



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 324, DE 31 DE MARÇO DE 2016.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o comportamento agressivo no transtorno do espectro do autismo no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com este comportamento;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os registros de deliberação nº 90, de 09 de junho de 2014, e nº 165, de 02 de dezembro de 2015, e os respectivos relatórios de recomendação nº 123, de setembro de 2014, e nº 201, de janeiro de 2016, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); e

Considerando a avaliação técnica da CONITEC, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS), do Departamento de Ações Programáticas Estratégicas (DAPES/SAS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral do comportamento agressivo no transtorno do espectro do autismo, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do comportamento agressivo no transtorno do espectro do autismo.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os

fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

COMPORTAMENTO AGRESSIVO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO

1. MÉTODO DE BUSCA E AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Este Protocolo é um complemento às diretrizes clínicas do Ministério da Saúde sobre os Transtornos do Espectro do Autismo (TEA), sobretudo quanto ao uso de condutas terapêuticas em âmbito ambulatorial no que diz respeito à melhoria de condutas agressivas, quando estas indiquem sofrimento ou prejudiquem intensamente a convivência da pessoa com TEA em seu meio familiar e escolar [1,2]. Dessa forma, a busca central por evidências foi conduzida por meio de estratégias restritas a esse escopo. A intervenção farmacológica avaliada também teve um foco central na risperidona, por ser o agente incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) com indicação de uso nos TEA em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

A busca por evidências priorizou revisões sistemáticas, usando para tanto as bases de dados MEDLINE (via Pubmed), Embase, Biblioteca Cochrane (via Wiley) e o *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), até a data de 27/07/2015. Na base Medline, foram utilizados os termos "risperidone"[Mesh] AND ("Child Development Disorders, Pervasive"[Mesh] OR "autism"[All Fields] OR "autistic"[All Fields]) AND systematic[sb]. Um total de 104 referências provenientes das buscas foi analisado quanto à sua elegibilidade com base na pergunta estruturada central e pelos critérios de qualidade do instrumento AMSTAR [3]. Ao final, os dados de 22 revisões [4–25] foram avaliados. Uma busca complementar, com os mesmos descritores, identificou 13 novas referências [26–38] de ensaios clínicos não considerados nas revisões anteriores. Os dados dos estudos foram extraídos para a elaboração do perfil de evidências e sua devida avaliação pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [39]. A estratégia de busca completa, assim como todo processo de seleção e avaliação das evidências, encontra-se no Apêndice A.

Para os demais aspectos complementares ao escopo deste Protocolo, foram também obtidas, de forma não sistemática, e utilizadas como fontes de informação as bases *Uptodate* [40–43], *Dynamed* [44], diretrizes clínicas baseadas em evidências [45–49], livros e revisões narrativas indicadas por especialistas [50–55].

No total, 135 publicações foram utilizadas e estão devidamente referidas neste Protocolo.

2. INTRODUÇÃO

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) [40,51]. 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 [1]. As características comuns dos TEA incluem um comprometimento global em várias áreas, em particular na interação social e na comunicação, com a presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos [56]. Tais déficits, geralmente, são evidentes no terceiro ano de vida e mais comuns no gênero masculino (4:1) [56,57]. 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 familiar e social, assim como na eficácia da educação e intervenções terapêuticas [1]. 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 [1,58]. Adicionalmente, estudos recentes sugerem que aproximadamente 70% desses indivíduos também preenchem critério diagnóstico para pelo menos um outro transtorno mental ou de comportamento (frequentemente não reconhecido), e 40% preenchem critério diagnóstico de pelo menos outros dois transtornos mentais, principalmente ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno desafiador de oposição [59,60]. Mundialmente, estima-se que os TEA

apresentem uma prevalência populacional entre 1% e 2%, com valores semelhantes entre a população infantil, adolescente e adulta [61]. 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 [62]. 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%) [63].

Quanto às consequências e impactos da irritabilidade nesses indivíduos, um estudo mostra que 50% das crianças de até 7 anos de idade com diagnóstico de autismo infantil pela CID-10 apresentam episódios de autoagressão, sendo que aproximadamente 15% apresentam episódios intensos que levam a hospitalizações e piores prognósticos [64]. Outros estudos mostram taxas variáveis, como, por exemplo, agressão de 24,4% a 61% e autoagressão de 11% a 16%. Embora a prevalência desses comportamentos no TEA necessite de mais investigação, eles podem acarretar dano significativo, assim como causar estresse aos familiares e cuidadores [102]. Desta forma, o diagnóstico e o tratamento precoce possuem o potencial de modificar as consequências do TEA, sobretudo, com relação ao comportamento, capacidade funcional e comunicação. Embora não haja cura, os sintomas podem diminuir ao longo do tempo, e, em certa parte dos indivíduos, serem reduzidos até não causarem deficiências importantes [40].

Desse modo, a identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

No contexto brasileiro, após o lançamento do Viver sem Limite: Plano Nacional de Direitos da Pessoa com Deficiência (Decreto 7.612, de 17/11/2011) e, como parte integrante deste Plano, a Rede de Cuidados à Saúde da Pessoa com Deficiência no âmbito do SUS (Portaria No 793/GM/MS, de 24/04/2012), o governo brasileiro instituiu a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtornos do

Espectro do Autismo (Lei 12.764, de 27/12/2012) [2]. Com base nesses pilares e na organização da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS), o Ministério da Saúde tem elaborado documentos que buscam 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” [2] e a “Linha de Cuidado para a Atenção Integral às Pessoas com Transtorno do Espectro Autista e suas Famílias no Sistema Único de Saúde” [1]. 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 específico dessa população [1,2].

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS COM A SAÚDE (CID-10)

Fazem parte dos TEA, os seguintes diagnósticos [1,2]:

- F84.0 Autismo infantil
- F84.1 Autismo atípico
- F84.3 Outro transtorno desintegrativo da infância
- F84.5 Síndrome de Asperger
- F84.8 Outros transtornos invasivos do desenvolvimento

4. DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

No caso dos TEA, a estratégia dimensional tem sido empregada tanto na avaliação de risco quanto na identificação de variações dentro da categoria diagnóstica, em que o termo espectro é sinônimo de *continuum*. Assim, uma pessoa pode apresentar um TEA com sintomas em “grau” maior ou menor. Ressalta-se que as categorias e dimensões não devem ser entendidas como incompatíveis, sendo, muitas vezes, complementares [1]. Além do diagnóstico clínico, observações de comportamento em ambientes diferentes, tais como escolar e doméstico, são de fundamental importância, uma vez que durante uma consulta clínica os comportamentos possam não ser observados [2,65,66]. A ampla variação da expressão sintomática no TEA requer a obtenção detalhada de informações, tais como o nível de

comunicação verbal e não verbal, nível intelectual (QI), a extensão do campo de interesses, o contexto familiar e educacional, e a capacidade para uma vida autônoma [1]. Tal processo implica a necessidade de uma escuta qualificada da família e da pessoa autista, que, além da anamnese psiquiátrica, inclui: rotina diária, história clínica e interesses da pessoa e da família de modo geral [1]. Na avaliação do nível intelectual, os testes psicométricos são de extrema importância, como preconizado pela Organização Mundial da Saúde – OMS, na CID-10. Isso porque, mesmo a deficiência intelectual não fazendo parte das características essenciais dos TEA, tem importante relação com outras características da pessoa com TEA, como o comportamento agressivo [66].

É importante ressaltar que o processo diagnóstico seja realizado por uma equipe multidisciplinar com experiência clínica e que não se limite à aplicação de testes e exames, considerando-se também diagnósticos diferenciais [1,2,67]. Atualmente, existem instrumentos para identificação de risco para os TEA, assim como para seu diagnóstico, alguns deles já adaptados e validados no Brasil [1,67]. As “Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo” [2] e a “Linha de Cuidado para a Atenção Integral às Pessoas com Transtorno do Espectro Autista e suas Famílias no Sistema Único de Saúde” [1] apresentam e orientam o uso de tais instrumentos, assim como o completo processo diagnóstico. Dessa forma, tais documentos devem nortear o diagnóstico da pessoa com TEA.

4.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os TEA devem ser diferenciados de distúrbios específicos do desenvolvimento (incluindo distúrbios de linguagem), distúrbio da percepção sensorial (em especial, surdez), transtorno reativo de vinculação na infância, transtorno obsessivo-compulsivo, deficiência intelectual, distúrbios de ansiedade (incluindo mutismo seletivo), esquizofrenia de origem na infância e outras condições orgânicas [68]. Para tanto, é imprescindível a participação do médico com experiência em saúde mental acompanhado de equipe interdisciplinar capacitada para reconhecer clinicamente tais transtornos [2].

4.3 COMORBIDADES

Os TEA são fortemente associados a várias condições coexistentes, que não são parte dos critérios diagnósticos, mas que, no entanto, causam grande impacto no bem-estar do indivíduo ou de seus familiares e cuidadores. Dadas as dificuldades de se comunicar (p.ex., mutismo) e a possível presença de deficiências intelectuais, o tema das comorbidades é bastante complexo nos TEA [68]. Paralelamente aos sintomas nucleares de interação e comunicação social, a pessoa com TEA pode também sofrer com problemas de comportamentos, incluindo a incidência de episódios de raiva, agressão e autoagressão [69]. Nos casos em que essas alterações comportamentais se apresentarem muito relevantes, torna-se necessária uma avaliação mais precisa pela equipe multidisciplinar [2]. Na presença de condutas com excessiva agressividade, a equipe de saúde deve, primeiramente, considerar a possibilidade de serem relacionados a alguma comorbidade ou, ainda, uma estratégia do indivíduo para lidar com suas próprias dificuldades em circunstâncias específicas [47,69]. Assim, torna-se essencial para essa avaliação a identificação de potenciais fatores desencadeantes de reações agressivas, como [70]:

- Deficiências na comunicação que podem resultar em situações de dificuldade na compreensão ou na expressão de necessidades e desejos;
- Problemas coexistentes (físicos), tais como dor e distúrbios gastrintestinais;
- Transtornos mentais coexistentes, tais como ansiedade e depressão;
- O ambiente físico, como os níveis de iluminação e ruído;
- O ambiente social, incluindo o lar, escola e atividades de lazer;
- Alterações em rotinas ou contextos;
- Mudança do próprio desenvolvimento, incluindo a puberdade; e
- Situações de exploração ou abuso por outros.

