



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Terapêutica Farmacológica e Complementar na Perturbação do Espectro do Autismo: uma revisão**

Ana Daniela Vieira Bento da Silva

---

**Maio'2017**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Terapêutica Farmacológica e Complementar na Perturbação do Espectro do Autismo: uma revisão**

Ana Daniela Vieira Bento da Silva

**Orientado por:**

Dra. Susana Martins

---

**Maio'2017**

## **Resumo:**

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é considerada uma perturbação crónica do neurodesenvolvimento, afetando cerca de 1 em cada 160 crianças (com alguma variação geográfica). É caracterizada por défices na interação e comunicação social e por um padrão de comportamentos, interesses e atividades restritivos e repetitivos, afetando grandemente a qualidade de vida dos doentes e seus familiares. A sua fisiopatologia é desconhecida, mas têm sido envolvidos tanto fatores genéticos como ambientais.

Presentemente, não foi ainda identificada uma cura para a PEA, sendo o seu tratamento baseado em intervenções comportamentais e educacionais (dirigidas principalmente aos sintomas nucleares desta perturbação) e/ou terapêutica farmacológica. Contudo, a seleção farmacológica tem sido dirigida ao controlo da sintomatologia associada, em detrimento de um tratamento etiológico, e apenas dois antipsicóticos atípicos (risperidona e aripiprazol) foram aprovados pela *United States Federal Drug Administration*, para o controlo da irritabilidade na PEA.

Devido às limitações no tratamento da PEA, diversas outras classes farmacológicas têm sido estudadas quanto ao seu potencial no controlo sintomatológico, incluindo psicostimulantes, antidepressivos, antiepiléticos e ansiolíticos, mas sem grande sucesso, dado a incerteza dos resultados das investigações. Adicionalmente, existe um novo grupo de agentes promissores, como a oxitocina, ainda em fases precoces da investigação, sendo necessários mais estudos para averiguar os seus benefícios.

Por outro lado, terapias complementares e alternativas têm sido alvo de uma grande adesão por parte desta população, nomeadamente o recurso a suplementos vitamínicos e dietas restritivas, mas os resultados têm sido infrutíferos.

Deste modo, as intervenções comportamentais e educacionais continuam a ser o pilar do tratamento da PEA, tornando-se premente o desenvolvimento de novas terapêuticas eficazes não só no controlo sintomatológico, como na potencial cura da patologia ou na sua prevenção. É, portanto, essencial investir no estudo da patogénese da PEA, de modo a tornar possível um tratamento etiológico.

**Palavras-chave:** Perturbação do Espectro do Autismo; Farmacoterapia; Novas Terapêuticas; Medicina Complementar

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

## **Abstract:**

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a lifelong neurodevelopment disorder, affecting around 1 in 160 children (but some geographic variability has been reported). It's characterized by deficits in social interaction and communication and by restrictive and repetitive behaviors, interests and activities, with a great impact on patients' and their families' quality of life. The pathophysiology is unknown, but both genetic and environmental factors have been implicated.

Currently, there's still no cure for ASD, and its treatment is based in behavioral and educational interventions (directed particularly to the core symptoms of this disorder) and/or pharmacological therapies. However, pharmacological selection has been driven to control the associated symptoms, instead of providing an etiological treatment, and only two atypical antipsychotics (risperidone and aripiprazole) have been approved by the *United States Federal Drug Administration*, for irritability management in ASD.

Because of ASD treatment limitations, many other pharmacological classes have been under study for symptom control, including psychostimulants, antidepressants, anticonvulsants and anxiolytics. However, they have been used without great success, given the ambiguity of investigations' results. Additionally, there is a new group of promising agents, such as oxytocin, still in early stages of research. Therefore, new studies are required to ascertain their benefits.

On the other hand, complementary and alternative therapies have had a great adhesion by this population, particularly the use of vitamin supplements and restrictive diets, but the results have been unfruitful.

Thus, behavioral and educational interventions continue to be the cornerstone of ASD treatment, and the development of new effective therapies, not only in symptom control, but also in the potential cure or prevention of this disorder, has become imperious. So, it is essential to invest in ASD pathophysiology research, in order to develop an etiological treatment.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorder; Pharmacotherapy; New Therapies; Complementary Medicine

The final paper reflects the author's opinion and not FML's.

