3,9].

Quanto às consequências e impactos da irritabilidade nesses indivíduos, um estudo mostra que 50% das crianças (até 7 anos) com diagnóstico de autismo infantil pelo CID -10 apresentam episódios de autoagressão, sendo que aproximadamente 15% apresentam episódios intensos levando à hospitalizações e piores prognósticos [10]. Outros estudos mostram taxas variáveis, (por exemplo, agressão de 24,4% a 61% e autoagressão de 16% a 11%). Apesar desse comportamento apresentar uma tendência de melhora na idade adulta, sua incidência persiste em alguns casos, sobretudo em adultos jovens, apresentando incidências comumente variáveis entre 9% e 31% [11,12].



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) [13]. Com base nesses pilares e na organização da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS), o Ministério da Saúde tem construído documentos 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” [13], 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 são materiais que auxiliam gestores e profissionais da RAPS a ampliar o acesso e qualificar a atenção às pessoas com TEA e suas famílias e devem ser utilizados como base para o atendimento integral dessa população [3,13].

3.2. Tratamento recomendado

Até o presente, não há medicamentos com benefícios que justifiquem sua indicação para o tratamento dos sintomas nucleares do TEA, como os déficits sociais e de comunicação [3,14–16]. Assim, as intervenções psicofarmacológicas tem benefício unicamente no tratamento de sintomas não nucleares que acabam interferindo na aprendizagem, socialização, saúde e qualidade de vida [3,16]. Nesse contexto, os antipsicóticos demonstram um benefício no tratamento de condutas agressivas ou autolesivas de pessoas com TEA, quando há baixa resposta ou adesão às intervenções não medicamentosas (muitas vezes devido à própria gravidade do comportamento) [14–18]. Nesses casos, é importante destacar que o uso de psicofármacos combinados com o tratamento não medicamentoso se apresenta como uma estratégia superior ao tratamento medicamentoso de forma isolada [19,20]. Assim, o uso de antipsicóticos deve ser considerado um complemento às intervenções comportamentais e educativas nas pessoas com TEA e não a única ou principal estratégia de cuidado [3,14–16]. Outras opções, como o uso de anticonvulsivantes, não demonstram um papel claro nestes quadros clínicos e, portanto, não são recomendados neste Protocolo [14,15]. Adicionalmente, o balanço de riscos e benefícios do tratamento farmacológico deve ser considerado e discutido com indivíduo, pais ou responsáveis, para que se possa tomar de forma conjunta uma decisão sobre a melhor estratégia terapêutica [17].



Apesar de antipsicóticos como o haloperidol (também denominados típicos ou de primeira geração), terem sido utilizados no tratamento de problemas de comportamento em pessoas com TEA [21], o balanço entre riscos e benefícios desse uso se torna pouco favorável em virtude do perfil de incidência de efeitos extrapiramidais (incluindo distúrbios de movimento irreversíveis), sobretudo, ao considerar o risco potencialmente maior de síndrome extrapiramidal em pacientes jovens pela maior quantidade de receptores estriatais de dopamina D2 [2,14–16,22,23]. Outros antipsicóticos (também chamados de atípicos), possuem menor propensão aos efeitos extrapiramidais a curto e longo prazo [24,25]. Nessa classe, a risperidona é opção com maior volume de evidências, experiência de uso no tratamento da agressividade em pessoas com TEA [2,16,23,26]. O aripiprazol, um agente mais novo que a risperidona, também apresenta evidências de eficácia e indicação no TEA aprovada em bula por outras agência [2,16]. Entretanto, evidências comparativas, como o ensaio clínico randomizado com 59 pacientes com TEA [27], que comparou diretamente a risperidona e o aripiprazol no tratamento de problemas de comportamento (ex: agressão e autoagressão) não demonstrou diferenças significativas, tanto de efetividade, quanto de segurança. Outros antipsicóticos, como a olanzapina, não possuem essa indicação aprovada em bula e ainda precisam de mais estudos que suportem um balanço favorável de riscos e benefícios em pessoas com TEA [2,14–17,23].

Assim, neste relatório, foram levantadas e avaliadas as evidências de eficácia e segurança sobre o uso da risperidona no tratamento de condutas agressivas e autolesivas em pessoas com TEA.



4. A TECNOLOGIA

Risperidona

A risperidona age como antagonista dos receptores da dopamina e serotonina, neurotransmissores associados a diversas funções no cérebro, incluindo a regulação da ansiedade e comportamentos agressivos. Esse antagonismo serotoninérgico e dopaminérgico central reduz a possibilidade de desenvolver efeitos extrapiramidais [26].

Em bula aprovada pela Anvisa, a risperidona possui indicação para o tratamento de irritabilidade associada ao TEA, em crianças e adolescentes, incluindo sintomas de agressão a outros, autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor [26]

Disponível no SUS nas apresentações de comprimidos de 1, 2 e 3 mg, a prescrição de risperidona deve ser feita por profissionais médicos com experiência no uso de antipsicóticos. A dose da risperidona deve ser individualizada de acordo com as necessidades e a resposta do paciente. Os pacientes que apresentarem sonolência podem se beneficiar de uma mudança na administração de uma vez ao dia para duas vezes ao dia ou uma vez ao dia ao deitar-se. Uma vez que uma resposta clínica tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo de eficácia e segurança [9].

Em adultos, as doses diárias com boa resposta clínica variam, de forma semelhante aos pacientes pediátricos, e devem ser feitas usando o princípio de introdução gradual e lenta a com doses baixas atingindo-se a menor dose terapêutica [15]. Doses em torno de 3 mg/dia apresentaram resultados clínicos nesses pacientes (variando de 1 a 6 mg). O tratamento deve ser iniciado com a dose de 1 mg/dia (preferencialmente à noite), podendo ser aumentada em 1 mg a cada 3 ou 4 dias a depender da resposta clínica e tolerância (dose máxima de 10 mg/dia) [28].



5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Estratégia de busca

Para a busca de evidências, foram priorizadas 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 das evidências (PICO).

População	Pessoas com transtorno do espectro do autismo (TEA)
Intervenção	Risperidona
Comparação	Sem restrição
Desfechos	<ul style="list-style-type: none">• Reduz a incidência de episódios de agressão/auto-agressão?• Melhora os sinais/sintomas de comportamento agressivo (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 (ATS) do Ministério da Saúde [29]. 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.

Com o uso das estratégias de buscas descritas no Quadro 2, até a data de 27/07/2015, foram identificadas 104 referências. Após o processo de seleção, norteado pela pergunta estruturada (Quadro 1) e pelos critérios de qualidade descritor no instrumento AMSTAR [30], a busca por evidências alcançou um total de 24 Revisões Sistemáticas. O processo de seleção dessas revisões é descrito em melhores detalhes na Figura 1.



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>*DARE, NHS EED, HTA</i>

Nota: Todas as buscas atualizadas até a data de 27/07/2015, exceto na base EMBASE, onde a busca foi realizada na data de 16/12/2013.