A identificação e avaliação do comportamento agressivo é, em geral, parte intrínseca de uma avaliação psiquiátrica, sendo também observada e relatada em consultas de profissionais e especialidades diversos. Em estudos controlados farmacológicos e avaliações sistemáticas, assim como em estudos epidemiológicos, é comum o emprego de escalas de avaliação na área da saúde mental, numa tentativa de minimizar as diferenças subjetivas nas avaliações, de modo a se obter resultados

comparáveis. Todavia, o uso dessas escalas na prática clínica é ainda controverso e pouco factível. Desta forma, em diretrizes atuais de avaliação e tratamento de TEA, são apresentadas escalas de avaliação de comportamento como forma de auxiliar a avaliação, porém não de forma imperativa.

No campo da pesquisa, a maioria dos estudos com a população com TEA tem utilizado a sub-escala de irritabilidade da Escala de Comportamento Atípico (*Aberrant Behavior Checklist – ABC*) [71,72] como instrumento para identificação e avaliação do comportamento agressivo. A ABC é um instrumento amplo de avaliação dos problemas de comportamento, que inclui itens genéricos sobre agressão e autoagressão, desenvolvido no início de 1980 para avaliar os efeitos de tratamentos em pessoas com deficiência intelectual. A ABC é constituída de 58 itens com respostas graduadas entre 0 (não é problema) e 3 (problema é grave), divididos em cinco componentes (sub-escalas): I – Irritabilidade (15 itens); II – Letargia (16 itens); III – Comportamento estereotipado (7 itens); IV – Hiperatividade (16 itens); V – Fala inapropriada (4 itens). Após a coleta, o resultado da sub-escala de irritabilidade reflete o somatório das respostas aos itens 2, 4, 8, 10, 14, 19, 25, 29, 34, 36, 41, 47, 50, 52 e 57 [73]. Outro instrumento de avaliação de agressão e autoagressão, desenvolvido no início de 2000 e que também se apresentou como uma medida sensível em numerosos estudos, é o *Behavior Problem Inventory – BPI* [74,75]. Em sua versão reduzida (BPI-S) [76], o instrumento conta com 30 itens, com respostas de frequência graduadas entre 0 (nunca) e 4 (o tempo todo), divididos em cinco componentes (sub-escalas): I – Comportamento de autoagressão (8 itens); II – Comportamento agressivo/destrutivo (10 itens) e III – Comportamento estereotipado (12 itens). O instrumento já apresenta as sub-escalas divididas, bastando realizar os devidos somatórios em cada componente.

Em uma das comparações entre as escalas [77], incluindo a ABC e a *Repetitive Behavior Scale – RBS*, na primeira infância, o BPI demonstrou validade e alta sensibilidade, variando de 92% a 98%, significando ter identificado a maioria dos casos já identificados pela ABC, mas identificando indivíduos com comportamentos de autoagressão e estereotipia que foram perdidos por outras escalas. Ambas as escalas, ABC e BPI, apresentam uso consistente nas variadas faixas etárias, possuem traduções

validadas para o Português [78,79] e podem ser aplicadas por qualquer indivíduo próximo da pessoa com TEA, seja profissional da área da saúde, familiar ou professor. Este Protocolo apresenta ambos os instrumentos ABC (Apêndice B) e BPI-S (Apêndice C), cabendo à equipe multidisciplinar a avaliação sobre adequação ou não do seu uso à sua rotina.

Por fim, ressalta-se que, apesar de seu amplo e consistente uso na pesquisa clínica, os instrumentos para avaliar o comportamento não foram desenvolvidos e padronizados primariamente para o uso em uma população com TEA e, portanto, quando utilizados, o devem ser em conjunto com os devidos dados clínicos e históricos [69].

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo as pessoas com diagnóstico de TEA e com problemas graves de comportamento de autoagressão ou agressão e com baixa resposta ou adesão às intervenções não medicamentosas devido à própria gravidade do comportamento.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Por motivos de segurança, serão excluídos do tratamento com risperidona as pessoas com idade menor que 5 anos ou com contraindicações ou hipersensibilidade à risperidona ou que estejam amamentando [69,80].

7. TRATAMENTO

O tratamento de pessoas com TEA possui como um de seus objetivos fundamentais o de habilitá-las para participar de modo ativo e independente nas atividades que lhe são apresentadas [2]. Para tanto, o tratamento se concentra em intervenções comportamentais e educacionais direcionadas aos sintomas nucleares do transtorno, como, por exemplo, as deficiências de comunicação e interação social, padrões repetitivos de comportamento, interesses e atividades referenciais [40,81,82]. Já as intervenções medicamentosas podem ser utilizadas no controle de sintomas não

nucleares, como o comportamento agressivo, sem, contudo, apresentar benefícios justificáveis para uso no tratamento das deficiências nucleares [1,40,81,82].

Uma abordagem completa sobre as intervenções, sobretudo não medicamentosas é descrita nas “Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo”[2] e na “Linha de Cuidado para a Atenção Integral às Pessoas com Transtorno do Espectro Autista e suas Famílias no Sistema Único de Saúde” [1]. Dessa forma, aqui serão apresentadas informações com um enfoque complementar sobre orientações e intervenções específicas para o controle de comportamento agressivo no TEA.

Antes de se iniciar qualquer intervenção direcionada ao comportamento agressivo, deve-se buscar a resolução de potenciais fatores desencadeantes do comportamento identificados na avaliação da pessoa com TEA (ver em 4.3 Comorbidades) [40,81,82]. Não sendo possível a resolução desses fatores ou não sendo obtida a melhora do comportamento agressivo mesmo com a sua resolução, a equipe multidisciplinar deve considerar intervenções específicas que englobem o comportamento agressivo.

7.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

A importância da instituição precoce de intervenções comportamentais e educacionais para a melhoria do prognóstico das pessoas com TEA já está bem documentada [40]. Mesmo sendo possível categorizar as condutas, de acordo com seus modelos conceituais, em comportamental, como no caso da Análise do Comportamento Aplicada (*Applied Behavioral Analysis – ABA*) ou educacional, como no caso do Tratamento e Educação para Crianças com Transtornos do Espectro do Autismo (*Treatment and Education of Autistic and Related Communications Handicapped Children – TEACCH*), as intervenções muitas vezes se sobrepõem [83]. Um destaque deve ser dado às intervenções comportamentais que envolvem familiares ou responsáveis, como o treinamento de pais (*Parent Training*), o qual tem por base considerar o contexto familiar na educação dos pais sobre os comportamentos e estratégias que permitam a melhor interação com seus filhos [47,72,84]. Entretanto, apesar de que algumas terapias foram mais estudadas, revisões sistemáticas dão

suporte aos benefícios das variadas intervenções, sem encontrar evidências suficientes para sugerir que qualquer modelo de intervenção seja superior a outro [40,85,86]. Assim, a escolha do método a ser utilizado no tratamento da pessoa com TEA deve ser feita de modo conjunto entre a equipe e a família do paciente, garantindo informações adequadas quanto ao alcance e aos benefícios do tratamento, bem como favorecendo a implicação e a corresponsabilidade pelo cuidado [2].

Em se tratando do controle de condutas agressivas, o direcionamento da intervenção para o comportamento específico já foi avaliado em vários estudos, inclusive em revisão sistemática [87] com 251 estudos sobre intervenções comportamentais, em que as intervenções comportamentais focais resultaram, de forma consistente, em respostas positivas em uma ampla gama de sintomas, incluindo comportamentos agressivos. Recentemente, um ensaio clínico randomizado [88], com 180 crianças com TEA (das quais, 88% de meninos), na idade entre 3 e 7 anos de idade e seis meses de seguimento, o treinamento dos pais com foco no controle de comportamentos disruptivos se demonstrou mais eficaz do que apenas a educação dos pais sobre o TEA (sem direcionamento específico em algum comportamento) na redução de escores de irritabilidade da escala ABC. Assim, as intervenções comportamentais direcionadas possuem um papel claro no controle de condutas agressivas, sobretudo quando adotadas estratégias que envolvem a interação com a família, devendo, portanto, ser priorizadas [47,70,82].

Alguns pontos adicionais podem ainda orientar a busca do melhor benefício com as intervenções. Por exemplo, uma revisão sistemática [89] com 213 estudos sobre intervenções comportamentais demonstrou que situações em que uma análise funcional precedeu a intervenção adotada foram significativamente mais efetivas em reduzir problemas comportamentais. Nesse aspecto, o delineamento da intervenção para o controle da agressão ou autoagressão adequada às necessidades da pessoa com TEA pode ser fundamentado na análise funcional da agressividade e situações que a desencadeiam e no treinamento de relaxamento e desenvolvimento de habilidades para enfrentar e resolver problemas. Dessa forma, as intervenções psicossociais direcionadas ao tratamento de problemas de comportamento devem incluir [81,82]:

- Comportamento(s) alvo claramente identificado(s);

- Sempre que possível, um foco em desfechos relacionados à qualidade de vida;
- A avaliação e modificação de fatores ambientais que podem contribuir para desencadear ou manter o comportamento;
- Uma estratégia de intervenção claramente definida;
- Um cronograma claro de consultas de retornos e a capacidade de oferecê-las prontamente;
- Uma medida sistemática do comportamento(s) alvo (antes e depois da intervenção), com o intuito de verificar se os resultados esperados estão sendo alcançados; e
- Uma definição de tempo para atender às metas da intervenção, de forma a possibilitar a modificação de estratégias com pouco sucesso.

Por fim, sobretudo nos casos em que seja necessária a introdução de um tratamento à base de antipsicótico, de forma complementar às intervenções psicossociais (ver item 7.2 Tratamento Medicamentoso, a seguir), recomenda-se a avaliação da necessidade e instituição de um regime dietético em conjunto com um plano de atividade física para prevenir ou diminuir o ganho de peso associado esse tratamento [68].