## Índice:

• <b>Introdução: A Perturbação do Espectro do Autismo</b> .....	6
• <b>Tratamento da Perturbação do Espectro do Autismo</b> .....	8
• <b>Terapêutica Farmacológica</b> .....	9
Agentes Antipsicóticos/Neurolépticos .....	9
Antipsicóticos Típicos ou Convencionais.....	10
Antipsicóticos Atípicos ou de Segunda Geração .....	10
Risperidona .....	11
Aripiprazol .....	13
Outros antipsicóticos atípicos .....	15
Terapêutica usada na Perturbação de Déficit de Atenção/Hiperatividade.....	16
Antidepressivos .....	18
Antidepressivos Tricíclicos.....	18
Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina .....	19
Estabilizadores do Humor/Antiepiléticos.....	21
Outras Terapêuticas Farmacológicas.....	22
Naltrexona.....	22
Ansiolíticos .....	23
Agentes Colinérgicos .....	24
Secretina.....	24
• <b>Terapêuticas Promissoras</b> .....	25
Agentes Glutamatérgicos e GABAérgicos .....	25
Melatonina .....	27
Oxitocina .....	29
• <b>Medicina Complementar e Alternativa</b> .....	31
Vitaminas.....	32
Ácidos Gordos Essenciais .....	33
Diets .....	34
• <b>Conclusão</b> .....	35
• <b>Agradecimentos</b> .....	37
• <b>Referências Bibliográficas</b> .....	37

## **Introdução: A Perturbação do Espectro do Autismo**

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) foi primeiramente descrita em 1943 por Leo Kanner (como “*autistic disturbances of affective contact*”), ao observar crianças com alterações graves na socialização, comunicação e comportamento (1, 2). Contudo, os seus critérios de classificação têm sido alvo de um constante aprimoramento (3), sendo atualmente caracterizada, segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, Quinta Edição (DSM-5) da Academia Americana de Psiquiatria, publicado em 2013, como uma perturbação crónica do neurodesenvolvimento com três níveis de gravidade (4).

A PEA é diagnosticada, em média, por volta dos 3 a 6 anos de idade (apesar dos primeiros sintomas se poderem manifestar antes dos 3 anos) (5) e afeta aproximadamente 1 em cada 160 crianças, segundo os dados da Organização Mundial de Saúde referentes a 2016 (6) (com alguma variação geográfica, por exemplo com a seguinte prevalência relativa aos Estados Unidos da América, em 2012: 1 em cada 68 crianças com 8 anos de idade, de acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (7)). A relação homem:mulher é de 4:1 (4).

No que diz respeito a Portugal, os dados mais recentes sobre a prevalência da PEA remetem a 2007, com um estudo publicado por Guiomar Oliveira *et al.*, referente a crianças nascidas em Portugal Continental e Região Autónoma dos Açores entre 1990-1992. O estudo concluiu que a prevalência desta perturbação se aproxima das 10 por cada 10 000 crianças (8). Contudo, é importante ter em consideração a data de realização do estudo, que remete para uma época em que os conhecimentos sobre a PEA, a atenção dirigida a esta e a classificação e critérios de diagnóstico eram distintos dos que são atualmente considerados, pelo que são aconselhados novos estudos sobre a sua prevalência em Portugal.

A fisiopatologia da PEA é ainda desconhecida, mas têm sido implicados tanto fatores genéticos (com uma heritabilidade estimada de 37-90%) como ambientais (4, 9). Alguns dos fatores de risco ambientais identificados incluem: complicações pré-natais, perinatais e neonatais (como por exemplo a hipoxia) (4), infeções pré-natais por influenza, rubéola e citomegalovírus, stress materno durante a gestação, uso materno de talidomida, misoprostol e ácido valpróico durante a gravidez (10), idade paterna e materna avançada (4), baixo peso ao nascer (9) e, possivelmente, alguns mutagénicos

como mercúrio, cádmio, níquel, tricloroetileno e cloreto de vinilo e deficiência de vitamina D (5).

Dado ainda não existirem biomarcadores estabelecidos para o seu diagnóstico, este é baseado na clínica (11). De acordo com o DSM-5, a PEA é caracterizada por défices persistentes da comunicação e interação social e por um padrão de comportamentos, interesses ou atividades restritivos e repetitivos (9, 12). Segundo o DSM-5, os défices na comunicação e interação social incluem perturbações na reciprocidade socio-emocional, nos comportamentos de comunicação não-verbal e no desenvolvimento, manutenção e compreensão de relações sociais (9). Por sua vez, os comportamentos, interesses ou atividades restritivas e repetitivas consistem em estereotípias, insistência, adesão inflexível a rotinas, ritualização de comportamentos verbais e não-verbais, interesses fixos e altamente restritos anormais na intensidade ou foco, e hipo ou hiper-reatividade a estímulos sensoriais (9). Estes sintomas nucleares são ainda frequentemente acompanhados por outras perturbações emocionais e comportamentais (13), como irritabilidade, agressividade (birras, automutilação, comportamento agressivo para com os outros) (14) e ansiedade (13).

De modo a auxiliar no reconhecimento precoce desta patologia, diversos métodos de rastreio, direcionados a determinadas etapas do desenvolvimento de uma criança, têm sido frequentemente adotados (15). Destaca-se, assim, o *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT), dirigido a crianças entre os 16 e os 30 meses, segundo a Academia Americana de Pediatria (15, 16). Como testes de diagnóstico, por sua vez, salientam-se o *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), *Autism Diagnostic Interview* (ADI-R) e o *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) (15, 17). Contudo, estes instrumentos apresentam limitações no que diz respeito à sua especificidade e sensibilidade, sendo necessário um maior investimento no aprimoramento da sua eficácia (15). De forma a complementar o diagnóstico e a identificar comorbidades é igualmente importante realizar avaliações psicológica, cognitiva e da linguagem (15). Salienta-se, então, a importância da equipa multidisciplinar interveniente na caracterização e na intervenção nesta patologia.