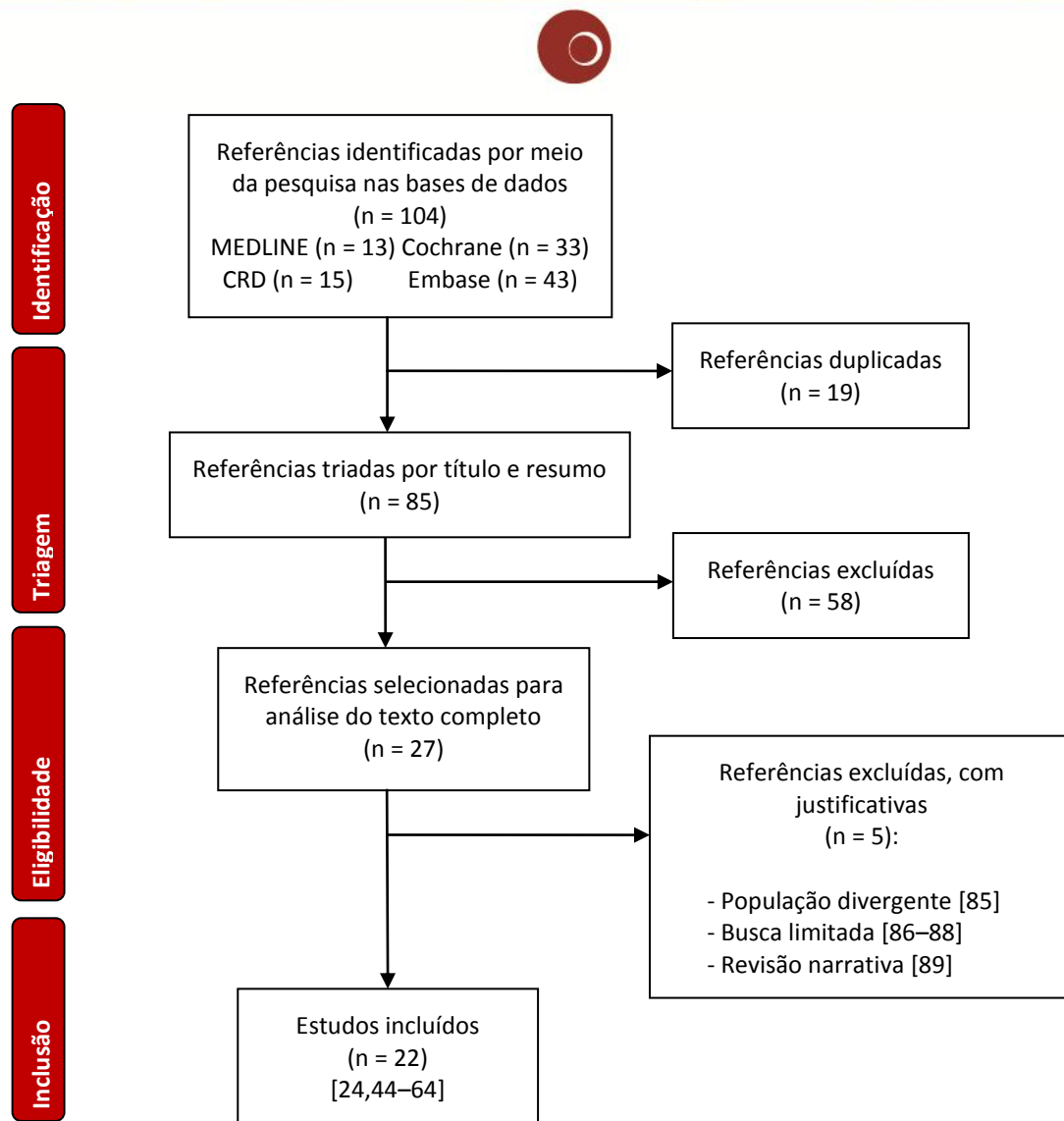


FIGURA 1. Fluxograma do processo de seleção das revisões sistemáticas

Uma busca adicional por novos ECR, publicados a partir da data de Janeiro de 2012 (data da busca da revisão mais completa), foi realizada no MEDLINE (via Pubmed) com os seguintes termos (Quadro 3), onde foram identificados 13 referências [27,31–42] de ensaios clínicos não consideradas nas revisões anteriores.

QUADRO 3. Estratégias de busca complementar por ensaios clínicos

Base	Estratégia	Resultados	Incluídos
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1: ("risperidone"[Mesh] OR "risperidone"[TIAB]) AND ("Child Development Disorders, Pervasive"[Mesh] OR "autism"[TIAB]) AND Therapy/Narrow[filter])</p> <p>*Limits: Publication date from 2012/01/01</p>	20	13



Avaliação das evidências

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.

As evidências incluídas foram avaliadas quanto à sua qualidade por meio do método proposto pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE [43], e se encontram descritas a seguir.

Resumo das Evidências

Das 22 referências selecionadas [24,44–64], um total de 17 revisões teve seu foco de estudo na eficácia do uso da risperidona em indivíduos com TEA [24,45–48,51,52,55–63]. A busca complementar também trouxe 13 novos ensaios clínicos elegíveis ainda não considerados nas revisões sistemáticas. Entretanto, dos 13 estudos, 9 compararam o uso da risperidona em monoterapia contra sua combinação com outros agentes: risperidona associada à amantadina [33], risperidona associada à buspirona[37], risperidona associada ao celecoxibe[42], risperidona associada à galantamina[40], risperidona associada à *Ginkgo biloba*[35], risperidona associada à memantina[41], risperidona associada à N-acetilcisteína [32,36], risperidona associada à pioglitazona[38] e risperidona associada ao riluzol[39]. Esses estudos representam uma busca recente por opções que possam aumentar o efeito da risperidona. Todavia, ainda são estudos recentes, com amostras pequenas e uma ampla variação de intervenções. Assim, apesar desses estudos confirmarem a risperidona como um tratamento padrão da agressividade no TEA, ainda não é possível avaliar a consistência do uso associado para adoção na prática clínica. Dessa forma, tais estudos não foram considerados neste Protocolo, sendo necessário uma reavaliação futura dessas e novas evidências que justifiquem essas intervenções no TEA. Por fim, a partir das revisões e da busca



complementar, foi incluído um total de 8 ECR duplo-cegos que avaliaram a risperidona como uma de suas intervenções no TEA, os quais são detalhados no **Quadro 4**.

Destes, o estudo multicêntrico de maior destaque, McCracken (2002)[65], 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 [28], tendo os demais avaliado seu uso em crianças e adolescentes [65–68]. A maioria dos estudos comparou a risperidona com um grupo placebo, apenas dois estudos compararam diretamente a risperidona com outras opções. Nesse caso, um estudo avaliou a risperidona comparada ao haloperidol [67] e outro comparou com o aripiprazol [27]. 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, tanto crianças e adolescentes, quanto em adultos, a risperidona foi estudada por um seguimento que variou de 8 a 24 semanas nos ECR e a taxa de descontinuação foi baixa.

Como pode ser observado no **Quadro 4**, há uma falta de padronização quanto à mensuração dos desfechos, o que dificulta a comparação dos resultados e, sobretudo, a construção de metanálises. Os estudos avaliaram os desfechos por meio de escalas de sintomas e resposta terapêutica. Destas, as mais utilizadas foram a *Aberrant Behavior Checklist (ABC)*[69] e a *Ritvo–Freeman Real Life Rating Scale (RF-RLRS)* [70]. 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)* [71], 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)* [72], *Children’s Global Assessment Scale (CGAS)* [73], *Nisonger Child Behavior Rating Form (N-CBRF)* [74], *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)* [75], *Self-injurious Behavior Questionnaire (SIB-Q)* [76], *Turgay DSM-IV PDD Rating Scale* [77] e, por fim, escala visuais (*Visual Analogue Scale - VAS*). Dentre os desfechos, não foi feito uso de avaliações de impactos na qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes.



QUADRO 4. RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS PRIMÁRIOS

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
Artigo principal: McDougle <i>et al</i> , 1998 [28] Delineamento: ECR, duplo-cego Seguimento: 12 semanas Financiamento: Público	País: Estados Unidos Situação clínica: Autismo ou transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação (55% com autismo) Tamanho da amostra: 31 (Masculino: 22) Idade: 18 anos ou mais, média de 28,1 ± 7,3 anos	Intervenção: Risperidona: 1,0 - 10 mg/dia, média de 2,9 ± 1.3 mg/dia Controle: Placebo	Eficácia: - Y-BOCS (comportamento repetitivo) - SIB-Q (agressividade) - RF-RLRS - VAS (sintomas mais problemáticos) - CGI-Improvement: CGI-I ≤ 2 (melhora boa ou muito boa) Segurança: - Efeitos adversos comuns - Peso corpóreo - Sinais vitais	Eficácia: - 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 RF-RLRS - Sensorio-motor: Queda de 0,41 vs. 0,07 (p<0,02) RF-RLRS - Social: não significante RF-RLRS - Afetividade: Queda de 0,67 vs. aumento de 0,04 (p<0,001) RF-RLRS - Sensorio: não significante RF-RLRS - Linguagem: não significante - VAS (sintomas mais problemáticos): 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) Segurança: - Efeitos adversos comuns: sedação, enurese, constipação, salivação e marcha anormal. - Peso corpóreo: ganho significativo (valores não relatados) - Sinais vitais: sem relato de alterações

CONTINUA



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
Artigo principal: McCracken <i>et al</i> , 2002 [65] Delineamento: ECR, duplo-cego, multicêntrico Seguimento: 8 semanas Financiamento: Público	País: Estados Unidos Situação clínica: Autismo com ataque de raiva, agressividade ou comportamento autolesivo Tamanho da amostra: 101 (Masculino: 82) Idade: 5–17 anos, média de 8,86 ± 2,7 anos	Intervenção: Risperidona: 0,5–3,5 mg/dia, média de 1,8 mg Controle: Placebo	Eficácia: - ABC - CGI-Improvement - Resposta positiva: Melhora de 25% no escore de irritabilidade e CGI-I ≤ 2 (melhora boa ou muito boa). Segurança: - Efeitos adversos comuns - Peso corpóreo - Perfil bioquímico e cardiovascular	Eficácia: - ABC 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 CGI-I ≤ 2: 75,5% vs 11,5% (P < 0,001). - Resposta positiva: 69% vs. 12% (p < 0,001). Segurança: - 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



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: Shea <i>et al</i>, 2004 [66]</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: TEA 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 significativa N-CBRF - Autolesão/estereotipia: não significativa -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 <i>et al</i>,</p>	<p>País: Índia</p>	<p>Intervenção: Risperidona (solução de</p>	<p>Eficácia: - CARS</p>	<p>Eficácia: - CARS: Queda de 7,5 vs. 1,0 (p < 0,01)</p>



<p>2006 [68]</p> <p>Delineamento: ECR, duplo-cego</p> <p>Seguimento: 24 semanas</p> <p>Financiamento: Público</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>1,0 mg/mL): 0,5 - 1,0 mg/dia, média de 1,0 mg</p> <p>Controle: Placebo</p>	<p>- CGAS</p> <p>- Questionário estruturado (pais)</p> <p>- Resposta positiva: 20% de melhora nos escores (CARS ou CGAS)</p> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns - Peso corpóreo - Sinais vitais 	<p>- CGAS: Queda de 11,1 vs. 2,5 (p < 0,05)</p> <p>- 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.</p> <p>- Resposta positiva: CARS: 63% vs. 0% (p < 0,001) CGAS: 89% vs. 10% (p = 0,035)</p> <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
<p>Artigo principal: Miral <i>et al</i>, 2008 [67]</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 <ul style="list-style-type: none"> RF-RLRS - Sensorio-motor: não significante RF-RLRS - Social: não significante RF-RLRS - Afetividade: não significante RF-RLRS - Sensorio: 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. 4.6 ± 0.1 kg (não significante) - Perfil bioquímico e cardiovascular: maior aumento de prolactina (um caso de ginecomastia).