7.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

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 [1,69,81,82]. Assim, as intervenções psicofarmacológicas têm benefício unicamente no tratamento de sintomas não nucleares que acabam interferindo na aprendizagem, socialização, saúde e qualidade de vida [1,69]. Nessa situação, os antipsicóticos demonstram um benefício no tratamento de condutas agressivas ou autolesivas de pessoas com TEA, quando há baixa resposta ou não adesão às intervenções não medicamentosas (muitas vezes devido à própria gravidade do comportamento) [47,69,81,82,90]. Nesses casos, é importante destacar que o uso de psicofármaco combinado com o tratamento não medicamentoso se apresenta como uma estratégia superior ao tratamento medicamentoso de forma isolada [91,92]. Assim, o uso de antipsicótico deve ser considerado um complemento às intervenções não farmacológicas nas pessoas com TEA e não a única ou principal

estratégia de cuidado [1,69,81,82]. Outras opções, como o uso de anticonvulsivante, não têm um papel claro nestes quadros clínicos e, portanto, não são recomendadas neste Protocolo [81,82]. Adicionalmente, o balanço de riscos e benefícios do tratamento farmacológico deve ser considerado e discutido com o indivíduo, pais ou responsáveis, para que se possa tomar de forma conjunta uma decisão sobre a melhor estratégia terapêutica [47].

Apesar de antipsicóticos como o haloperidol terem sido utilizados no tratamento de problemas de comportamento em pessoas com TEA [93], 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 [40,69,72,81,82,94]. Outros antipsicóticos (os chamados de atípicos) possuem menor propensão aos efeitos extrapiramidais a curto e longo prazo [22,95]. Nesta classe, a risperidona é opção com maior volume de evidências e experiência de uso no tratamento da agressividade em pessoas com TEA [40,69,72,80]. Em bula aprovada pela Anvisa, a risperidona possui indicação para o tratamento de irritabilidade associada ao TEA, incluindo sintomas de agressão a outrem, autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor [80]. O aripiprazol, um agente mais novo que a risperidona, também apresenta evidências de eficácia e indicação no TEA aprovada em bula por outras agências sanitárias [40,69]. Entretanto, evidências comparativas, como o ensaio clínico randomizado com 59 pacientes com TEA [96], que comparou diretamente a risperidona e o aripiprazol no tratamento de problemas de comportamento (como 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 evidenciem um balanço favorável de riscos e benefícios em pessoas com TEA [40,47,69,72,81,82]. Assim, neste Protocolo, 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.

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 [80].

Após a busca, seleção, extração e avaliação das evidências, a risperidona, quando comparada a placebo, foi consistentemente superior no tratamento dos comportamentos relacionados à irritabilidade, sobretudo a agressão e autoagressão (Apêndice A). Em uma revisão sistemática da Cochrane [18], em que foram combinados com meta-análise os resultados de Shea (2004) [97] e McCracken (2002) [98], foi observada uma diferença média de - 8,09 pontos (IC95%: -12,99 a -3,19) nos escores de irritabilidade da escala ABC. O desfecho de hiperatividade apresentou resultado semelhante: -8,98 (IC95%: -12,01 a -5,94). Já em termos de retiro social, estereotipia e fala inapropriada, os resultados da meta-análise 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 meta-análise dicotômica com base na resposta positiva da escala CGI-I ($CGI-I \leq 2$), incluindo o estudo de McDougle (1998) [99], a qual apresentou um Risco Relativo de 4,83 (IC95% : 2,21 a 10,59) a favor da risperidona. 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 já apresentados. Apenas um dos ensaios clínicos avaliou o uso da risperidona em pacientes adultos [99], tendo os demais avaliado seu uso em crianças e adolescentes. Dois ensaios clínicos mais recentes [100,101], ainda não considerados nas revisões sistemáticas, também demonstraram benefícios semelhantes da risperidona no tratamento de comportamentos agressivos.

As únicas comparações diretas com outros antipsicóticos dizem respeito aos estudos de Miral *et al*, 2008 [102] e de Ghanizadeh *et al*, 2014 [96]. No primeiro, em relação ao haloperidol, apenas os resultados totais das escala ABC e *Turgay DSM-IV PDD Rating Scale* apresentaram diferença significativa, sugerindo alguma superioridade da risperidona, todavia com difícil interpretação sem seu

desmembramento. Já o estudo de Ghanizadeh *et al*, 2014 [96], que comparou a risperidona ao aripiprazol, não demonstrou superioridade entre esses dois fármacos por meio das escalas ABC e CGI-I, nem na incidência de efeitos adversos.

De maneira geral, as evidências disponíveis demonstram eficácia da risperidona no controle da agressividade. Quanto aos demais sintomas estudados, como interesses restritos, interação emocional e comunicação verbal, os estudos convergiram em demonstrar pouco ou nenhum benefício, o que corrobora a não indicação deste medicamento para o tratamento de sintomas nucleares do TEA. Assim, com base na avaliação das evidências de eficácia e segurança disponíveis, este Protocolo recomenda a risperidona como opção terapêutica complementar em pessoas com TEA que tenham baixa resposta ou adesão às intervenções não medicamentosas e que apresentem problemas de comportamento agressivo (agressão ou autoagressão) que indiquem sofrimento ou prejudiquem intensamente a convivência da pessoa com TEA em seu meio familiar, escolar e outros. Tal avaliação e decisão sobre o uso da risperidona devem ser realizadas de forma compartilhada entre a equipe interdisciplinar, paciente, pais ou responsáveis (vide Apêndice D - Algoritmo de Tratamento).

7.2.1 FÁRMACO

- Risperidona: solução oral de 1 mg/mL (para doses que exigem frações de 0,5 mg); comprimidos de 1, 2 e 3 mg.

7.2.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

A prescrição de risperidona deve ser feita por médico 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 terapêutica tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo de eficácia e segurança [9].

Em crianças maiores que 5 anos de idade e adolescentes, deve-se iniciar com 0,25 mg/dia (solução oral) para pacientes com peso inferior a 20 kg e com 0,5 mg/dia

para pacientes com peso maior que este. A partir do 4º dia, a dose pode ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso inferior a 20 kg e em 0,5 mg/dia para pacientes com peso maior. No entanto, o aumento de doses deve ser feito de maneira lenta para evitar o desenvolvimento de sintomas extrapiramidais. A dose do 4º dia deve ser mantida, e a resposta deve ser avaliada ao redor do 14º dia (Quadro 1). As doses diárias máximas são de 1,5 mg para pacientes com peso inferior a 20 kg; de 2,5 mg para pacientes entre 20 kg e 45 kg; e de 3,5 mg para pacientes com peso superior a 45 kg. Apenas para os pacientes que não obtiverem resposta suficiente, aumentos adicionais da dose devem ser considerados.

QUADRO 1 - Doses diárias de risperidona recomendadas para crianças maiores que 5 anos de idade e adolescentes com comportamento agressivo no transtorno do espectro do autismo

GRUPO DE ACORDO COM O PESO	DOSE DIÁRIA INICIAL (DIAS 1 A 3)	DOSE DIÁRIA DE MANUTENÇÃO (DIA 4 EM DIANTE)	AUMENTO DE DOSE, SE NECESSÁRIO.	FAIXA TERAPÊUTICA
< 20 Kg	0,25 mg	0,50 mg	Aumento de 0,25 mg em intervalos \geq 2 semanas	0,5 mg a 1,50 mg
\geq 20 Kg	0,50 mg	1,0 mg	Aumento de 0,50 mg em intervalos \geq 2 semanas	1,0 mg a 2,50 mg (a)

(a) Apesar de indicada a mesma dose inicial, indivíduos com peso maior que 45 kg podem necessitar de doses maiores (dose máxima de 3,5 mg/dia).

Fonte: Adaptado de Janssen-Cilag, 2012 [80].

Para adultos, as doses diárias com boa resposta terapêutica variam, de forma semelhante aos pacientes pediátricos, e devem ser prescritas e administradas usando o princípio de introdução e progressão gradual e lenta, com doses baixas, atingindo-se a menor dose terapêutica [81]. Doses em torno de 3 mg/dia (variando de 1 a 6 mg/dia) apresentaram resultados terapêuticos nesses pacientes. 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, dependendo da resposta terapêutica e tolerância, e a dose máxima é de 10 mg/dia [99].

Se suspensa, a administração deve ser reiniciada conforme a primeira dose anteriormente usada. Em pessoas com insuficiências renal ou hepática, tanto as doses iniciais como as consecutivas devem ser divididas, e o aumento de dose deve ser mais lento [80]. A administração simultânea com alimentos não interfere na biodisponibilidade do fármaco [103].

Critérios de interrupção

O esquema de tratamento deve incluir uma avaliação periódica da terapia permitindo a alteração de doses ou interrupção do tratamento [69]. A decisão sobre a interrupção do uso da risperidona deve ser tomada em conjunto: o paciente, os profissionais da saúde e a família. A suspensão deve ser considerada caso não ocorra adesão ou uma resposta clinicamente significativa após 6 semanas de uso da risperidona em sua dose máxima [103]. A interrupção também deve ser considerada na gestação e lactação ou quando, mesmo após ajustes de dose, ocorrer ganho excessivo de peso corpóreo, sintomas extrapiramidais ou outros efeitos adversos que tenham impacto relevante na saúde e qualidade vida dos pacientes ou familiares, desde que isso seja considerado um risco maior do que o benefício atingido pela redução do comportamento agressivo [69,70,81,82,103]. Há indicação de interrupção do uso da risperidona nos casos de aumento de prolactina (nível sérico acima de 25 ng/ml nas mulheres e acima de 20 ng/ml nos homens) acompanhado ou não de galactorreia, irregularidades menstruais ou alterações da libido [103]. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta abaixo de $1 \times 10^9/L$) também devem suspender o uso de risperidona [40,47,69,80].

Ressalta-se que o momento de retirada do antipsicótico deve fazer parte do planejamento terapêutico, discutido cuidadosamente com os familiares. Assim, após o sucesso do controle da agressividade entre 6 e 12 meses após o início do tratamento, a retirada gradual da risperidona pode ser considerada, incluindo avaliações posteriores sobre a necessidade ou não de sua reintrodução [1,69,81].