A comorbidade é frequente na PEA (9); associações com a Perturbação do Desenvolvimento Intelectual (18) (afetando aproximadamente 50% das pessoas com PEA (19)), Perturbação da Linguagem, Perturbação do Desenvolvimento da Coordenação (9), Perturbação de Défice de Atenção/Hiperatividade (PDAH), Perturbação Desafiante de

Oposição e Perturbação de Ansiedade (11) foram já descritas. A PEA associa-se ainda a condições médicas como perturbações do sono, doenças gastrointestinais e epilepsia (4).

A PEA é, portanto, uma perturbação para a vida que afeta aspetos diversos do dia-a-dia e da vida em sociedade e apenas 3% a 10% destes doentes são aptos a viver independentemente como adultos (20). Conduz, assim, a um impacto significativo para as famílias e sociedade (19), com custos sociais e familiares a longo termo associados (21).

## **Tratamento da Perturbação do Espectro do Autismo**

Apesar do crescente interesse por esta patologia, nenhuma terapêutica se encontra atualmente aprovada para os sintomas nucleares da PEA e apenas existem alguns tratamentos baseados na evidência (4). As intervenções comportamentais/psicossociais/educacionais dirigidas a estes sintomas são atualmente o pilar do tratamento (22, 23), mas terapêuticas farmacológicas podem ser efetivas no controlo de características secundárias e comorbilidades da PEA (24), apesar de não curativas (19).

Acredita-se que até 75% dos doentes com PEA recebem algum tipo de tratamento farmacológico (18), mas apenas a risperidona e o aripiprazol, dois antipsicóticos atípicos, estão aprovados pela *United States Federal Drug Administration* (FDA) para o tratamento da irritabilidade associada à PEA (13, 18, 25). Psicostimulantes, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), ansiolíticos (2), anticonvulsivantes, inibidores da colinesterase e antagonistas opioides (18), assim como algumas terapêuticas “alternativas”, incluindo dietas e suplementos vitamínicos (26), são também frequentemente considerados, apesar da limitada evidência dos seus benefícios (18).

Em consequência de todas as descobertas controversas e falta de evidência para o tratamento da PEA, é difícil determinar que fármacos serão benéficos para o doente, sendo estes usados com base na sua eficácia relativamente a determinado sintoma, em detrimento de uma terapêutica dirigida à doença. Por outro lado, devido a esta falta de evidência, tem-se verificado um aumento dos estudos nesta área, tornando-se difícil acompanhar de todas as novas descobertas. Com o objetivo de mitigar esta dificuldade, esta revisão reúne informação sobre as terapêuticas farmacológicas atualmente consideradas para a PEA, as promissoras novas terapêuticas e algumas terapias complementares frequentemente adotadas por famílias de indivíduos com PEA.

## **Terapêutica Farmacológica**

### **Agentes Antipsicóticos/Neurolépticos**

Tem sido descrito um elevado recurso a terapêutica psicotrópica para o controlo sintomatológico em crianças e adolescentes com PEA, com estimativas que rondam os 27% a 64% (13, 27-36). Uma recente revisão sistemática, publicada em 2016, revelou uma prevalência média de 45,7% do recurso a estes fármacos pela população com PEA, sem restrição a um grupo etário específico (37). Adicionalmente, tem-se verificado uma forte associação entre o recurso à terapêutica psicotrópica e crianças com PEA associada a outras condições comórbidas, nomeadamente convulsões, PDAH, Doença Bipolar, Perturbação Obsessivo-Compulsiva, Perturbação Depressiva, Perturbação da Ansiedade, Perturbação do Desenvolvimento Intelectual, Perturbação do Sono e alterações gastrointestinais (29, 34-36). Dos agentes psicoativos mais frequentemente prescritos para a PEA, os antipsicóticos ocupam o topo da lista (2), revelando assim a elevada procura por estas terapêuticas.

Apesar dos mecanismos fisiopatológicos da PEA permanecerem por desvendar, várias teorias têm sido propostas ao longo dos anos, uma das quais se baseia na existência de alterações na neurotransmissão dopaminérgica e serotoninérgica em doentes com PEA (11). Deste modo, e tendo em consideração que os antipsicóticos típicos são potentes antagonistas dos recetores da dopamina tipo 2 (D<sub>2</sub>) e os antipsicóticos atípicos antagonistas dos recetores D<sub>2</sub> e da serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) tipo 2A (38), é compreensível o grande interesse que rodeia esta classe farmacológica. Adicionalmente, ambos os antipsicóticos típicos e atípicos desempenham um papel no tratamento de perturbações psicóticas como a esquizofrenia, doença bipolar e perturbações afetivas cuja associação com a PEA já foi demonstrada (39). Surgiu, assim, o interesse em avaliar esta classe farmacológica para o tratamento de sintomas comportamentais em indivíduos com PEA (11), tais como a automutilação, agressividade e estereotipias (40), com resultados promissores na redução destes sintomas (11, 23).