CONTINUA



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: Scahill <i>et al</i>, 2012 [31] e Aman <i>et al</i>; 2009 [78]</p> <p>Delineamento: ECR, duplo-cego, multicêntrico</p> <p>Seguimento: 24 semanas</p> <p>Financiamento: Público</p>	<p>País: Estados Unidos</p> <p>Situação clínica: TEA e problemas graves de comportamento (65,3% com autismo)</p> <p>Tamanho da amostra: 124 (Masculino: 105)</p> <p>Idade: 4–14 anos, média de 7,4 ± 2,4 anos</p>	<p>Intervenção: Risperidona: 0,5 – 3,5 mg/dia, média de 1,98 mg/dia + Programa de treinamento de pais (TP): 11 sessões principais, uma visita domiciliar e até três sessões opcionais durante as primeiras 16 semanas do estudo</p> <p>Controle: Risperidona: 0,5 – 3,5 mg/dia, média de 2,26 mg/dia</p> <p>*12 pacientes (9,7%) não atingiram uma resposta adequada e receberam aripiprazol.</p>	<p>Eficácia: - HSQ - ABC - Vineland</p> <p>Segurança: - Efeitos adversos comuns - Peso corpóreo</p>	<p>Eficácia: - HSQ: melhora de 71% vs 60% (p = 0,006) - ABC ABC - Irritabilidade: Queda de 18,37 vs. 15,16 (p < 0,01). ABC - Hiperatividade: Queda de 19,97 vs. 15,3 (p < 0,05) ABC - Fala inapropriada: Queda de 3,19 vs. 3,07 (não significativa) ABC - Retiro social: Queda de 10,9 vs. 10,7 (não significativa) ABC - Comportamento estereotipado: Queda de 4,39 vs. 4,3 (p < 0,05)</p> <p>- Vineland (equivalente-idade): Habilidades cotidianas: Diferença média de 0,12 ± 1,92 (Não significativo) Socialização: melhora, diferença média de 0,51 ± 0,24 (p < 0,05) Comunicação: melhora, diferença média de 0,34 ± 0,17 (p < 0,05) Índice de não-adesão: Diferença média de 3,76 ± 1,71 (p < 0,05)</p> <p>Segurança: - Efeitos adversos comuns: Rinite (80%); tosse (76%); aumento de apetite (75%); fadiga (75%); aumento de peso (75%); sonolência (56%); vômitos (43%); salivação (42%) e enurese (39%). - Peso corpóreo: mudança do percentil 67,55 ± 27,36 para 80,98 ± 21,87</p>

CONTINUA



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
Artigo principal: Kent et al, 2013 [34] Delineamento: ECR, duplo-cego Seguimento: 6 semanas Financiamento: Privado (Johnson & Johnson)	País: Estados Unidos Situação clínica: Autismo Tamanho da amostra: 96 (Masculino: 84) Idade: 4–18 anos, média de 9,0 ± 3,1 anos	Intervenção: Risperidona (solução de 0,1 mg/mL ou de 1,0 mg/mL): - Baixa dose: 0,125 - 0,175 mg/dia - Alta dose: 1,25- 1,75 mg/dia Controle: Placebo	Eficácia: - ABC-I - CGI-S - Y-BOCS (compulsão) - Resposta positiva: Melhora de 25% no escore de irritabilidade e (ABC-I) e CGI-I ≤ 2 (melhora boa ou muito boa). Segurança: - Efeitos adversos comuns - Perfil bioquímico - Peso corpóreo - Sinais vitais	Eficácia: - ABC-Irritabilidade*: Queda de 12,4 vs. 3.5 (p < 0,001). *Grupo de alta dose comparado ao placebo (baixa dose não demonstrou significância estatística). Houve melhora nos domínios de hiperatividade e comportamento estereotipado, mas não nos domínios de fala inapropriada ou retiro social (valores não relatados). - CGI-S*: Queda de 1,0 vs. 0,3 (p < 0,001). *Valores do grupo de alta dose comparado ao placebo, o grupo de baixa dose não demonstrou significância estatística. - Y-BOCS (compulsão): melhora estatisticamente significativa (valores não relatados). - Resposta positiva*: ABC-I: 83 % vs. 41 % (p = 0,004) CGI-I: 63% vs. 15% (p < 0,001) *Valores do grupo de alta dose comparado ao placebo, o grupo de baixa dose não demonstrou significância estatística. Segurança*: - Efeitos adversos comuns: Aumento de apetite (35%), sedação (15%), ganho de peso corpóreo (13%) e sonolência (11%). - Perfil bioquímico: Prolactina: Aumento de 20,23 ng/mL vs. 1,27 ng/mL (1 caso de oligomenorreia); Insulina: Aumento de 2,36 µU/mL vs. queda de 0,04 µU/mL e Triglicerídeos: Aumento de 12,4 mg/dL vs. queda de 2,0 mg/dL - Peso corpóreo: Aumento 2,4 ± 2,07 kg vs. 0,7 ± 1.19 kg; IMC: Aumento de 1,1 ± 1,35 kg/m ² vs. 0,1 ± 0.67 kg/ m ² - Sinais vitais: sem mudanças clinicamente relevantes. *Valores relembram a comparação entre o grupo de alta dose ao placebo.

CONTINUA



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: Ghanizadeh et al, 2014 [27]</p> <p>Delineamento: ECR, duplo-cego</p> <p>Seguimento: 8 semanas</p> <p>Financiamento: Público</p>	<p>País: Irã</p> <p>Situação clínica: TEA (64.5 % com autismo)</p> <p>Tamanho da amostra: 59 (Masculino: 48)</p> <p>Idade: 4–18 anos, média de 9,6 ± 4,6 anos</p>	<p>Intervenção: Risperidona: 0,25–3,0 mg/dia, média de 1,12 mg</p> <p>Controle: Aripiprazol: 1,25 –15 mg/dia, média de 5,5 mg</p>	<p>Eficácia: - ABC - CGI-I</p> <p>Segurança: - Efeitos adversos comuns - Peso corpóreo - Sinais vitais</p>	<p>Eficácia: - ABC*</p> <p>ABC - Irritabilidade: Queda de 9 vs. 11,6 (não significante). ABC - Hiperatividade: Queda de 16,9 vs. 16 (não significante) ABC - Fala inapropriada: Queda de 3,2 vs. 3,7 (não significante) ABC - Retiro social: Queda de 9,2 vs. 10,2 (não significante) ABC - Comportamento estereotipado: Queda de 5,8 vs. 5,4 (não significante)</p> <p>*Ambos os tratamentos (risperidona e aripiprazol) se associaram significativamente com quedas em todas subescalas.</p> <p>- CGI-I: valores não relatados, melhora sem diferenças significativas entre os tratamentos.</p> <p>Segurança: - Efeitos adversos comuns: aumento de apetite (40% vs. 34,5%), salivação (40% vs. 31%) e sonolência (16,7% vs. 20,7%), sem diferenças significativas entre os tratamentos. - Peso corpóreo: valores não relatados, sem diferenças significativas entre os tratamentos. - Sinais vitais: valores não relatados, sem diferenças significativas entre os tratamentos.</p>

Nota: ABC: Aberrant Behavior Checklist; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement Scale; CARS: Childhood Autism Rating Scale; CGAS: Children’s Global Assessment Scale; HSQ: Home Situations Questionnaire; N-CBRF: Nisonger Child Behavior Rating Form; RF-RLRS: Ritvo–Freeman Real Life Rating Scale; SIB-Q: Self-injurious Behavior Questionnaire; TEA: Transtornos do espectro do autismo; VAS: Visual Analogue Scale; Vineland: Vineland Adaptive Behavior Scales; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.



Segurança

Das 22 referências selecionadas, um total de 5 revisões teve seu foco nos eventos adversos associados ao uso da risperidona [44,49,50,53,54].

Em relação ao ganho de peso, uma das revisões sistemáticas incluídas [54] comparou os efeitos dos variados agentes antipsicóticos. Seus resultados de metanálise demonstraram um perfil de maior risco da risperidona, ganho médio de 1,76 kg (IC95%: 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[44,53]. 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 triglicérides com a olanzapina e quetiapina [49].

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 [49,54]. Tal aumento pode resultar em distúrbios como alterações menstruais, disfunção sexual e galactorreia [53,79].