7.3 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O objetivo geral do tratamento é elevar ao máximo a capacidade funcional da pessoa com comportamento agressivo como TEA, proporcionando sua independência

e melhora da sua qualidade de vida. Como objetivos específicos, os tratamentos do comportamento agressivo, aliados ao tratamento do TEA, buscam [40,47,69,81–83,104]:

- Melhorar o funcionamento e interação social;
- Melhorar as habilidades de comunicação;
- Melhorar as habilidades adaptativas;
- Diminuir a frequência e gravidade de comportamentos não-funcionais ou negativos; e
- Promover o funcionamento acadêmico e a cognição.

8. MONITORIZAÇÃO

Efetividade

Os indivíduos com uma resposta clínica satisfatória nas primeiras 6 semanas de tratamento com a risperidona devem ter um acompanhamento planejado minimamente nos meses 3, 6 e 12 seguintes para o acompanhamento dessa resposta, sobretudo para se avaliar a possibilidade de aumento, redução ou até retirada da risperidona. Para tanto, devem ser utilizadas estratégias multidisciplinares de acompanhamento [40,69].

Segurança

O uso da risperidona pode se associar com a ocorrência de efeitos adversos. Da mesma forma que a avaliação da efetividade, os pacientes em uso de risperidona, durante seu acompanhamento planejado, devem ser também acompanhados quanto aos efeitos adversos, avaliando-se a necessidade de redução ou até de retirada da risperidona. Os mais comuns são efeitos psiquiátricos (sonolência, aumento do apetite, confusão), gastrintestinais (sialorreia, constipação, boca seca), gerais (fadiga), neurológicos (tremor, distonia, vertigem, automatismo, discinesia, parkinsonismo), respiratórios (infecções), metabólicos (aumento de peso corpóreo) e cardíacos (taquicardia). Além disso, os estudos apresentaram maior aumento de prolactina (incluindo casos de ginecomastia), aumento de transferases/transaminases hepáticas e

condução cardíaca anormal. Dentre os eventos citados, destacam-se, por sua relevância e frequência consistente, o risco de ganho de peso, aumento de prolactina e discinesia tardia (a qual é irreversível) com o uso prolongado de risperidona. [80].

Assim, antes do início do tratamento, é obrigatória a avaliação dos seguintes aspectos: idade, antropometria (peso, altura, circunferência abdominal e do quadril), três medidas de pressão arterial em datas diferentes, dosagens de colesterol total e frações, triglicerídios e glicemia de jejum. Deve-se registrar também a história familiar ou prévia de síndrome neuroléptica maligna, distonia/discinesia, tentativa ou risco de suicídio, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mérito e outras comorbidades. Para monitorização dos efeitos adversos, devem ser repetidas antropometria e a verificação da pressão arterial em 3, 6 e 12 meses. Os exames laboratoriais (hemograma completo, perfil lipídico e glicemia de jejum) devem ser refeitos em 3 e 12 meses. Após, a monitorização deve ser repetida anualmente [40,47,69,80,103].

A dosagem do nível sérico de prolactina deverá ser solicitada sempre que houver relato de sintomas compatíveis com alterações hormonais, como diminuição da libido, alterações menstruais, impotência e galactorreia [103].

Devido aos efeitos cardiometabólicos, é importante avaliar a história do paciente e de sua família sobre a obesidade, diabetes mérito, dislipidemia, hipertensão arterial e doença cardiovascular. Em casos de pessoas com problemas cardíacos, um eletrocardiograma inicial deve ser obtido e repetido no período de 3 a 6 meses de tratamento, avaliando-se a necessidade ou não de interrupção do tratamento [69,80]. Da mesma forma, recomenda-se cautela ao utilizar a risperidona em pacientes com prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma [80].

Por fim, interações medicamentosas podem ocorrer, devendo ser avaliadas sempre que necessárias. Devido a seus efeitos primários sobre o sistema nervoso central (SNC), a risperidona deve ser administrada com cautela em associação com outros medicamentos com ação central. O efeito de agonistas dopaminérgicos (como a levodopa) pode ser antagonizado pela risperidona. No uso concomitante de carbamazepina ou de outros indutores de enzimas hepáticas, caso haja interrupção de

uso destes, a dose da risperidona deve ser reavaliada e, se necessário, diminuída, da mesma forma que a dose pode ser aumentada se a interação medicamentosa levar a uma redução dos níveis séricos de risperidona. O uso concomitante de tratamento anti-hipertensivo pode implicar a ocorrência de hipotensão arterial clinicamente significativa [80].

9. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento do comportamento agressivo como TEA deve ter uma duração curta [47]. Após o controle dos sintomas, deve ser considerada a retirada gradual da risperidona. Após sua retirada, a equipe interdisciplinar deve reavaliar o paciente periodicamente, aventando-se, inclusive, a a necessidade de reintrodução desse fármaco.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

O diagnóstico do comportamento agressivo, a indicação e a prescrição de risperidona devem ser feitas por médico com experiência em saúde mental [81,82].

As pessoas com TEA e problemas de comportamento agressivo devem ter acesso a uma equipe multidisciplinar (incluindo, minimamente, um médico com experiência em saúde mental e um psicólogo) para seu adequado diagnóstico, tratamento e acompanhamento [1,2,81,82]. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Sugere-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Fedorowicz VJ, Fombonne E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J Psychopharmacol*. 2005 Sep;19(5):533–50.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane database Syst Rev*. 2007 Jan;(1):CD005040.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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 [Internet]*. 2014 Jul;8(7):803–13. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1750946714000737>

26. 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.
27. 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.
28. Mohammadi M-R, Yadegari N, Hassanzadeh E, Farokhnia M, Yekehtaz 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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;
35. 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.
36. 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.

37. Ghaleiha A, Asadabadi M, Mohammadi M-R, Shahei M, Tabrizi M, Hajiaghaee 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.
38. 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.
39. 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
40. 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>
41. Weissman L, Bridgemohan C. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Complementary and alternative therapies. In: Augustyn M, Patterson MC, Torchia MM, editors. *UpToDate* [Internet]. Version 23. Waltham: Wolters Kluwer Health; 2015. Available from: <http://www.uptodate.com>
42. Weissman L, Bridgemohan C. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions. In: Augustyn M, Patterson MC, Torchia MM, editors. *UpToDate* [Internet]. Version 27. Waltham: Wolters Kluwer Health; 2015. Available from: <http://www.uptodate.com/>
43. Weissman L, Bridgemohan C. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Behavioral and educational interventions. In: Augustyn M, Patterson MC, Torchia MM, editors. *UpToDate* [Internet]. Version 23. Waltham: Wolters Kluwer Health; 2015. Available from: <http://www.uptodate.com>
44. Dynamed. Autism spectrum disorders [Internet]. 2015 Jul. Ipswich: EBSCO Information Services; 2015 [cited 2015 Jul 20]. Available from: <http://www.dynamed.com/>
45. National Institute for Health and Care Excellence. Autism diagnosis in children and young people: Recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum. NICE clinical guideline 128 [Internet]. NICE; 2011. 57 p. Available from: <http://www.guidance.nice.org.uk/cg128>
46. 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 [Internet]. NICE; 2013. 42 p. Available from: <http://www.guidance.nice.org.uk/cg170>
47. Intercollegiate S, Network G. Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. (SIGN Guideline No

- 98). 2007;(July).
48. 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. [Internet]. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014. Available from: <http://kce.fgov.be>
 49. National Collaborating Centre for Mental Health. Autism: recognition, referral, diagnosis and management of adults on the autism spectrum. NICE clinical guideline 142 [Internet]. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2012. 472 p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg142>
 50. 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 [Internet]. 2013;35 Suppl 1(Cdc):S62–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142129>
 51. Nikolov Roumen, Jonker Jacob SL. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. Rev Bras Psiquiatr. 2006;28(suppl.1):s39–46.
 52. Rutter M, Schopler E. Autism and Pervasive Developmental Disorders. In: Schopler E, Mesibov G, editors. Diagnosis and Assessment in Autism SE - 2 [Internet]. Springer US; 1988. p. 15–36. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4899-0792-9_2
 53. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. United States; 2014 Feb;53(2):237–57.
 54. Strang JF, Kenworthy L, Daniolos P, Case L, Wills MC, Martin A, et al. Depression and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders without Intellectual Disability. Research in autism spectrum disorders. 2012. p. 406–12.
 55. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. United States; 2008 Aug;47(8):921–9.
 56. 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.
 57. Klin A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. Rev Bras Psiquiatr. 2006;28(suppl.1):s3–11.
 58. 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

59. Strang JF, Kenworthy L, Daniolos P, Case L, Wills MC, Martin A, et al. Depression and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders without Intellectual Disability. *Research in autism spectrum disorders*. 2012. p. 406–12.
60. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. United States; 2008 Aug;47(8):921–9.
61. Lai M-C, Lombardo M V, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* [Internet]. 2014 Mar;383(9920):896–910. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613615391>
62. 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/>
63. 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.
64. 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.
65. Augustyn M. Autism spectrum disorder: Diagnosis. In: Patterson MC, Bridgemohan C, Torchia MM, editors. *UpToDate* [Internet]. Version 25. Waltham: Wolters Kluwer Health; 2015. Available from: <http://www.uptodate.com/>
66. Rutter M, Schopler E. Autism and Pervasive Developmental Disorders. In: Schopler E, Mesibov G, editors. *Diagnosis and Assessment in Autism SE - 2*. Springer US; 1988. p. 15–36.
67. Augustyn M. Autism spectrum disorder: Diagnosis. In: Patterson MC, Bridgemohan C, Torchia MM, editors. *UpToDate*. Version 25. Waltham: Wolters Kluwer Health; 2015.
68. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. United States; 2014 Feb;53(2):237–57.
69. 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.
70. National Institute for Health and Care Excellence. Autism diagnosis in children and young people: Recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum. NICE clinical guideline 128. NICE; 2011.
71. Schroeder SR, Courtemanche A. Early Prevention of Severe Neurodevelopmental