Contudo, devido à elevada incidência de efeitos adversos importantes, o seu uso tem sido limitado, particularmente o recurso a antipsicóticos típicos (11), e até aos dias de hoje somente dois antipsicóticos atípicos (risperidona e aripiprazol) foram aprovados pela FDA para o tratamento da PEA (5), como referido anteriormente. Porém, outros fármacos são também frequentemente considerados (5).

### **Antipsicóticos Típicos ou Convencionais**

Os antipsicóticos típicos, particularmente o haloperidol, apresentaram um impacto significativo na diminuição da irritabilidade em crianças com PEA (14), assim como na melhoria dos sintomas agressivos, da hiperatividade, labilidade do humor, isolamento social, estereotipias motoras, relacionamento social e aprendizagem (2, 11, 23). No entanto, a sua eficácia revelou-se inferior à da risperidona (um dos fármacos aprovados pela FDA para a PEA) (14), tanto no tratamento a curto prazo (12 semanas) como a longo prazo (24 semanas) (13).

Por outro lado, verifica-se uma elevada incidência de sintomas extrapiramidais (SEP) (2) (perturbações iatrogénicas do movimento, como parkinsonismo, distonia, acatisia e discinesia tardia (11)), descritos em mais de 10% dos doentes sob terapêutica com o haloperidol (41) (com um estudo a demonstrar incidências superiores a 50% (42)). Consequentemente, o recurso a estes agentes tem vindo a diminuir, o que levou à introdução dos antipsicóticos atípicos, com consideravelmente menores efeitos secundários motores (2). Outros efeitos adversos mencionados incluem sonolência, hipotensão ortostática e ganho ponderal (com uma incidência entre 1 a 10% na população adulta sob terapêutica com haloperidol (41)) e hiperprolactinemia (entre 0,01 a 0,1% na população adulta sob terapêutica com haloperidol (41)) (42-45). Alterações raras da condução cardíaca como prolongamento do intervalo QTc e desenvolvimento de Torsade de Pointes (45, 46) e o surgimento de alterações hematológicas (agranulocitose, neutropenia, anemia aplástica, eosinofilia, trombocitopenia, trombocitose e anemia hemolítica) (45, 47, 48) têm igualmente sido descritas.

Porém, apesar das suas desvantagens, o tratamento a curto prazo com antipsicóticos típicos é ainda comumente usado aquando o desenvolvimento de graves surtos agressivos (18).

### **Antipsicóticos Atípicos ou de Segunda Geração**

Adicionalmente à sua influência nos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico, a maioria dos antipsicóticos atípicos também apresenta afinidade para uma ampla variedade de outros recetores, incluindo recetores adrenérgicos, histaminérgicos e colinérgicos, o que explica a diversidade da sua eficiência e efeitos adversos (18). Esta classe de antipsicóticos inclui fármacos como a risperidona, ziprasidona, aripiprazol, clozapina, olanzapina e quetiapina (2, 38).

Estes agentes conduzem a benefícios nos sintomas comportamentais da PEA, nomeadamente agressividade, ansiedade e irritabilidade (49) e apresentam consideravelmente menos efeitos adversos motores (2) (provavelmente devido ao seu antagonismo 5-HT (38)). Isto levou ao crescimento da sua prescrição, em detrimento dos antipsicóticos convencionais (2), emergindo assim como terapêutica farmacológica de primeira linha para distúrbios do comportamento na PEA (50).

Contudo, especialmente quando comparados com os antipsicóticos convencionais (como o haloperidol), têm sido frequentemente associados a um maior incremento do peso corporal (42, 49) (apesar de aparentemente inferior com a ziprasidona e o aripiprazol (44)), maior risco de alterações do perfil lipídico (elevação dos níveis de triglicéridos, colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade [LDL] e/ou redução dos níveis de lipoproteínas de elevada densidade [HDL]) (45, 51) e do desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (11, 52). Tal poderá justificar o conseqüente aumento do risco de síndrome metabólica (51). Adicionalmente, apesar de inferior, o risco de SEP também não é desprezável (49) e a possibilidade de toxicidade cardiovascular deve ser igualmente considerada, nomeadamente o risco de desenvolvimento de alterações da repolarização (prolongamento do intervalo QT) (45, 46, 49), que não aparenta ser significativamente inferior ao risco associado aos antipsicóticos convencionais (53). Raras alterações hematológicas (neutropenia, linfopenia, agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, trombocitopenia, trombocitose e anemia hemolítica), têm sido igualmente descritas, salientando-se um risco significativo de agranulocitose com o recurso à clozapina (45, 47, 48, 54). Existe ainda alguma evidência de uma ligeira elevação assintomática das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase [AST], alanina aminotransferase [ALT], gama-glutamil transferase [GGT] e fosfatase alcalina) (55-57) e do desenvolvimento de icterícia colestática e cirrose (57).