Uma revisão sistemática, abordou especificamente a associação da risperidona com a incidência de discinesia tardia (movimentos involuntários) [50]. 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.

Por fim, a avaliação das evidências segundo o método GRADE resultou em um nível de qualidade baixaⁱ ao considerar sua potenciais limitações (**Quadro 5**). Essa conclusão confirma a necessidade de que a recomendação de uso da risperidona em pessoas com TEA seja

ⁱ A confiança no efeito é limitada.



direcionada apenas para populações específicas em que os potenciais benefícios superem as desvantagens do uso deste medicamento.

QUADRO 5. RESUMO DAS EVIDÊNCIAS DE ACORDO COM SUA QUALIDADE

Pergunta: Há benefícios no uso da risperidona no tratamento da agressividade em pessoas com transtorno do espectro do autismo (TEA)?		
Desfecho	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
Agressividade Escala de sintomas	561 (8 estudos ¹)	⊕⊕⊖⊖ Baixa ^{2,3}
Efeitos adversos Avaliação clínica	561 (8 estudos ¹)	⊕⊕⊖⊖ Baixa ^{3,4}
¹ Delineamento: Ensaios clínicos randomizados ² Risco de viés: Os estudos utilizaram várias escalas para mensurar os desfechos, sem um percentual real da redução de episódios de agressão ou autoagressão. ³ Evidência indireta: A maioria dos estudos não utilizou comparadores ativos e a população foi em sua maioria formada por crianças e adolescentes, com pouca representatividade de adultos. ⁴ Risco de viés: O tempo de seguimento dos ensaios clínicos não permite uma comprovação precisa dos efeitos a longo prazo do uso da risperidona.		



6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Construção do Modelo

População

A construção do modelo do impacto partiu da incidência de TEA e agressividade na população brasileira com idade maior que 18 anos, de acordo com previsão dos dados do IBGE para o ano de 2016 (Quadro 6). Não havendo posse de dados consolidados sobre diferenças significativas da expectativa de vida da pessoa com TEA, assumiu-se a faixa etária até os 74 anos de idade, de modo a refletir aproximadamente a expectativa de vida da população brasileira [11,12]. De acordo com as recomendações do PCDT em elaboração, a risperidona será considerada apenas em casos com baixa resposta às terapias não medicamentosas [80]. Além disso, também foi considerada uma taxa de absorção anual progressiva dos indivíduos com TEA pelo SUS [7]. O fluxograma de seleção da população a ser beneficiada é apresentado na Figura 2.

QUADRO 6. ESTIMATIVAS DA POPULAÇÃO BRASILEIRA ENTRE 18 E 74 ANOS PARA O ANO DE 2016

População		
Faixa Etária	2016	%
18 a 29 anos	40.957.208	29%
30 a 39 anos	33.913.740	24%
40 a 49 anos	27.177.692	19%
50 a 59 anos	22.011.315	15%
60 a 69 anos	14.213.595	10%
70 a 74 anos	4.259.166	3%
Total	142.534.732	100%

Fonte: IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060

As taxas adotadas na seleção da população, assim como suas variações, serão apresentadas adiante na seção de análise de sensibilidade.

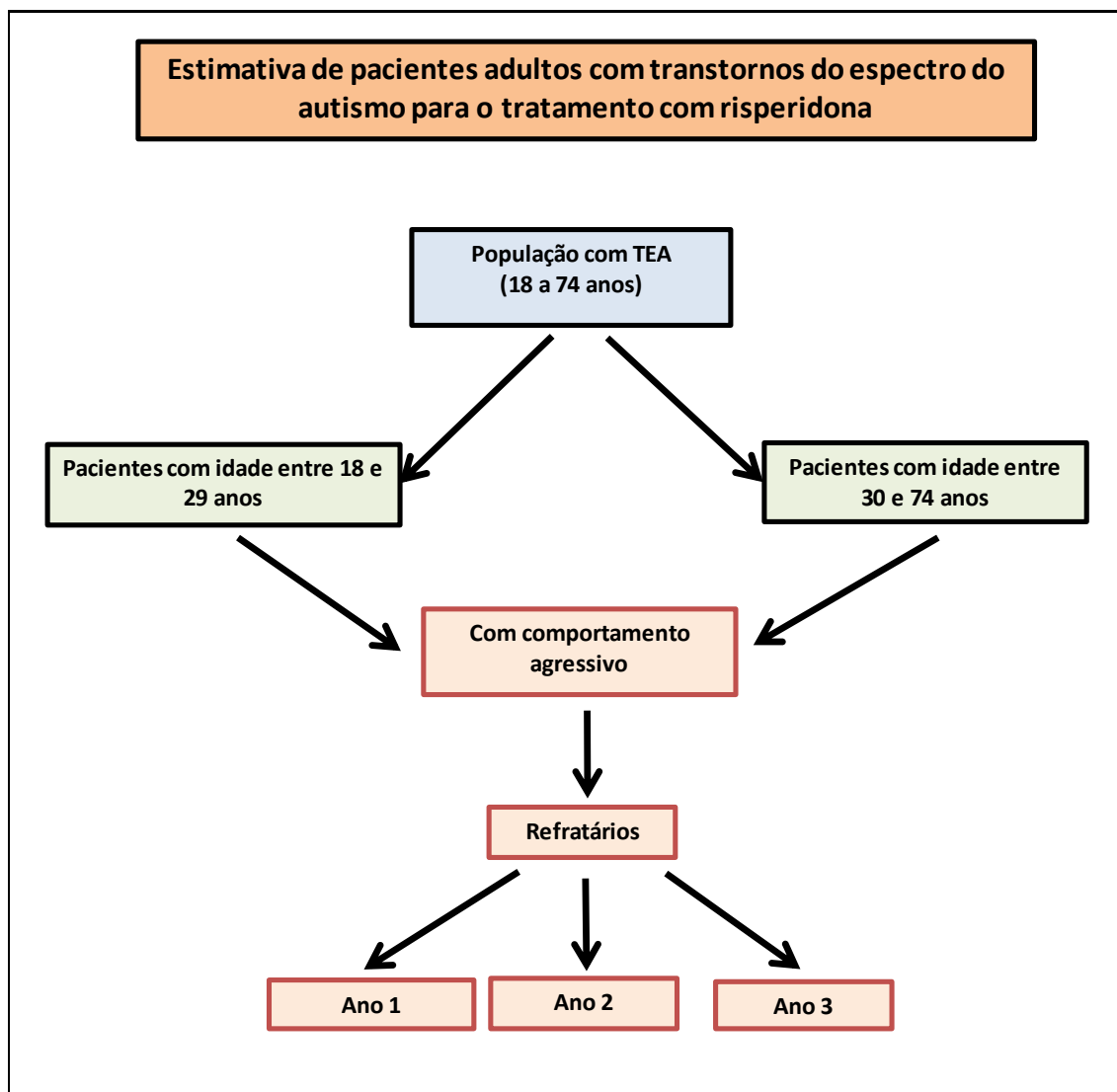


FIGURA 2. PROCESSO DE SELEÇÃO DA POPULAÇÃO A SER BENEFICIADA COM O USO DE RISPERIDONA NOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO.

Horizonte temporal

A análise considerou o horizonte de 3 anos, com todos os parâmetros estimados em valores correntes ou previstos a partir do início do ano de 2016.

Custos

A análise considerou os custos diretos incrementais na perspectiva do SUS. Sendo o TEA uma linha de cuidado já estabelecida no SUS, foram incluídos apenas os custos adicionais com a aquisição de risperidona e exames laboratoriais de monitorização.

As doses de risperidona, os exames de monitorização e os valores de ressarcimento foram obtidos da literatura, do PCDT de Esquizofrenia vigente, o qual apresenta os



parâmetros clínico-laboratoriais de monitorização e de fontes oficiais do Ministério da Saúde, respectivamente (Quadro 7). Para os custos de exames laboratoriais, foi considerado que apenas 70% dos pacientes realizariam os procedimentos pelo SUS, conforme estimativas da população que dependente exclusivamente do SUS [81,82].

Os custos agregados, assim como suas variações, serão apresentadas adiante na seção de análise de sensibilidade.

QUADRO 7. VALORES UTILIZADOS NA CONSTRUÇÃO DOS CUSTOS DIRETOS DO TRATAMENTO DA AGRESSIVIDADE NOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO

Custos do tratamento da agressividade no TEA		
Procedimento	Custo	Fonte
Risperidona (por dose diária)		
1 mg	R\$ 0,03	SIGTAP, 2015; Mcdougale, 1998 [28].
2 mg	R\$ 0,05	SIGTAP, 2015; Mcdougale, 1998 [28].
3 mg	R\$ 0,06	SIGTAP, 2015; Mcdougale, 1998 [28].
4 mg	R\$ 0,10	SIGTAP, 2015; Mcdougale, 1998 [28].
5 mg	R\$ 0,11	SIGTAP, 2015; Mcdougale, 1998 [28].
6 mg	R\$ 0,12	SIGTAP, 2015; Mcdougale, 1998 [28].
Exames laboratoriais (por exame)		
Glicemia	R\$ 1,85	SIGTAP, 2015; PCDT de Esquizofrenia, 2013.
Perfil lipídico	R\$ 12,38	SIGTAP, 2015; PCDT de Esquizofrenia, 2013.
Dosagem de prolactina	R\$ 10,15	SIGTAP, 2015; PCDT de Esquizofrenia, 2013.