- Behavior Disorders: An Integration. *J Ment Health Res Intellect Disabil* [Internet]. 2012 Jul;5(3-4):203–14. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19315864.2011.593697>
72. 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.
 73. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic*. 1985;89(5):485–91.
 74. Rojahn J, Matson JL, Lott D, Esbensen AJ, Smalls Y. The Behavior Problems Inventory: An Instrument for the Assessment of Self-Injury, Stereotyped Behavior, and Aggression/Destruction in Individuals with Developmental Disabilities. *J Autism Dev Disord*. 2001;31(6):577–88.
 75. Schroeder SR, Courtemanche A. Early Prevention of Severe Neurodevelopmental Behavior Disorders: An Integration. *J Ment Health Res Intellect Disabil*. 2012 Jul;5(3-4):203–14.
 76. Rojahn J, Rowe EW, Sharber AC, Hastings R, Matson JL, Didden R, et al. The Behavior Problems Inventory-Short Form for individuals with intellectual disabilities: Part II: Reliability and validity. *J Intellect Disabil Res*. 2012;56(5):546–65.
 77. Rojahn J, Schroeder SR, Mayo-Ortega L, Oyama-Ganiko R, LeBlanc J, Marquis J, et al. Validity and reliability of the Behavior Problems Inventory, the Aberrant Behavior Checklist, and the Repetitive Behavior Scale – Revised among infants and toddlers at risk for intellectual or developmental disabilities: A multi-method assessment approach. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2013 May;34(5):1804–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891422213000929>
 78. Losapio MF, Silva LG, Pondé MP, Novaes CM, Santos DN dos, Argollo N, et al. Adaptação transcultural parcial da escala Aberrant Behavior Checklist (ABC), para avaliar eficácia de tratamento em pacientes com retardo mental. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2011 May;27(5):909–23. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000500009&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 79. Baraldi G da S, Rojahn J, Seabra AG, Carreiro LRR, Teixeira MCTV. Translation, adaptation, and preliminary validation of the Brazilian version of the Behavior Problems Inventory (BPI-01). *Trends Psychiatry Psychother* [Internet]. 2013;35(3):198–211. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-60892013000300007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 80. Janssen-Cilag. Risperdal®: Bula do medicamento [Internet]. 2012. Available from: <http://www.janssen.com.br>
 81. 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.
82. 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.
 83. Weissman L, Bridgemohan C. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Behavioral and educational interventions. In: Augustyn M, Patterson MC, Torchia MM, editors. UpToDate. Version 23. Waltham: Wolters Kluwer Health; 2015.
 84. Tonge BJ, Bull K, Brereton A, Wilson R. A review of evidence-based early intervention for behavioural problems in children with autism spectrum disorder: the core components of effective programs, child-focused interventions and comprehensive treatment models. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2014;27(2):158–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24452070>
 85. Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C. Nonmedical Interventions for Children With ASD: Recommended Guidelines and Further Research Needs. *PEDIATRICS*. 2012. p. S169–78.
 86. Seida JK, Ospina MB, Karkhaneh M, Hartling L, Smith V, Clark B. Systematic reviews of psychosocial interventions for autism: An umbrella review. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2009. p. 95–104.
 87. Matson J. Behavioral treatment of autistic persons: A review of research from 1980 to the present. *Res Dev Disabil* [Internet]. 1996 Dec;17(6):433–65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891422296000303>
 88. Bearss K, Johnson C, Smith T, Lecavalier L, Swiezy N, Aman M, et al. Effect of Parent Training vs Parent Education on Behavioral Problems in Children With Autism Spectrum Disorder. *JAMA* [Internet]. 2015 Apr 21;313(15):1524. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.3150>
 89. Heyvaert M, Saenen L, Campbell JM, Maes B, Onghena P. Efficacy of behavioral interventions for reducing problem behavior in persons with autism: An updated quantitative synthesis of single-subject research. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2014 Oct;35(10):2463–76. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891422214002595>
 90. 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.
 91. 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>

92. 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.
93. 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.
94. 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/>
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Dynamed. Autism spectrum disorders. 2015 Jul. Ipswich: EBSCO Information Services; 2015.

105. 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.
106. 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.
107. Mohammadi M-R, Yadegari N, Hassanzadeh E, Farokhnia M, Yekehtaz 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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*;
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.

116. Sawyer A, Lake JK, Lunsky 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Turgay A. Turgay PDDs scale. West Bloomfield (Michigan): Integrative Therapy Institute; 1993.
127. 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.
128. 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.
129. Losapio MF, Silva LG, Pondé MP, Novaes CM, Santos DN dos, Argollo N, et al. Adaptação transcultural parcial da escala Aberrant Behavior Checklist (ABC), para avaliar eficácia de tratamento em pacientes com retardo mental. *Cad Saude Publica*. 2011 May;27(5):909–23.

130. Baraldi G da S, Rojahn J, Seabra AG, Carreiro LRR, Teixeira MCTV. Translation, adaptation, and preliminary validation of the Brazilian version of the Behavior Problems Inventory (BPI-01). Trends Psychiatry Psychother. 2013;35(3):198–211.
131. 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.
132. Toren P, Laor N, Weizman A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. J Clin Psychiatry. 1998 Dec;59(12):644–56.
133. CADTH. Antipsychotics for Pediatric Patients: A Review of the Clinical Efficacy, Safety, and Guidelines. CADTH; 2012.
134. 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.
135. Elbe D, Lalani Z. Review of the pharmacotherapy of irritability of autism. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012 May;21(2):130–46.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

RISPERIDONA

Eu, _____(nome do(a) paciente ou responsável), declaro ter sido informado(a) claramente sobre as indicações e contraindicações, os benefícios e riscos, principais efeitos adversos relacionados ao uso de risperidona, indicada para o tratamento de comportamento agressivo na pessoa com transtornos do espectro do autismo.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora no controle de alguns sintomas da doença, como a raiva;
- redução de episódios de agressão ou autoagressão; e
- melhor participação em atividades de tratamento.

Também fui informado(a) que este medicamento não tem efeito nos sintomas principais (nucleares) dos transtornos do espectro do autismo nem leva à cura desta condição.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- Os efeitos adversos mais comuns são sonolência, aumento do apetite, salivação, dificuldade na eliminação das fezes, boca seca, cansaço, tremor, contrações musculares involuntárias, tontura, movimentos involuntários,, aumento do peso e aceleração dos batimentos cardíacos.

- Caso se engravide ou tenha intenção de engravidar durante o tratamento, deve-se informar o médico para que se decida sobre tomar ou não tomar a risperidona. Caso se esteja amamentando, também se deve informar ao médico, pois a risperidona não deve ser utilizado durante a lactação;

- A risperidona está contraindicada em casos de alergia à risperidona ou componentes da fórmula, sendo-me orientado consultar a bula do medicamento dispensado.

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado para quem foi prescrito. Também fui informado que a descontinuidade no uso do medicamento, não acarretará descontinuidade no tratamento de forma global.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		

APÊNDICE A – MÉTODO DE ELABORAÇÃO

I) Busca e seleção de literatura

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 concepção das estratégias de busca assim como os critérios de seleção.

QUADRO 2. 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 [105]. 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 2), dos descritores e filtros específicos de cada base, foram elaboradas as estratégias de busca descritas no Quadro 3.

Com o uso das estratégias de buscas descritas no Quadro 3, até a data de 27/07/2015, foram identificadas 104 referências. Após o processo de seleção, norteado pela pergunta estruturada (Quadro 2) e pelos critérios de qualidade descritor no instrumento AMSTAR [3], 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 3. 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)	<p>#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)</p> <p><i>*Search all text; Cochrane Reviews (Reviews only) OR Other Reviews OR Technology Assessments</i></p>
CRD	<p>#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)</p> <p><i>*DARE, NHS EED, HTA</i></p>

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.

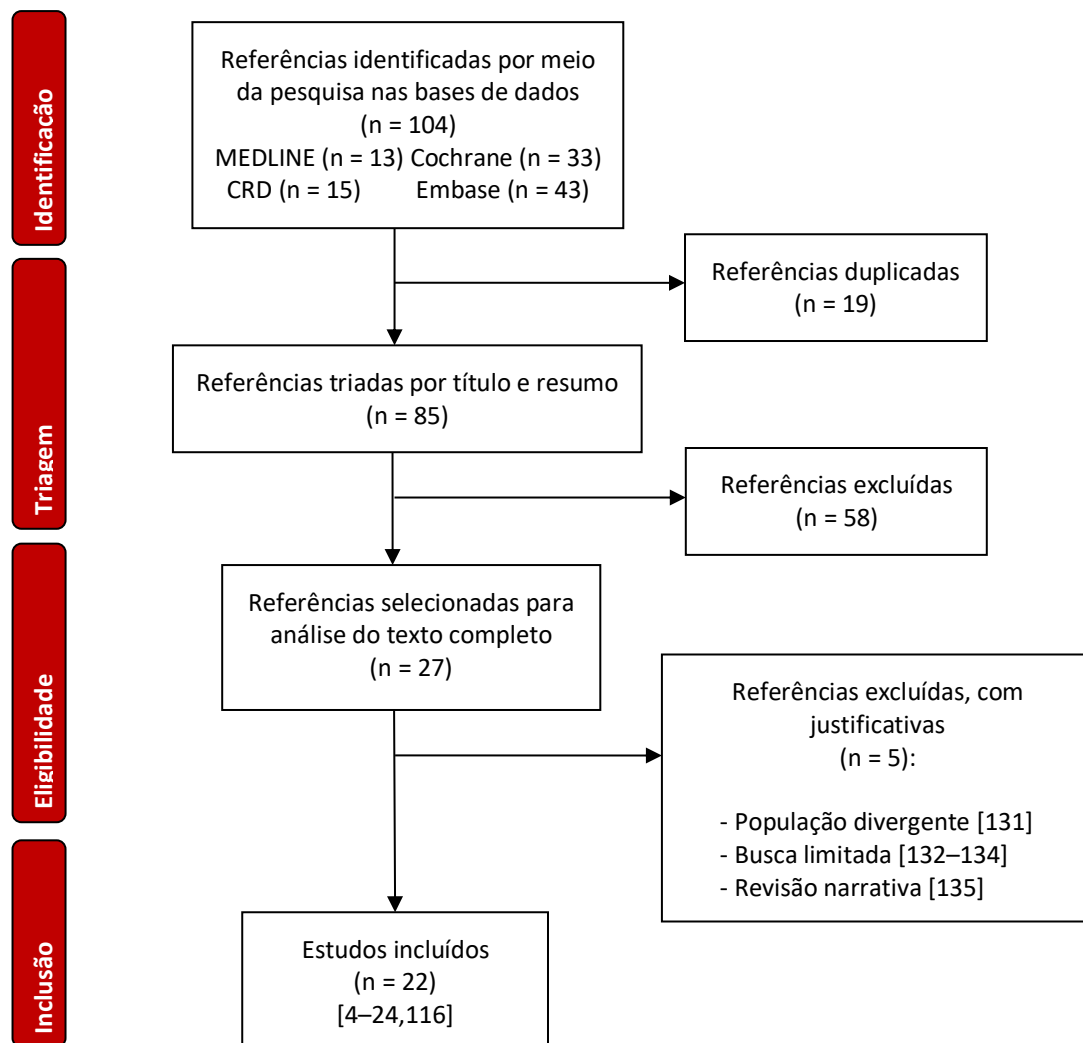


FIGURA 1. Fluxograma do processo de seleção das revisões sistemáticas

Uma busca adicional por novos ECR, publicados a partir janeiro de 2012 (data da busca da revisão mais completa), foi realizada no MEDLINE (via Pubmed) com os seguintes termos (Quadro 4), quando foram identificados 13 referências [96,100,101,106–115] de ensaios clínicos não consideradas nas revisões anteriores.