Apesar da sua maior eficácia e perfil de segurança, recomenda-se que esta terapêutica seja apenas considerada após tentativa infrutífera de controlo sintomatológico através de intervenções comportamentais e quando os riscos associados com o comportamento disruptivo excedam o risco de malefício do medicamento (13).

### Risperidona

A risperidona é o antipsicótico atípico mais amplamente usado na PEA (2) e foi aprovado pela FDA em 2006 e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), para o

tratamento da irritabilidade (13) em crianças e adolescentes com PEA, com idades compreendidas entre os 5 e os 16 anos (5, 25).

Uma revisão sistemática foi publicada em 2007 pela *Cochrane Collaboration*, que revelou benefícios da risperidona relativamente à irritabilidade, isolamento social e hiperatividade e alterações modestas nas estereotipias e discurso inapropriado em crianças/adolescentes e adultos com PEA e ainda em relação à automutilação na população adulta (13). Adicionalmente, foram igualmente verificadas menores taxas de recaída após a fase de descontinuação da terapêutica, quando comparado com os grupos placebo (14).

Contudo, apesar de a risperidona ser um antipsicótico atípico e, portanto, com um perfil de efeitos adversos aparentemente menor, estes são ainda verificados (com 100% dos doentes sob terapêutica com risperidona a referirem tais eventos, em comparação com 79,5% dos participantes no grupo placebo, segundo Shea *et al.* (2004) (2)). O aumento do peso corporal é um dos mais comuns e o mais significativo (em crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 17 anos) (2), tendo-se verificado um incremento de 2,7kg em 10,0% das crianças sob terapêutica com risperidona, comparando com um aumento de 1kg no grupo placebo em 2,6% dos participantes (13), segundo Shea *et al.* (2004). Outros efeitos descritos neste estudo incluem sonolência (72,5%), infeção do trato respiratório superior (37,5%), rinite (27,5%), aumento do apetite (22,5%), dor abdominal (20,0%), obstipação (12,5%), fadiga (10,0%) e tremor (10,0%) (13, 58). Diferentes estudos referiram ainda xerostomia, enurese, agitação, sedação, diarreia, perturbação da marcha e sialorreia (2). Adicionalmente, Shea *et al.* (2004) verificaram um aumento da frequência cardíaca e pressão arterial no grupo de tratamento com risperidona, mas diferentes ensaios não reproduziram as mesmas alterações (2). Elevações dos níveis de prolactina também foram descritas no tratamento a longo prazo com risperidona, mas tais níveis tendiam a diminuir com a continuação da terapêutica (13).

No que diz respeito aos SEP, estes têm sido igualmente observados com o recurso à risperidona, apesar de a uma taxa inferior à verificada com os antipsicóticos convencionais (23). No entanto, os estudos revelaram-se um pouco controversos, com um ensaio a relatar 27,5% de SEP no grupo de tratamento (em comparação com 12,8% no grupo placebo) e outros a afirmarem a inexistência destes sintomas. (2, 13, 58).

Na esperança de alcançar melhores resultados, investigações foram conduzidas com o objetivo de estudar a associação da risperidona com outros fármacos ou intervenções,

tais como o piracetam, amantadina, galantamina, N-acetilcisteína, riluzol, memantina, celecoxibe, topiramato, pentoxifilina ou treino parental (13, 50). Estas associações produziram melhorias moderadas nos parâmetros comportamentais, mas mais estudos são necessários antes de se proceder a conclusões (13).

Outro aspeto importante de considerar é a escassez de evidência na administração deste fármaco no tratamento a longo prazo de indivíduos com PEA, uma vez que se trata de uma doença crónica frequentemente diagnosticada na infância precoce e a duração ótima do tratamento não está ainda definida (2).

### Aripiprazol

O aripiprazol é um antipsicótico atípico aprovado para o tratamento da Doença Bipolar I em crianças entre os 10 e os 17 anos, Esquizofrenia em crianças entre 13 e 17 anos (59) e Perturbação Depressiva Major (11). Mas em 2009 foi igualmente aprovado pela FDA para o tratamento da irritabilidade em crianças e adolescentes com PEA, com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos (13, 25, 50). Este fármaco é um agonista parcial dos recetores da serotonina 5-HT<sub>1A</sub> e dopamina D<sub>2</sub> e um antagonista dos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, sem afinidade considerável para com os recetores muscarínicos colinérgicos (59). É um agonista dopaminérgico quando os níveis estão muito baixos e um antagonista dopaminérgico em níveis muito elevados (11).