Análise de sensibilidade

Com bases nos valores esperados e suas variações otimistas e conservadoras, foram delineadas análises de sensibilidade determinística e probabilística. A análise de sensibilidade determinística foi realizada de forma univariada em um diagrama de tornado. A sensibilidade probabilística foi delineada a partir de um modelo de simulações de Monte Carlo com auxílio do Microsoft Excel®.

Para a sensibilidade probabilística, as variações foram ajustadas em distribuições segundo suas características, de acordo com Briggs, 2011 [83]. Os valores de entrada, suas respectivas distribuições e fontes se encontram no Quadro 8. Não foram adotadas distribuições dos valores de custos por serem elas dependentes das distribuições de consumo (exames e doses).



A observação do comportamento das variáveis de acordo com os parâmetros ajustados foi considerada adequada segundo as incertezas existentes (Figura 3).

QUADRO 8. VARIÁVEIS UTILIZADAS NOS MODELOS DE ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Variáveis do impacto incremental						
Variável	Valor esperado (média)	Otimista (mínimo)	Conservador (máximo)	Erro padrão	Distribuição	Fonte
Prevalência de TEA	1,1%	0,3%	2,0%	0,4%	<i>Beta</i>	Brugha, 2011
Incidência de agressividade (18 a 29 anos)	31,3%	18,1%	44,4%	6,7%	<i>Beta</i>	Eaves, 2007
Incidência de agressividade (30 anos ou mais)	20,0%	9,0%	31,0%	5,6%	<i>Beta</i>	Holt, 2002
Refratariedade	33,5%	22,0%	45%	5,9%	<i>Beta</i>	Oliver-Africano, 2009
Taxa de absorção annual média	60,0%	30%	80%	12,8%	<i>Beta</i>	Paula, 2011
Incidência de hiperprolactinemia	44,9%	37%	52%	4%	<i>Beta</i>	Hongkaew, 2015
Dose diária de risperidona (mg)	3	1	6	1,53	<i>Gamma</i>	Mcdougale, 1998
Dosagem de prolactina (por ano)	2	1	4	0,77	<i>Gamma</i>	Brasil, 2013

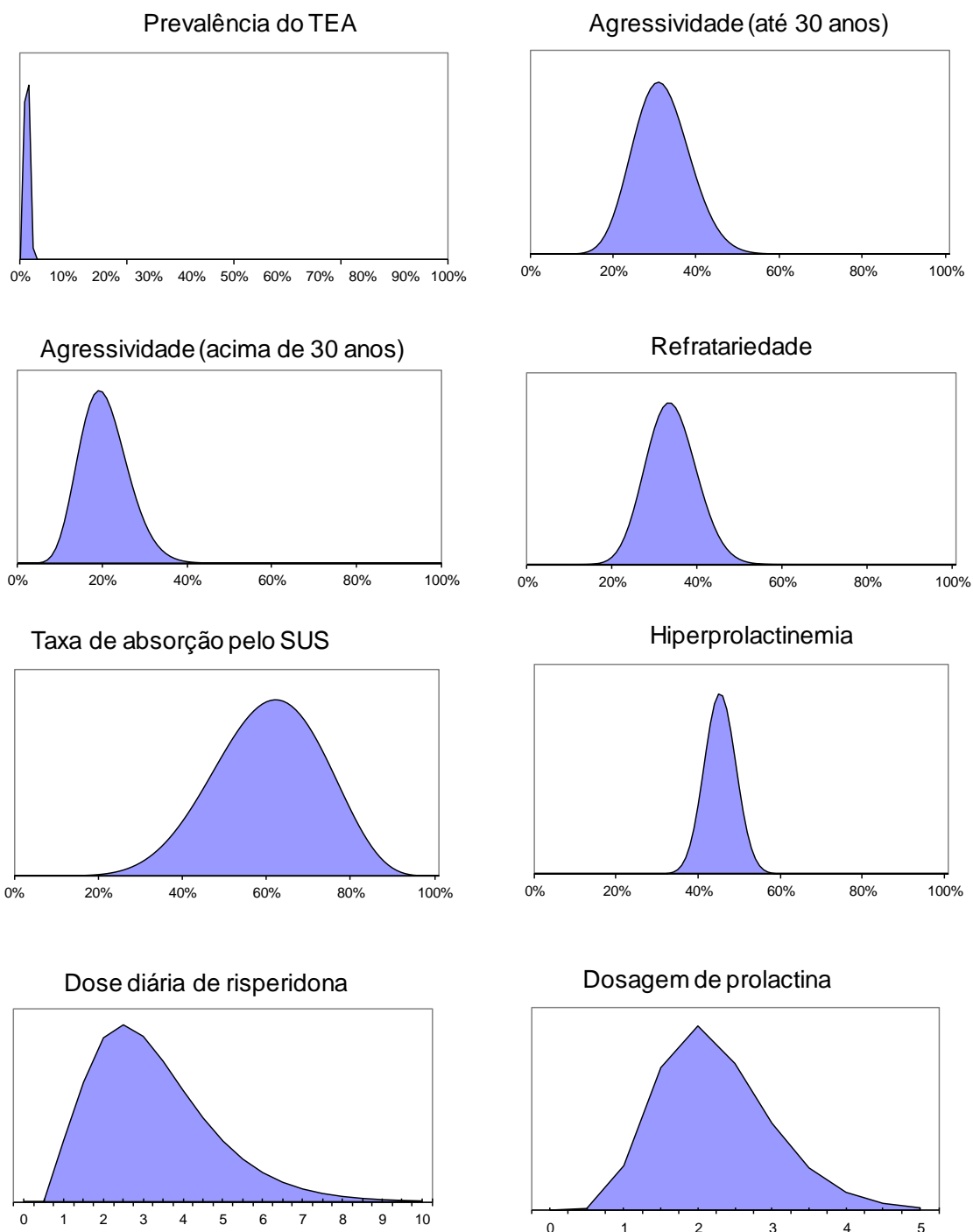


FIGURA 3. COMPORTAMENTO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS DE ACORDO COM SEUS PARÂMETROS E DISTRIBUIÇÕES.



Resultados

No caso base, adotando os valores esperados constantes e uma taxa de absorção pelo SUS progressiva de 30%, 60% e 80% (Quadro 9), pode ser estimado um impacto orçamentário anual médio de **R\$ 3.292.596,73** e um total da ordem de **R\$ 9.877.790,18** para o tratamento de **97.622** pacientes ao longo de três anos (Quadro 10).

QUADRO 9. CASO BASE PARA ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Dados				
Variável	Valor			Fonte
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	
Prevalência de TEA	1,1%	1,1%	1,1%	Brugha, 2011
Incidência de agressividade (18 a 29 anos)	31,3%	31,3%	31,3%	Eaves, 2007
Incidência de agressividade (30 a 74 anos)	20,0%	20,0%	20,0%	Holt, 2002
Refratariedade	33,5%	33,5%	33,5%	Oliver-Africano, 2009
Taxa de absorção	30,0%	60,0%	80,0%	Paula, 2011
Incidência de hiperprolactinemia	44,9%	44,9%	44,9%	Hongkaew, 2015
Dose diária de risperidona (mg)	3	3	3	Brasil, 2013
Dosagem de prolactina (por ano)	2	2	2	Brasil, 2013
Gasto com risperidona (anual)	R\$ 21,90	R\$ 21,90	R\$ 21,90	SIGTAP, 2015
Gasto com glicemia e perfil lipídico (anual)	R\$ 42,69	R\$ 14,23	R\$ 14,23	Brasil, 2013; SIGTAP, 2015
Gasto com dosagem de prolactina (anual)	R\$ 20,30	R\$ 20,30	R\$ 20,30	SIGTAP, 2015

QUADRO 10. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NO CASO BASE NO HORIZONTE DE TRÊS ANOS

Estimativa de impacto orçamentário no caso base				
Fonte de impacto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Total
Gasto com risperidona (18 a 74 anos)	R\$ 801.720,15	R\$ 1.603.440,30	R\$ 2.137.920,40	R\$ 4.543.080,85
Gasto com exames laboratoriais (18 – 74 anos) – 80% dos pacientes	R\$ 1.327.524,10	R\$ 1.925.739,12	R\$ 2.081.446,11	R\$ 5.334.709,33
Total	R\$ 2.129.244,25	R\$ 3.529.179,42	R\$ 4.219.366,51	R\$ 9.877.790,18

A análise de sensibilidade em tornado apresentou as influências das principais variáveis sobre o impacto orçamentário total, todavia, demonstrando robustez do modelo até um intervalo aproximado de **R\$ 15 milhões**, de acordo com as incertezas assumidas (Figura 4).