QUADRO 4. 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
----------------------------	--	----	----

II) 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 [39], e se encontram descritas a seguir.

III) Resumo das evidências utilizadas

Das 22 referências selecionadas [4–24,116], um total de 17 revisões teve seu foco de estudo na eficácia do uso da risperidona em indivíduos com TEA [5–8,11,12,15–24]. 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 [107], risperidona associada à buspirona [110], risperidona associada ao celecoxibe [115], risperidona associada à galantamina [113], risperidona associada à *Ginkgo biloba* [108], risperidona associada à memantina [114], risperidona associada à N-acetilcisteína [106,109], risperidona associada à pioglitazona [111] e risperidona associada ao riluzol [112]. 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 5**.

Destes, o estudo multicêntrico de maior destaque, McCracken (2002)[98], avaliou um total de 101 crianças, tendo os demais estudos avaliando amostras menores. Apenas um dos estudos avaliou o uso da risperidona em pacientes adultos [99], tendo os demais avaliando seu uso em crianças e adolescentes [97,98,102,117]. A maioria dos estudos comparou a risperidona com um grupo placebo, e apenas dois estudos compararam diretamente a risperidona com outras opções. Nesse caso, um estudo avaliou a risperidona comparada ao haloperidol [102] e outro comparou com o aripiprazol [96]. 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 para crianças e adolescentes quanto para 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 5**, 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)[118] e a *Ritvo–Freeman Real Life Rating Scale* (RF-RLRS) [119]. 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) [120], 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) [121], *Children’s Global Assessment Scale* (CGAS) [122], *Nisonger Child Behavior Rating Form* (N-CBRF) [123], *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) [124], *Self-injurious Behavior Questionnaire* (SIB-Q) [125], *Turgay DSM-IV PDD Rating Scale* [126] 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.

Com base nos resultados descritos no **Quadro 5**, as evidências disponíveis dão suporte à 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.

Segurança

Das 22 referências selecionadas, um total de 5 revisões teve seu foco nos eventos adversos associados ao uso da risperidona [4,9,10,13,14].

Em relação ao ganho de peso, uma das revisões sistemáticas incluídas [14] comparou os efeitos dos variados agentes antipsicóticos. Seus resultados de meta-análise 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 (IC 95%: 1,17 a 1,69), contudo, de menor risco quando comparada à olanzapina: ganho de 3,45 kg (IC 95%: 2,93 a 3,97). Tais diferenças se refletem em um Numero Necessário para Causar Dano (NNH) de 3 (olanzapina, IC 95%: 2,1 a 3,1), 6 (risperidona, IC 95%: 4,2 a 6,3) e 9 (quetiapina, IC 95%: 6,4 a 13,5). Tais resultados foram consistentes com outras revisões [4,13]. 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 [9].

Quanto ao aumento dos níveis séricos de prolactina, os dados não permitiram a realização de meta-análises, 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 [9,14]. Tal aumento pode resultar em distúrbios como alterações menstruais, disfunção sexual e galactorreia [13,127].

Uma revisão sistemática abordou especificamente a associação da risperidona com a incidência de discinesia tardia (movimentos involuntários) [10]. 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% (IC 95%: 0,037 a 1,10). Dos 3 casos relatados, 2 foram resolvidos algumas semanas após a suspensão 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 baixa ao considerar suas potenciais limitações (**Quadro 6**). Essa conclusão confirma a necessidade de que a recomendação de uso da risperidona em

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

QUADRO 5. RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS PRIMÁRIOS

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: McDougle <i>et al</i>, 1998 [99]</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 (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, saliva anormal. - Peso corpóreo: ganho significativo (valores não relatados) - Sinais vitais: sem relato de alterações

CONTINUA

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: McCracken <i>et al</i>, 2002 [98]</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 < 0,05) * As quedas dos escores de irritabilidade refletiram uma melhora de 14% vs. 14% sobre a avaliação basal. <p>- CGI-Improvement CGI-I ≤ 2: 75,5% vs 11,5% (P < 0,001).</p> <p>- Resposta positiva: 69% vs. 12% (p < 0,001).</p> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns: sonolência, fadiga, salivação, tremor, 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 e condução anormal em 1 paciente

CONTINUA

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: Shea <i>et al</i>, 2004 [97]</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 * As quedas dos escores de irritabilidade refletiram uma melhora de 31% vs. 31% sobre a avaliação basal. No subgrupo de autismo, a queda foi de 7,5 (p ≤ 0,01), refletindo uma melhora de 65,5% vs. 34,7% sobre a avaliação basal. <p>- N-CBRF (versão de pais)</p> <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 <p>-VAS (principalmente agressividade e ataque de raiva) Queda de 8,6 vs. 5,7 (p < 0,05).</p> <p>- CGI-Improvement CGI-I ≤ 2: 54% vs. 18% (p < 0,001)</p> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns: sonolência, tremores, infecção respiratória superior, rinite, aumento de apetite, dor abdominal, constipação, apatia, taquicardia, fadiga e salivação - Peso corpóreo: Ganho de 2,7 ± 2,0 kg vs. 1,0 ± 1,6 kg (p < 0,001)

				<p>- Cardiovascular: Aumento da frequência cardíaca de 8,9 (bpm) vs. 8,3 (bpm) (p < 0,01). Aumento de PA sistólica de 4,0 (mmHg) vs. queda de 0,6 (p < 0,01). Taquicardia e condução anormal em um paciente.</p>
--	--	--	--	--

CONTINUA

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: Nagaraj <i>et al</i>, 2006 [117]</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, agitação e irritabilidade (p < 0,01). Ausência de significância nos domínios de comunicação 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 peso - Peso corpóreo: Ganho de 1,71 ± 1,3 vs. 2,81 ± 2,04 (não significativo) - Sinais vitais: sem relato de alterações
<p>Artigo principal: Miral <i>et al</i>, 2008 [102]</p> <p>Delineamento: ECR, duplo-cego</p> <p>Seguimento: 12 semanas</p> <p>Financiamento:</p>	<p>País: Turquia</p> <p>Situação clínica: Autismo</p> <p>Tamanho da amostra: 32 (Masculino: 24)</p> <p>Idade: 8–18 anos, média</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 	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RF-RLRS <ul style="list-style-type: none"> RF-RLRS - Sensório-motor: não significativo RF-RLRS - Social: não significativo RF-RLRS - Afetividade: não significativo RF-RLRS - Sensório: não significativo RF-RLRS - Linguagem: não significativo - ABC: Queda de 48,8 vs. 21,3 (p < 0,01) - CGI-I: não significativo - Turgay DSM-IV PDD Rating Scale: Queda de 38 vs. 18 (p < 0,01)

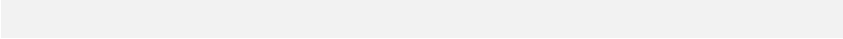
Privado (Janssen-Cilag)	de 10,5 ± 2,8 anos		- Perfil bioquímico e cardiovascular	Segurança: - Efeitos adversos comuns: constipação, enurese noturna e infe respiratória (trato superior). - Peso corpóreo: 4.3 ± 0.7 kg vs. 4.6 ± 0.1 kg (não significante) - Perfil bioquímico e cardiovascular: maior aumento de prolactin ginecomastia).
----------------------------	-----------------------	--	---	--

CONTINUA

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: Scahill <i>et al</i>, 2012 [100] e Aman <i>et al</i>; 2009 [128]</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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HSQ - ABC - Vineland <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns - Peso corpóreo 	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HSQ: melhora de 71% vs 60% (p = 0,006)) - ABC <ul style="list-style-type: none"> 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 significativo) ABC - Retiro social: Queda de 10,9 vs. 10,7 (não significativo) ABC - Comportamento estereotipado: Queda de 4,39 vs. 4,3 - Vineland (equivalente-idade): <ul style="list-style-type: none"> 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>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns: Rinite (80%); tosse (76%); aumento de peso (75%); fadiga (75%); aumento de peso (75%); sonolência (56%); salivação (42%) e enurese (39%). - Peso corpóreo: mudança do percentil 67,55 ± 27,36 para 80,98

CONTINUA

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: Kent et al, 2013 [101]</p> <p>Delineamento: ECR, duplo-cego</p> <p>Seguimento: 6 semanas</p> <p>Financiamento: Privado (Johnson & Johnson)</p>	<p>País: Estados Unidos</p> <p>Situação clínica: Autismo</p> <p>Tamanho da amostra: 96 (Masculino: 84)</p> <p>Idade: 4–18 anos, média de 9,0 ± 3,1 anos</p>	<p>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</p> <p>Controle: Placebo</p>	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns - Perfil bioquímico - Peso corpóreo - Sinais vitais 	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ABC-Irritabilidade*: Queda de 12,4 vs. 3.5 (p < 0,001). *Grupo de alta dose comparado ao placebo (baixa dose não significância estatística). Houve melhora nos domínios de hiperatividade e comportamento estereotipado, mas não nos domínios de fala inapropriada e 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 alta 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 alta dose não demonstrou significância estatística. <p>Segurança*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos comuns: Aumento de apetite (35%), sedação (13%) e de peso corpóreo (13%) e sonolência (11%). - Perfil bioquímico: Prolactina: Aumento de 20,23 ng/mL vs. 1,27 ng/mL (de oligomenorreia); Insulina: Aumento de 2,36 µU/mL vs. queda de 2,36 µU/mL e Triglicerídeos: Aumento de 12,4 mg/dL vs. queda de 2,36 mg/dL - Peso corpóreo: Aumento 2,4 ± 2,07 kg vs. 0,7 ± 1.19 kg; IMC: Aumento de 1,35 ± 1,35 kg/m² vs. 0,1 ± 0.67 kg/ m² - Sinais vitais: sem mudanças clinicamente relevantes. *Valores relem a comparação entre o grupo de alta dose



--	--	--	--	--

CONTINUA

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: Ghanizadeh et al, 2014 [96]</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 (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 tratamentos.</p> <p>Segurança: - Efeitos adversos comuns: aumento de apetite (40% vs. 34,5%), vs. 31%) e sonolência (16,7% vs. 20,7%), sem diferenças significativas entre tratamentos. - Peso corpóreo: valores não relatados, sem diferenças significativas entre tratamentos. - Sinais vitais: valores não relatados, sem diferenças significativas entre 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.