A *Cochrane Collaboration* publicou, em 2012, uma revisão sistemática relativamente ao uso do aripiprazol no tratamento da PEA (13), onde foi comparada a administração oral deste fármaco, em doses entre 2mg a 15mg por dia, com um grupo placebo (11). Esta revisão revelou alguma eficácia em relação à irritabilidade, hiperatividade e isolamento social e um benefício modesto relativamente às estereotipias e discurso inapropriado (11, 13). No que diz respeito à agressividade, nenhum estudo forneceu dados (11).

Tal como acontece com os outros fármacos da mesma classe, o aripiprazol apresenta uma taxa de eventos adversos superior à do placebo (13). O mais comum e importante, à semelhança do que se verifica com a risperidona, é o ganho ponderal (aumento de 1,13kg a mais do que o grupo placebo após 8 semanas de tratamento (13)), verificado em 7,7% a 28,9% dos participantes (11, 60-62), mas nenhuma diferença foi encontrada no que diz respeito ao índice de massa corporal (IMC) (11). Verificou-se ainda um aumento estatisticamente significativo do risco de sedação, sialorreia, tremores, sonolência, vômitos, infeção do trato respiratório superior e obstipação (11, 13, 50, 60).

No entanto, o aripiprazol apresenta afinidade moderada para o recetor H1, resultando num risco de sedação e aumento do peso corporal inferior ao verificado com fármacos como a clozapina e a olanzapina, que apresentam afinidade superior para este recetor (11).

Segundo o relatado pela revisão sistemática da *Cochrane Collaboration*, não se averiguaram diferenças relativamente aos níveis de LDL, HDL, triglicéridos ou glucose (13). No entanto, um estudo de seguimento demonstrou o desenvolvimento de perturbações metabólicas numa proporção significativa de participantes (30% dos quais apresentaram alterações no HDL, 7% no LDL, 5% no colesterol total, 5% nos triglicéridos e 2% nos níveis de glucose) (13). No que diz respeito à toxicidade cardíaca, diversos estudos não descreveram efeitos cardíacos significativos ou alterações eletrocardiográficas em doentes pediátricos (59).

Quanto ao desenvolvimento de SEP, uma meta-análise não verificou diferenças significativas entre o tratamento com aripiprazol ou placebo, apesar de se verificar uma tendência para o aumento de risco no grupo de tratamento ativo (11, 13). É o seu grau de atividade antagonista de 5-HT<sub>2</sub>, juntamente com a sua atividade agonista parcial de D<sub>2</sub>, o responsável pela redução do risco de desenvolvimento de SEP quando comparado com outros antipsicóticos (11).

Apesar de tudo isto, o aripiprazol aparenta ser seguro relativamente aos efeitos adversos desencadeados, a maioria sendo de natureza ligeira (59). Porém, precisam de ser realizados estudos de maiores dimensões, para reproduzir os mesmos resultados e, assim, provar a sua segurança (59).

Para estabelecer qual o agente mais efetivo no tratamento dos sintomas da PEA, o aripiprazol e a risperidona foram comparados num estudo que revelou eficácia e segurança semelhantes para o tratamento dos sintomas da PEA em crianças e adolescentes (11, 59). Contudo, uma revisão descreveu um risco inferior de desenvolvimento de distonia, taquicardia, prolongamento do intervalo QTc, hiperprolactinemia, aumento de peso e elevação dos níveis lipídicos com o aripiprazol, o que parece sugerir uma maior tolerância a este fármaco quando comparado com a risperidona (63). Foi ainda verificada uma menor frequência de cefaleias, náuseas e vômitos no grupo da risperidona (63). Porém, contrariamente ao referido anteriormente relativamente aos efeitos no peso corporal, outros estudos não verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os fármacos (14, 64, 65). Posto isto, antes de optar por uma destas terapêuticas, é

importante considerar os benefícios e os riscos de ambas em relação a cada doente em particular (14).

Em conclusão, a atual evidência suporta a eficácia e segurança do aripiprazol (59) como uma intervenção medicamentosa a curto termo para crianças/adolescentes com PEA (11). A sua eficácia é particularmente notória no tratamento da irritabilidade (59), mas estão também descritas melhorias significativas da hiperatividade e estereotípias (apesar de alterações mais modestas em relação ao último) (11). O tratamento a curto prazo com aripiprazol está ainda associado a um aumento da qualidade de vida relacionada com a saúde em crianças/adolescentes com PEA (11).

#### Outros antipsicóticos atípicos

Para além da risperidona e do aripiprazol, outros antipsicóticos atípicos também têm sido considerados para o tratamento da PEA (18). Estes apresentam igualmente um risco diminuído de efeitos secundários motores e aparentam ter uma eficácia superior à dos antipsicóticos convencionais (40).

A olanzapina tem demonstrado melhorias na diminuição da agressividade, incluindo comportamentos autoagressivos (66). No entanto, foram também verificados certos efeitos adversos, como sedação, ganho ponderal significativo e alterações metabólicas (como o desenvolvimento de diabetes *mellitus*) (66, 67).