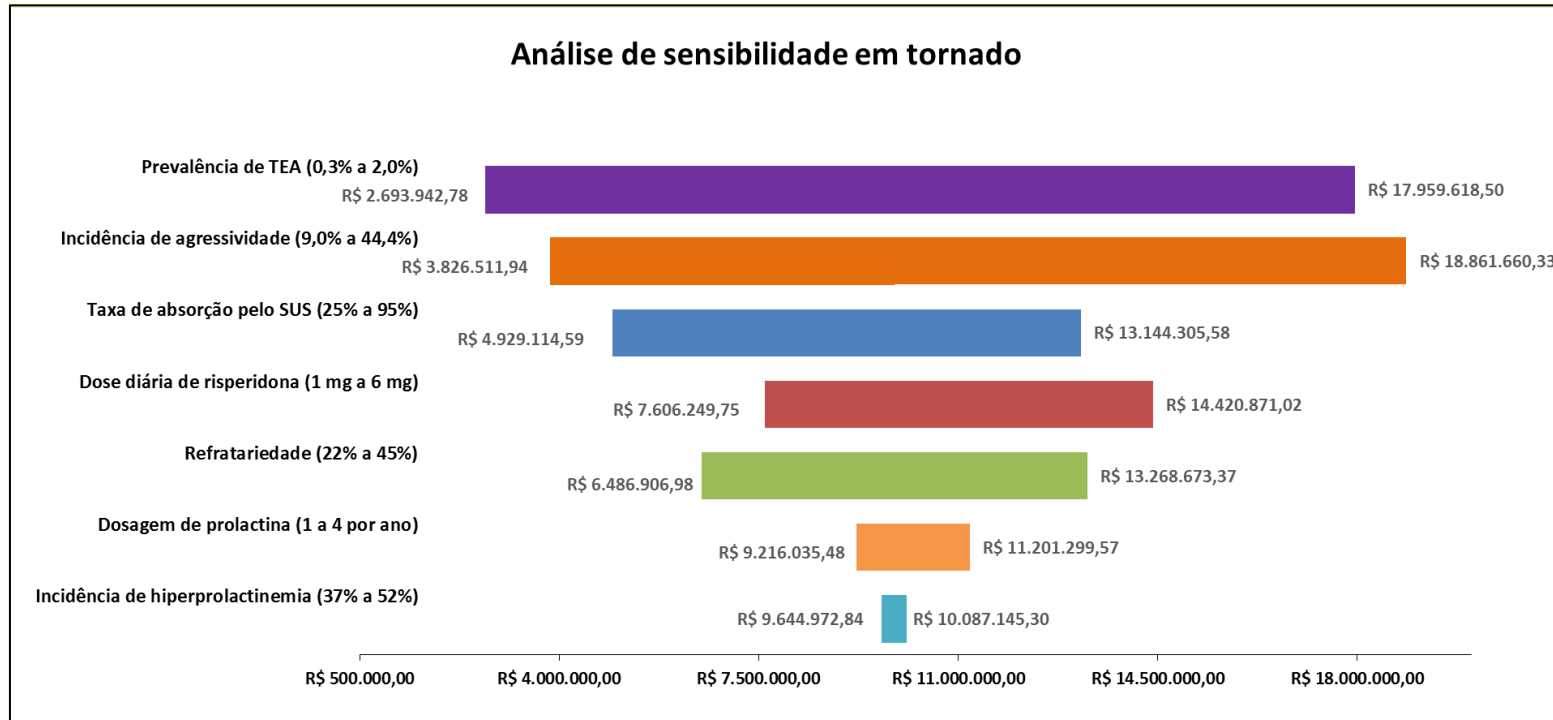


FIGURA 4. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA DE UMA VIA

A partir das 1.000 simulações de Monte Carlo, o impacto médio obtido foi de **R\$ 3.486.283,66** (IC95%: R\$ 3.363.228,09 a R\$ 3.609.339,22), **R\$ R\$ 3.793.587,26** (IC95%: R\$ 3.653.996,66 a R\$ 3.933.177,86) e **R\$ 4.507.176,40** (IC95%: R\$ 4.341.971,32 a R\$ 4.672.381,49), respectivamente nos anos 1, 2 e 3. Demais estatísticas se encontram no Quadro 11.

O impacto total no horizonte dos 3 anos atingiu uma média de **R\$ 11.787.047,32** (IC95%: R\$ 11.359.847,52 a R\$ 12.214.247,12). O perfil de distribuição das estimativas de impacto total, com uma considerável concentração em torno de **R\$ 10 milhões**, pode ser observado na Figura 5.



QUADRO 11. RESUMOS DOS RESULTADOS DA ANÁLISE PROBABILÍSTICA DE MONTE CARLO

Estatística descritiva dos cenários									
Estatística	Ano 1			Ano 2			Ano 3		
	Risperidona	Exames	Total	Risperidona	Exames	Total	Risperidona	Exames	Total
Média	R\$ 1.284.815,08	R\$ 2.201.468,57	R\$ 3.486.283,66	R\$ 1.835.450,12	R\$ 1.958.137,14	R\$ 3.793.587,26	R\$ 2.285.631,13	R\$ 2.221.545,28	R\$ 4.507.176,40
Erro padrão	R\$ 29.193,28	R\$ 37.903,13	R\$ 62.783,45	R\$ 41.704,69	R\$ 34.776,72	R\$ 71.219,70	R\$ 51.435,86	R\$ 39.335,87	R\$ 84.288,31
Mediana	R\$ 1.070.834,90	R\$ 1.957.881,29	R\$ 3.084.928,50	R\$ 1.529.764,14	R\$ 1.728.719,45	R\$ 3.350.929,70	R\$ 1.905.081,60	R\$ 1.955.241,06	R\$ 3.971.562,22
Desvio padrão	R\$ 923.172,56	R\$ 1.198.602,14	R\$ 1.985.387,11	R\$ 1.318.817,95	R\$ 1.099.736,58	R\$ 2.252.164,51	R\$ 1.626.544,57	R\$ 1.243.909,33	R\$ 2.665.430,41
Limiar de 95%	R\$ 2.931.520,82	R\$ 4.392.231,24	R\$ 7.074.573,92	R\$ 4.187.886,88	R\$ 3.986.406,16	R\$ 7.673.613,45	R\$ 5.234.858,60	R\$ 4.509.246,11	R\$ 9.209.088,99

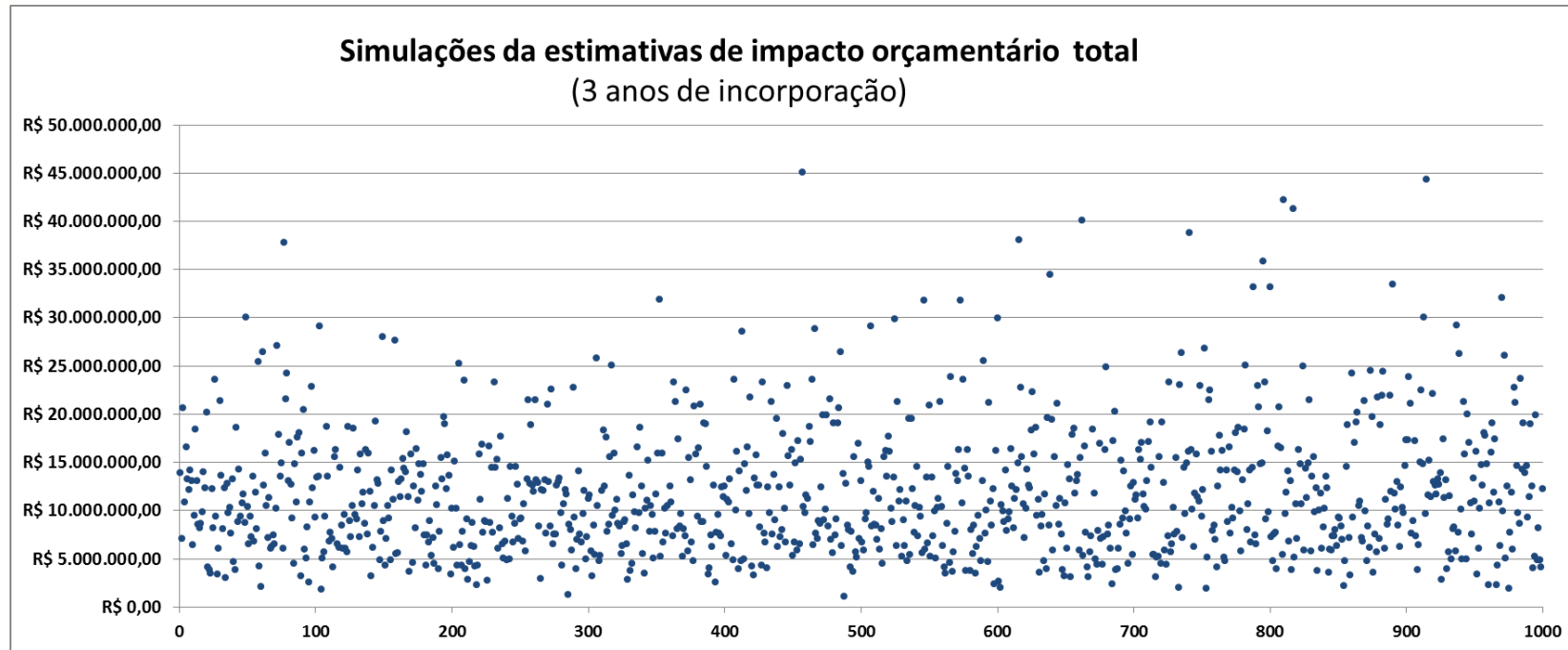


FIGURA 5. DISTRIBUIÇÃO DAS ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE ACORDO COM AS SIMULAÇÕES (N = 1.000)



As estimativas de impacto m também foram tabulados de acordo com sua frequência relativa, de onde se pode inferir a probabilidade das estimativas estarem dentro dos variados limiares de disposição a pagar. Neste contexto, adotando o valor de R\$ 10 milhões como um nível baixo de impacto orçamentário anual [84], a distribuição dos resultados apresenta **98%**, **97%** e **96%** das estimativas, respectivamente nos anos 1, 2 e 3, dentro da disposição a pagar (Figura 6).