QUADRO 6. 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 Escalas 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.		

APÊNDICE B – ESCALA DE COMPORTAMENTO ATÍPICO

(Aberrant Behavior Checklist - ABC)ⁱ

Nome do paciente: _____	Nome do avaliador: _____
Sexo (circular): Masculino / Feminino	Relação com o paciente (marque uma alternativa):
Data de nascimento: ____/____/____ Dia Mês Ano	<input type="checkbox"/> Pais
Data de hoje: ____/____/____ Dia Mês Ano	<input type="checkbox"/> Professor
	<input type="checkbox"/> Treinador/Supervisor
	<input type="checkbox"/> Outro (especifique): _____
	Onde o paciente foi observado:
	<input type="checkbox"/> Casa
	<input type="checkbox"/> Escola
	<input type="checkbox"/> Creche
	<input type="checkbox"/> Consultório
	<input type="checkbox"/> Outro (especifique): _____
Caso esteja na escola, qual o tipo (marque uma alternativa):	
<input type="checkbox"/> Escola para portadores de necessidades especiais.	<input type="checkbox"/> Escola de inclusão
<input type="checkbox"/> Escola para portadores de autismo.	<input type="checkbox"/> Escola comum
	<input type="checkbox"/> Outros (especifique): _____
Grupo étnico (marcar):	
<input type="checkbox"/> Branco	<input type="checkbox"/> Pardo
<input type="checkbox"/> Negro	<input type="checkbox"/> Outros (especifique): _____
Situação clínica do paciente (por favor, circule):	
a. Surdez?	Não Sim ? (Não sei)
b. Cegueira?	Não Sim ? (Não sei)
c. Epilepsia?	Não Sim ? (Não sei)
d. Paralisia cerebral?	Não Sim ? (Não sei)
e. Outro _____	
MEDICAÇÕES EM USO ATUALMENTE (Por favor, liste todas as medicações e sua dosagem)	
1. _____	
2. _____	
3. _____	

© 1994 Slosson Educational Publication, Inc.

ⁱ Versão traduzida por Losapio et al, 2011[129]. A escala ABC foi incluída neste Protocolo com a permissão de seus autores Aman et al, 1985[73]. Para outros usos, deve-se entrar em contato com os autores (michael.aman@osumc.edu) ou com a editora Slosson Educational Publications, Inc. P.O. Box 28, East Aurora, New York 14052, USA.

INSTRUÇÕES

A escala de sintomas ABC comunitária foi elaborada para ser usada em pacientes que vivem em comunidade. Por isso o termo *paciente* é usado para se referir à pessoa que está sendo avaliada, que pode ser uma criança em idade escolar, um adolescente ou um adulto.

Pontue o comportamento do paciente em relação às quatro últimas semanas. Para cada item decida se o comportamento é um problema e circule o número apropriado:

- 0 = não é problema;
- 1 = o comportamento é um problema, mas em grau leve;
- 2 = o problema tem gravidade moderada;
- 3 = o problema é grave.

Quando estiver julgando o comportamento do paciente, tenha em mente os pontos a seguir:

a) Considere a frequência com que cada comportamento acontece de forma relativa. Por exemplo, se um paciente tem em média mais acessos de fúria do que a maioria de outros pacientes que você conhece, ou do que a maioria dos seus colegas de classe, a gravidade é provavelmente moderada (2) ou grave (3), mesmo que ocorra somente uma ou duas vezes por semana. Outros comportamentos, como desobediência, provavelmente precisam ocorrer com maior frequência para merecer a pontuação máxima.

b) Considere a opinião de outros cuidadores do paciente, caso você tenha acesso a essa informação. Se o paciente tem problemas com outros, mas não com você, tente levar em conta a situação de maneira geral.

c) Tente considerar se um determinado comportamento interfere no desenvolvimento, funcionamento ou relacionamento dele/dela. Por exemplo, balançar o corpo ou retraimento social podem não perturbar outras crianças ou adultos, mas certamente atrapalha o funcionamento ou desenvolvimento individual.

Não se detenha muito tempo em cada item, sua primeira impressão geralmente é a correta.

1.	Excessivamente ativo(a) em casa, na escola, no trabalho ou em qualquer lugar	0	1	2	3
2.	Fere-se de propósito	0	1	2	3
3.	Indiferente, lento(a), parado(a)	0	1	2	3
4.	Agressivo(a) com outras crianças ou adultos (verbalmente ou fisicamente)	0	1	2	3
5.	Procura se isolar dos outros	0	1	2	3
6.	Movimentos corporais repetitivos e sem sentido	0	1	2	3
7.	Barulhento(a) (ruídos grosseiros e inapropriados)	0	1	2	3
8.	Grita inapropriadamente	0	1	2	3
9.	Fala excessivamente	0	1	2	3
10.	Crises de birra/acesso de fúria	0	1	2	3
11.	Comportamentos estereotipados; movimentos anormais, repetitivos	0	1	2	3
12.	Preocupado(a), fixa o olhar no vazio	0	1	2	3
13.	Impulsivo(a) (age sem pensar)	0	1	2	3
14.	Irritável e queixoso(a)	0	1	2	3
15.	Inquieto(a), incapaz de permanecer sentado(a)	0	1	2	3
16.	Retraído(a); prefere atividades solitárias	0	1	2	3
17.	Estranho, comportamento esquisito	0	1	2	3
18.	Desobediente; difícil de controlar	0	1	2	3
19.	Grita em momentos inapropriados	0	1	2	3
20.	Expressão facial imóvel, fixa; falta de resposta emocional	0	1	2	3

21.	Incomoda os outros	0	1	2	3
22.	Fala repetitiva	0	1	2	3
23.	Não faz nada a não ser ficar sentado(a) e olhar os outros	0	1	2	3
24.	Não é cooperativo	0	1	2	3
25.	Depressivo(a)	0	1	2	3
26.	Resiste a qualquer forma de contato físico	0	1	2	3
27.	Movimenta ou balança a cabeça de trás para frente repetidamente	0	1	2	3
28.	Não presta atenção às instruções	0	1	2	3
29.	Os pedidos têm que ser atendidos imediatamente	0	1	2	3
30.	Isola-se de outras crianças ou de adultos	0	1	2	3
31.	Tumultua as atividades em grupo	0	1	2	3
32.	Fica sentado(a) ou em pé na mesma posição por muito tempo	0	1	2	3
33.	Fala sozinho(a) em voz alta	0	1	2	3
34.	Chora por mínimos aborrecimentos e machucados	0	1	2	3
35.	Movimentos repetitivos das mãos, do corpo ou da cabeça	0	1	2	3
36.	O humor muda rapidamente	0	1	2	3
37.	Não acompanha as atividades estruturadas (não reage)	0	1	2	3
38.	Não permanece sentado (ex. durante as lições ou outras atividades, refeições etc.)	0	1	2	3
39.	Não fica sentado(a) nem por um tempo mínimo	0	1	2	3
40.	Difícil alcançá-lo(la), contatá-lo(la) ou chegar até ele(ela)	0	1	2	3
41.	Chora e grita inapropriadamente	0	1	2	3
42.	Prefere ficar sozinho(a)	0	1	2	3
43.	Não tenta se comunicar por palavras ou gestos	0	1	2	3
44.	Distrai-se com facilidade	0	1	2	3
45.	Balança ou agita as mãos ou pés repetidamente	0	1	2	3
46.	Repete várias vezes uma palavra ou frase	0	1	2	3
47.	Bate os pés, ou faz barulho estrondoso com objetos ou bate portas com força	0	1	2	3
48.	Constantemente corre ou pula em torno do cômodo	0	1	2	3
49.	Balança o corpo para trás e para frente repetidamente	0	1	2	3
50.	Causa machucados em si mesmo	0	1	2	3
51.	Não presta atenção quando falam com ele(ela)	0	1	2	3
52.	Pratica violência contra si próprio	0	1	2	3
53.	Inativo(a), nunca se move espontaneamente	0	1	2	3
54.	Tende a ser excessivamente ativo(a)	0	1	2	3
55.	Reage negativamente ao contato afetivo	0	1	2	3
56.	Ignora propositalmente as instruções	0	1	2	3
57.	Tem acesso de fúria ou birra quando contrariado	0	1	2	3
58.	Demonstra pouca reação social aos outros	0	1	2	3

APÊNDICE C – ESCALA DE AUTOAGRESSÃO E AGRESSÃO

(Behavior Problems Inventory - BPI-S)ⁱⁱ

Instruções

Nas páginas seguintes você encontrará definições gerais seguidas de descrições específicas de três tipos de problemas de comportamento: comportamentos de autoagressão (itens 1-15), comportamentos estereotipados (itens 16-40) e comportamentos agressivos ou destrutivos (itens 41-52).