Por sua vez, a ziprasidona tem igualmente demonstrado alguma eficácia no tratamento de sintomas na PEA, com a principal vantagem deste fármaco a consistir na aparente ausência de influência no peso corporal (23). Porém, outros efeitos adversos foram revelados, incluindo alterações da repolarização ventricular, sonolência e diminuição do apetite, mas mais estudos são necessários (23).

Relativamente à clozapina, o seu uso encontra-se limitado devido ao aumento do risco de desenvolvimento de agranulocitose e redução do limiar convulsivo (23).

A paliperidona, o metabolito ativo major da risperidona, está aprovada pela FDA para a esquizofrenia em adolescentes entre os 12 e os 17 anos, mas tem demonstrado igualmente efeitos na população pediátrica com PEA (68, 69). Alguns relatos de casos clínicos descreveram uma redução significativa da irritabilidade, mas também benefícios na hiperatividade e em alguns dos sintomas nucleares da perturbação, incluindo no isolamento social e comportamentos repetitivos (68, 69). A maioria dos efeitos adversos verificados foram ligeiros, destacando-se aumento do apetite e ganho ponderal, assim como aumento dos níveis de glucose em jejum, hiperprolactinemia e SEP (68-70).

Salienta-se ainda a eficácia deste fármaco em doentes com PEA sem resposta à risperidona (69).

No entanto, apesar destes resultados, os benefícios destes outros antipsicóticos atípicos são limitados quando comparados à risperidona e aripiprazol (18). Deste modo, devido à menor eficácia destes fármacos e à escassez de evidência de elevada qualidade, a risperidona e o aripiprazol são os únicos antipsicóticos correntemente aprovados e os mais usados em crianças/adolescentes com PEA.

### **Terapêutica usada na Perturbação de Défice de Atenção/Hiperatividade**

Fármacos usados no tratamento da Perturbação de Défice de Atenção/Hiperatividade (PDAH), particularmente psicostimulantes como o metilfenidato, têm sido alvo de interesse no tratamento de indivíduos com PEA (23). Tal deve-se ao facto de doentes com PEA apresentarem frequentemente sintomatologia observada em crianças com PDAH (incluindo desatenção, hiperatividade e impulsividade), com uma prevalência estimada entre os 13% e os 85% (13). Verificou-se, assim, um aumento de cerca de cinco vezes no recurso a terapêutica psicostimulante nesta população, entre 2003 e 2010 (13).

O metilfenidato é o psicostimulante mais frequentemente usado (18) e o fármaco de primeira linha para o tratamento da PDAH (67). O estudo RUPPAN (*Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network*) procurou avaliar os efeitos de três diferentes dosagens de metilfenidato, que classificou em baixa (0,125mg/kg), média (0,25mg/kg) e alta dose (0,5mg/kg), administradas 3 vezes por dia em crianças com PEA (71). Foram revelados benefícios relativos à hiperatividade, desatenção e impulsividade, quando comparado com o placebo, mas sem impacto na irritabilidade, isolamento social, estereotípias e perturbações do discurso (71). Salientaram ainda uma resposta superior nos subgrupos sob médias e altas doses de metilfenidato, contudo verificou-se uma taxa de descontinuação terapêutica de 18%, consequência do desenvolvimento de efeitos adversos, o que impossibilitou o estudo do efeito de doses superiores deste fármaco (13, 71). Os eventos adversos mais frequentemente mencionados incluíam diminuição do apetite (24,2% vs 3,0%), insónia inicial (18,2% vs 1,5%), irritabilidade (12,1% vs 3,0%), comportamento explosivo (13,6% vs 0%), comportamentos e pensamentos repetitivos (6,1% vs 3,0%), isolamento social (6,1% vs 0%), fadiga (6,1% vs 0%) e depressão (4,6%

vs 0%), ao comparar o grupo sob terapêutica com metilfenidato a 0,25mg/kg com o grupo placebo (71).

Jahromi *et al.* (2009) demonstram, adicionalmente, benefícios da terapêutica com metilfenidato nas áreas da comunicação social, autorregulação emocional e atenção, em crianças com PEA e hiperatividade (50, 72). E, de forma semelhante ao estudo referido anteriormente, o efeito clínico foi máximo com o recurso a doses médias (0,25mg/kg por dose, 2 vezes por dia + meia dose) (72). Outros estudos revelaram também a eficácia deste fármaco em crianças com PEA e sintomatologia compatível com PDAH, nomeadamente relativamente à hiperatividade, atenção e agressividade (50, 73, 74).

No entanto, apesar dos potenciais benefícios, a evidência sugere que a eficácia do metilfenidato não é tão notória em doentes com PEA quando comparada com crianças com PDAH (50).

Deste modo, e particularmente devido aos seus benefícios na hiperatividade, esta classe farmacológica (com principal destaque para o metilfenidato) poderá despertar algum interesse em crianças com PEA, mas mais estudos são necessários para se poderem retirar conclusões (5, 13).