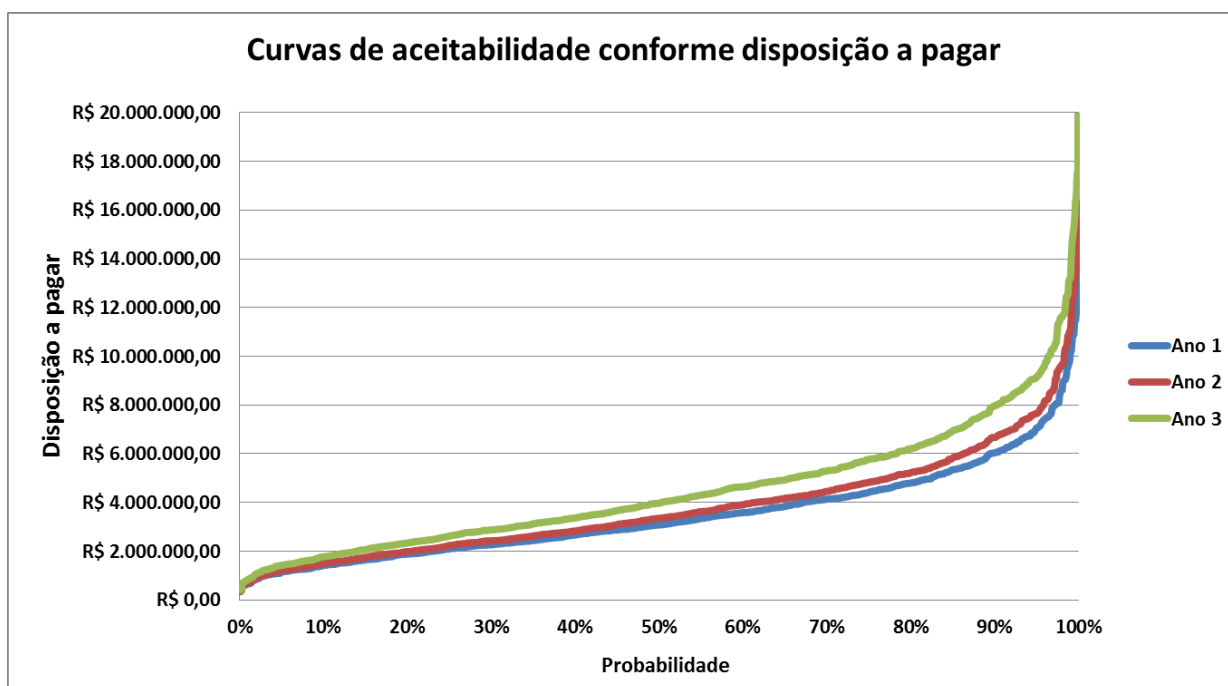


FIGURA 6. DISTRIBUIÇÃO DAS ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE ACORDO COM A DE DISPOSIÇÃO A PAGAR.

Por fim, ao se atualizar as estimativas de impacto referentes a disponibilização de risperidona para crianças e adolescentes com TEA (com a apresentação em solução oral), avaliada em 2014 pela Conitec, devem ser necessários **R\$ 6,5 milhões** para o tratamento de **43.199** crianças e adolescentes no horizonte de 3 anos de incorporação (**Quadro 12**).

Quadro 12. ATUALIZAÇÃO DA ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE RISPERIDONA PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO.

Estimativa de impacto com o tratamento de crianças e adolescentes				
Fonte de impacto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Total
Gasto com risperidona (5 a 17 anos)	R\$ 744.782,59	R\$ 1.489.565,18	R\$ 1.986.086,91	R\$ 4.220.434,68
Gasto com exames laboratoriais (5 a 17 anos)	R\$ 584.559,56	R\$ 853.742,30	R\$ 921.072,46	R\$ 2.359.374,32
Total	R\$ 1.329.342,15	R\$ 2.343.307,48	R\$ 2.907.159,37	R\$ 6.579.808,99



7. IMPLEMENTAÇÃO

A risperidona faz parte do elenco de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, devendo ser disponibilizada mediante os critérios e recomendação de PCDT específico.

A Secretaria de Atenção à Saúde é responsável pela implementação das linhas de cuidado relacionadas às pessoas com TEA.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira geral, as evidências disponíveis demonstram eficácia da risperidona nos domínios relacionados a agressividade. Quanto aos demais sintomas estudados, como interesses restritos, interação emocional e comunicação verbal, os estudos convergiram em não demonstrar significância estatística, o que corrobora a não indicação deste medicamento para o tratamento de sintomas nucleares do TEA.

Assim, com base nas evidências de eficácia e segurança disponíveis, a risperidona poderia ser considerada como opção terapêutica complementar também em pessoas com TEA que apresentem problemas graves de comportamento de agressão ou autoagressão quando houver baixa resposta ou baixa adesão às intervenções não medicamentosas. A escassez de evidências diretas torna baixa a qualidade das evidências para seu uso em adultos, sendo importante a construção e implementação de um PCDT que selecione os indivíduos com balanço favorável de riscos e benefícios.

A ampliação de cobertura da risperidona para adultos com TEA pode gerar um impacto orçamentário anual próximo de R\$ 4 milhões, com uma probabilidade acima de 90% de estar abaixo do menor nível impacto orçamentário ao longo de 3 anos de incorporação.

9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, os membros da CONITEC presentes, em sua 42ª reunião ordinária, realizada nos dias 02 e 03 de dezembro de 2015, consideraram que, apesar da baixa qualidade das evidências, há grande probabilidade de uma relação causal entre a melhora do comportamento agressivo e o uso da risperidona em adultos com TEA, a partir da plausibilidade biológica e consistência com os resultados em crianças e adolescentes. Da mesma forma, os dados econômicos apresentam a referida ampliação de uso da risperidona



como uma incorporação de não elevado impacto orçamentário. Assim, considerando-se os benefícios potenciais da melhora do comportamento agressivo, da melhor adesão às terapias não farmacológicas e a ordem dos custos incrementais, houve consenso sobre uma recomendação favorável a ampliação de uso, desde que prevista em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico que estabeleça os critérios de uso e interrupção do tratamento. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 165/2015.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 2, DE 14 DE JANEIRO DE 2016

Torna pública a decisão de incorporar o uso da risperidona no tratamento do comportamento agressivo em adultos com transtorno do espectro do autismo (TEA), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o uso da risperidona no tratamento do comportamento agressivo em adultos com transtorno do espectro do autismo (TEA), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

EDUARDO DE AZEREDO COSTA

Publicado no DOU nº 11 de 18 de janeiro de 2016, pág. 657.



11. REFERÊNCIAS

1. Nikolov Roumen, Jonker Jacob SL. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(suppl.1):s39–46.
2. Weissman L, Bridgemohan C. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Overview of management. In: Augustyn M, Patterson MC, Torchia MM, editors. *UpToDate* [Internet]. Version 19. Waltham: Wolters Kluwer Health; 2015. 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. 160 p.
4. 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(Supl I):39–46.
5. Klin A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(suppl.1):s3–11.
6. Blumberg SJ, Bramlett MD, Kogan MD, Schieve LA, Jones JR, Lu MC. Changes in Prevalence of Parent-reported Autism Spectrum Disorder in School-aged U.S. Children: 2007 to 2011–2012. *Natl Health Stat Report* [Internet]. 2013;(65). Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/>
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(12):1738–42.
8. Brugha TS, McManus S, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, et al. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(5):459–65.
9. Fu I L, Curatolo E, Friedrich S. Transtornos afetivos. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2000 Dec;22. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000600007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
10. Baghdadli A, Pascal C, Grisi S, Aussilloux C. Risk factors for self-injurious behaviours among 222 young children with autistic disorders. *J Intellect Disabil Res.* 2003;47(8):622–7.
11. Eaves LC, Ho HH. Young Adult Outcome of Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2008 Apr;38(4):739–47. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10803-007-0441-x>