Por favor, indique quais comportamentos você observou a pessoa **nos últimos dois meses** circulando o número no quadrado adequado para indicar: (a) com que frequência o comportamento descrito geralmente ocorre (frequência) e (b) quão problemático é este comportamento (severidade).

Se o comportamento não foi observado durante os últimos dois meses, escolha "nunca" (ou seja, número "0").

Pontuação

Abaixo apresentamos exemplos de três itens pontuados para o comportamento de uma pessoa chamada Jane:

1. Jane nunca foi vista mordendo a si própria (*escolha "nunca" ou "0" para o item 1*).
2. Entretanto, Jane dá tapas e socos no próprio rosto. Quando não é observada ela o faz quase constantemente (*escolha "o tempo todo" ou "4" na escala de frequência para o item 2*). Este comportamento potencialmente causa sérios danos e Jane tem calos espessos em sua testa (*escolha "grave" ou "3" na escala de severidade*).
3. Jane também dá tapas nas próprias coxas, isso acontece com menos frequência, mais ou menos a cada cinco ou dez dias (*escolha "semanalmente" ou "2" na escala de frequência do item 3*). Entretanto este comportamento tem sido uma grande preocupação por ter causado sérios machucados (*escolha "severo" ou "3" na escala de severidade do item 3*).
4. Para obter a pontuação da subescala para esses três itens, some os valores numéricos dos quadrados selecionados, separadamente para as escalas de frequência e severidade.

		Frequência					Severidade		
		Nunca	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente	O tempo todo	Leve	Moderada	Grave
1	Morder a si próprio (com tal força que a marca dos dentes pode ser vista por algum tempo; vermelhidão ou corte na pele podem ocorrer)	X	1	2	3	4	1	2	3
2	Bater na cabeça com a mão ou com outra parte do corpo (por exemplo, tapas no rosto, bater o joelho contra a testa) com ou contra objetos (por exemplo, jogar-se contra a parede, bater na cabeça com um brinquedo).	0	1	2	3	X	1	2	X
3	Bater no próprio corpo (exceto cabeça) com as mãos ou outra parte do corpo (por exemplo, chutar-se, dar tapas nos braços ou coxas) com ou contra objetos (por exemplo, bater nas pernas com um bastão, socar a parede).	0	1	X	3	4	1	2	X
				Frequência total		6	Severidade total		6

© 2001, Johannes Rojahn

ⁱⁱ Versão traduzida por Baraldi et al, 2013[130]. A escala em seu formato reduzido (BPI-S) foi incluída neste Protocolo com a permissão de seus autores Rojahn et al, 2012[76]. Para outros usos, deve-se entrar em contato com os autores (jrojahn@gmu.edu).

Comportamento de autoagressão

Definição geral: Comportamento de Automutilação (CAA) causa dano ao corpo da própria pessoa, isto é, o dano já ocorreu ou é esperado caso o comportamento não seja tratado. Os CAA ocorrem repetidamente da sempre mesma forma e são característicos daquela pessoa.

		Frequência					Severidade		
		Nunca	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente	O tempo todo	Leve	Moderada	Grave
		1	Morder a si próprio (com tal força que a marca dos dentes pode ser vista por algum tempo (vermelhidão ou corte na pele podem ocorrer))	0	1	2	3	4	1
2	Bater na cabeça com a mão ou com outra parte do corpo (por exemplo, tapas no rosto, bater o joelho contra a testa) com ou contra objetos (por exemplo, jogar-se contra a parede, bater na cabeça com um brinquedo).	0	1	2	3	4	1	2	3
3	Bater no próprio corpo (exceto cabeça) com as mãos ou outra parte do corpo (por exemplo, chutar-se, tapas nos braços ou coxas) com ou contra objetos (por exemplo, bater nas pernas com um bastão, socar a parede).	0	1	2	3	4	1	2	3
4	Arranhar-se (com tal força que a vermelhidão da pele seja visível, corte na pele também pode ocorrer)	0	1	2	3	4	1	2	3
5	Pica: levar à boca ou engolir objetos que não se deve por na boca ou engolir por motivo de higiene ou saúde (itens não alimentícios, tais como fezes, grama, papel, lixo, cabelo)	0	1	2	3	4	1	2	3
6	Inserir objetos em orifícios do corpo (nariz, orelha, ânus, etc.)	0	1	2	3	4	1	2	3
7	Puxar o cabelo (arrancar mechas de cabelo)	0	1	2	3	4	1	2	3
8	Ranger os dentes (evidências de dentes rangidos)	0	1	2	3	4	1	2	3
Frequência total							Severidade total		

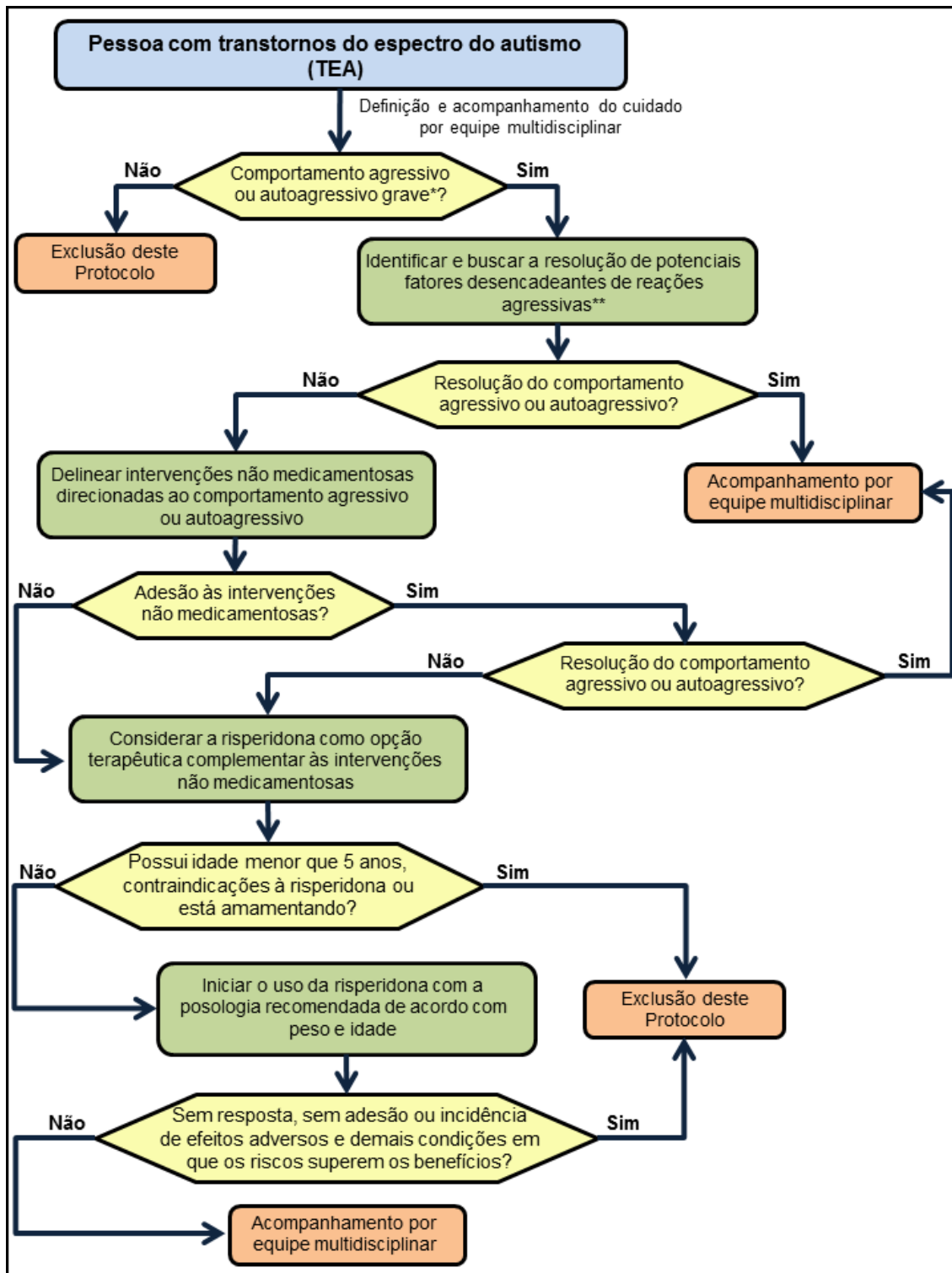
Comportamento agressivo/destrutivo

Definição geral: comportamentos agressivos ou destrutivos são ações ofensivas ou ataques manifestos deliberados em direção a outros indivíduos ou objetos. Ocorrem repetidamente da mesma forma e são característicos daquela pessoa.

		Frequência					Severidade		
		Nunca	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente	O tempo todo	Leve	Moderada	Grave
9	Bater em outros	0	1	2	3	4	1	2	3
10	Chutar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
11	Empurrar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
12	Morder os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
13	Agarrar e puxar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
14	Arranhar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
15	Beliscar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
16	Agredir verbalmente os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
17	Destruir coisas (por exemplo, rasgar roupas, jogar cadeiras, quebrar mesas)	0	1	2	3	4	1	2	3
18	Ser malvado ou cruel (por exemplo, pegar brinquedos ou comida de outros, intimidar outros)	0	1	2	3	4	1	2	3
		Frequência total					Severidade total		

© 2001, Johannes Rojahn

APÊNDICE D – ALGORITMO DE TRATAMENTO



*Comportamento de agressão ou autoagressão que indique sofrimento ou prejudique intensamente a convivência da pessoa com TEA em seu meio familiar, escolar e outros.

**Principais fatores desencadeantes de reações agressivas:

- Deficiências na comunicação que podem resultar em situações de dificuldade na compreensão ou na expressão de necessidades e desejos;
- Problemas coexistentes (físicos), tais como dor e distúrbios gastrintestinais;
- Transtornos mentais coexistentes, tais como ansiedade e depressão;
- O ambiente físico, como os níveis de iluminação e ruído;
- O ambiente social, incluindo o lar, escola e atividades de lazer;
- Alterações em rotinas ou contextos;
- Mudança do próprio desenvolvimento, incluindo a puberdade; e
- Situações de exploração ou abuso por outros.