12. Holt G, Bouras N. Autism and Related Disorders: The Basic Handbook for Mental Health, Primary Care and Other Professionals. World Psychiatric Association; 2002.
13. 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 (TEA). Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 86 p.
14. National Collaborating Centre for Mental Health. Autism: recognition, referral, diagnosis and management of adults on the autism spectrum. NICE clinical guideline 142. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2012.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Autism: The management and support of children and young people on the autism spectrum. NICE clinical guideline 170. NICE; 2013.
16. Weissman L, Bridgemohan C. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions. In: Augustyn M, Patterson MC, Torchia MM, editors. UpToDate. Version 27. Waltham: Wolters Kluwer Health; 2015.
17. Intercollegiate S, Network G. Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. (SIGN Guideline No 98). 2007;(July).
18. Veereman G, Holdt Henningsen K, Eyssen M, Benahmed N, Christiaens W, Bouchez M-H, et al. Management of autism in children and young people: a good clinical practice guideline. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014.
19. Aman MG, Mcdougale CJ, Scahill L, Handen B, Arnold LE, Johnson C, et al. Medication and Parent Training in Children With Pervasive Developmental Disorders and Serious Behavior Problems: Results From a Randomized Clinical Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2009 Dec;48(12):1143–54. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856709660706>
20. Frazier TW. Friends not foes: Combined risperidone and behavior therapy for irritability in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012. p. 129–31.
21. Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *The American journal of psychiatry*. 1984.
22. Mathews M, Gratz S, Adetunji B, George V, Mathews M, Basil B. Antipsychotic-Induced Movement Disorders: Evaluation and Treatment. *Psychiatry (Edgmont)* [Internet]. Matrix Medical Communications; 2005 Mar;2(3):36–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004713/>
23. Brentani H, Paula CS De, Bordini D, Rolim D, Sato F, Portolese J, et al. Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35 Suppl 1(Cdc):S62–72.



24. 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 Aug;42(8):1592–605.
25. Mathews M, Gratz S, Adetunji B, George V, Mathews M, Basil B. Antipsychotic-Induced Movement Disorders: Evaluation and Treatment. *Psychiatry (Edgmont)*. Matrix Medical Communications; 2005 Mar;2(3):36–41.
26. Janssen-Cilag. Risperdal®: Bula do medicamento [Internet]. 2012. Available from: <http://www.janssen.com.br>
27. Ghanizadeh A, Sahraeizadeh A, Berk M. A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry Hum Dev*. United States; 2014;45(2):185–92.
28. 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 Jul;55(7):633–41.
29. 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. 1-80 p.
30. 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 Jan;7:10.
31. Scahill L, McDougle CJ, Aman MG, Johnson C, Handen B, Bearss K, et al. Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. United States; 2012 Feb;51(2):136–46.
32. Nikoo M, Radnia H, Farokhnia M, Mohammadi M-R, Akhondzadeh S. N-acetylcysteine as an adjunctive therapy to risperidone for treatment of irritability in autism: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *Clin Neuropharmacol*. United States; 2015;38(1):11–7.
33. Mohammadi M-R, Yadegari N, Hassanzadeh E, Farokhnia M, Yekhtaz H, Mirshafiee O, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus amantadine in children with autism: a 10-week randomized study. *Clin Neuropharmacol*. United States; 2013;36(6):179–84.
34. Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. United States; 2013 Aug;43(8):1773–83.
35. Hasanzadeh E, Mohammadi M-R, Ghanizadeh A, Rezazadeh S-A, Tabrizi M, Rezaei F, et al. A double-blind placebo controlled trial of Ginkgo biloba added to risperidone in patients with autistic disorders. *Child Psychiatry Hum Dev*. United States; 2012 Oct;43(5):674–82.



36. Ghanizadeh A, Moghimi-Sarani E. A randomized double blind placebo controlled clinical trial of N-Acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. *BMC Psychiatry*. England; 2013;13:196.
37. Ghanizadeh A, Ayoobzadehshirazi A. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of adjuvant buspirone for irritability in autism. *Pediatr Neurol*. United States; 2015 Jan;52(1):77–81.
38. Ghaleiha A, Rasa SM, Nikoo M, Farokhnia M, Mohammadi M-R, Akhondzadeh S. A pilot double-blind placebo-controlled trial of pioglitazone as adjunctive treatment to risperidone: Effects on aberrant behavior in children with autism. *Psychiatry Res*. 2015 Jul;
39. Ghaleiha A, Mohammadi E, Mohammadi M-R, Farokhnia M, Modabbernia A, Yekehtaz H, et al. Riluzole as an adjunctive therapy to risperidone for the treatment of irritability in children with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Paediatr Drugs*. New Zealand; 2013 Dec;15(6):505–14.
40. Ghaleiha A, Ghyasvand M, Mohammadi M-R, Farokhnia M, Yadegari N, Tabrizi M, et al. Galantamine efficacy and tolerability as an augmentative therapy in autistic children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2013 Oct;28(7):677–85.
41. Ghaleiha A, Asadabadi M, Mohammadi M-R, Shahei M, Tabrizi M, Hajiaghvae R, et al. Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. England; 2013 May;16(4):783–9.
42. Asadabadi M, Mohammadi M-R, Ghanizadeh A, Modabbernia A, Ashrafi M, Hassanzadeh E, et al. Celecoxib as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. Germany; 2013 Jan;225(1):51–9.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 72 p. Available from: http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/WEB_Diretriz_GRADE.pdf
44. 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(2):139–50.
45. 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.
46. 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 Mar;16(1):93–101.



47. Broadstock M, Doughty C, Eggleston M. Systematic review of the effectiveness of pharmacological treatments for adolescents and adults with autism spectrum disorder. *Autism*. 2007 Jul;11(4):335–48.
48. 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 Report. 2003.
49. 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 Jun;32(3):309–16.
50. 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 Oct;17(5):647–56.
51. 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 Sep;19(5):521–32.
52. 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 Oct;130(4):717–26.
53. Fedorowicz VJ, Fombonne E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J Psychopharmacol*. 2005 Sep;19(5):533–50.
54. 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 Apr;26(3):144–58.
55. 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 Mar;16(2):104–20.
56. 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 Nov;130 Suppl:S125–38.
57. 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 May;127(5):e1312–21.
58. Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane database Syst Rev*. 2007 Jan;(1):CD005040.



59. 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 Apr;18(2):157–78.
60. 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 Mar;129(3):e771–84.
61. 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(4):291–9.
62. 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.
63. 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 Aug;21(8):600–20.
64. Sawyer A, Lake JK, Lunskey Y, Liu S-K, Desarkar P. Psychopharmacological treatment of challenging behaviours in adults with autism and intellectual disabilities: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord*. 2014 Jul;8(7):803–13.
65. 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 Aug 1;347(5):314–21.
66. 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 Nov;114(5):e634–41.
67. 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 Feb;17(1):1–8.
68. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*. 2006 Jun;21(6):450–5.
69. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. Psychometric characteristics of the aberrant behavior checklist. *Am J Ment Defic*. 1985 Mar;89(5):492–502.
70. 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 Jan;25(1):130–6.
71. 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 Jan;11:83.



72. 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 Dec;34(6):703–8.
73. 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 Nov;40(11):1228–31.
74. Tassé MJ, Aman MG, Hammer D, Rojahn J. The Nisonger Child Behavior Rating Form: age and gender effects and norms. *Res Dev Disabil*. 17(1):59–75.
75. 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 Nov;46(11):1006–11.
76. 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 Feb;27(1):89–102.
77. Turgay A. Turgay PDDs scale. West Bloomfield (Michigan): Integrative Therapy Institute; 1993.
78. Aman MG, Mcdougale CJ, Scahill L, Handen B, Arnold LE, Johnson C, et al. Medication and Parent Training in Children With Pervasive Developmental Disorders and Serious Behavior Problems: Results From a Randomized Clinical Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Dec;48(12):1143–54.
79. 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 Dec;22(6):432–9.
80. Oliver-Africano P, Murphy D, Tyrer P. Aggressive Behaviour in Adults with Intellectual Disability. *CNS Drugs* [Internet]. 2009 Nov;23(11):903–13. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/11310930-000000000-00000>
81. Bahia L. As contradições entre o SUS universal e as transferências de recursos públicos para os planos e seguros privados de saúde. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2008 Oct;13(5):1385–97. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000500002&lng=pt&nrm=iso&tIng=pt
82. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Mais saúde : direito de todos: 2008-2011. 3rd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 138 p.
83. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2011. 256 p.
84. Zimmermann IR, de Oliveira, Eduardo Freire Vidal ÁT, Santos, Vania Cristina Canuto Petramale CA. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva. *Rev Eletrônica Gestão Saúde*. 2015;6(Supl. 4):3043–65.



85. 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(9):1351–71.
86. Toren P, Laor N, Weizman A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 1998 Dec;59(12):644–56.
87. CADTH. Antipsychotics for Pediatric Patients: A Review of the Clinical Efficacy, Safety, and Guidelines. CADTH; 2012.
88. Matson JL, Dixon DR, Matson ML. Assessing and treating aggression in children and adolescents with developmental disabilities: a 20-year overview. *Educ Psychol*. 2005 Apr;25(2-3):151–81.
89. Elbe D, Lalani Z. Review of the pharmacotherapy of irritability of autism. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 May;21(2):130–46.