Para além da terapêutica psicostimulante, outros fármacos (como a atomoxetina, um inibidor seletivo da recaptção da norepinefrina, e a clonidina, um agonista  $\alpha_{2A}$ -adrenérgico) estão aprovados para o tratamento da PDAH (50), tendo surgido interesse em averiguar os seus potenciais efeitos no controlo da sintomatologia associada à PEA.

A atomoxetina conduziu, em alguns estudos não controlados, a melhorias moderadas na hiperatividade, desatenção ou em ambos (18, 75). Porém, um estudo controlado revelou melhorias na hiperatividade/impulsividade, mas ausência de eficácia na desatenção (75, 76), e um outro ensaio falhou em demonstrar qualquer benefício com o recurso a este fármaco (75, 77). Adicionalmente, o tratamento com atomoxetina revelou ser menos benéfico e resultar em maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de efeitos adversos em indivíduos com PEA de maior gravidade (50). Dos efeitos adversos descritos destacam-se aumento da frequência cardíaca e perda ponderal (67).

Por sua vez, a clonidina também demonstrou alguma eficácia na PEA, particularmente na redução da hiperatividade, irritabilidade e impulsividade (50), mas um estudo não encontrou benefícios (13). Alguns dos efeitos secundários observados incluem sonolência, irritabilidade e hipotensão (13, 23).

Apesar de existir alguma evidência relativa à eficácia destes fármacos, são necessários estudos controlados e em maior escala e sujeitos a uma regulamentação mais apertada, de modo a fortalecer os achados até agora descritos.

## **Agentes Antidepressivos**

A serotonina é um neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC) envolvido em múltiplas vias neurobiológicas, entre as quais aquelas que regulam o humor e emoções, a interação social, o sono, comportamentos obsessivo-compulsivos e agressividade, áreas estas que se encontram frequentemente alteradas nos indivíduos com PEA (19). Deste modo, é plausível que fármacos envolvidos neste sistema possam ter benefícios nos sintomas da PEA, assim como em doenças associadas, nomeadamente a labilidade afetiva, depressão e ansiedade (19).

No início dos anos 2000, os antidepressivos eram os fármacos mais frequentemente prescritos para a PEA, apesar de presentemente o seu uso ter sido ultrapassado pelos neurolépticos e psicostimulantes (20). Apesar de atualmente não existirem agentes antidepressivos aprovados para o tratamento da PEA, eles têm sido prescritos para o tratamento das perturbações depressiva major, da ansiedade e obsessivo-compulsiva, frequentemente associadas à PEA (13), particularmente os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) (18). O seu uso também tem sido testado para o tratamento de comportamentos repetitivos, mas os resultados são ainda insatisfatórios (13).

## **Antidepressivos Tricíclicos**

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) conduzem à elevação dos níveis de serotonina no SNC, através do bloqueio da recaptção da norepinefrina e serotonina nos neurónios pré-sinápticos e, por essa razão, eles são frequentemente usados no tratamento da perturbação depressiva, da ansiedade e perturbação obsessivo-compulsiva (POC), assim como na PEA (19). No que diz respeito ao seu uso para o tratamento da PEA, a *Cochrane Collaboration* publicou, em 2012, uma revisão sistemática composta por dois estudos relativamente à clomipramina e um estudo relativo à tianeptina (13, 19).

A clomipramina mostrou-se eficaz na redução de sintomas típicos da PEA (incluindo isolamento, estereotipias e relação não espontânea com o examinador), irritabilidade e sintomas semelhantes aos verificados na POC (19). Porém, os efeitos

verificados quanto à hiperatividade não foram consistentes e nenhuma alteração significativa foi observada no que diz respeito às perturbações do discurso (19, 50).

A tianeptina, por sua vez, levou a melhorias no contacto visual, discurso inapropriado, hiperatividade (verificadas às 6 e 12 semanas de tratamento) e irritabilidade (às 12 semanas), segundo os pais das crianças sob esta terapêutica. Contudo, observações executadas por clínicos não revelaram os mesmos resultados, não tendo demonstrado diferenças entre o grupo de tratamento ativo e o controlo (13, 19).

Por outro lado, os ADTs têm sido associados a um estreito índice terapêutico e a um elevado perfil de toxicidade (na medida em que apresentam afinidade para recetores colinérgicos, histaminérgicos e adrenérgicos), o que limita o seu uso (19). Uma grande variedade de efeitos adversos foi já descrita, incluindo xerostomia (62,6%), sedação (29,1%), obstipação (26,0%), alterações do equilíbrio (28,4%), da coordenação (2,9%), e das funções cognitivas (10-20%), visão turva (11,2%), taquicardia sinusal (4,2%), hipotensão ortostática (3,9%), retenção urinária (2,9%) e ganho ponderal (2,5%) (19, 78). Perturbações da condução cardíaca (prolongamento dos intervalos PR, QRS e QT) e o desenvolvimento de sintomas psicóticos e convulsões têm igualmente sido descritos (19).

Por tudo isto e devido à limitada evidência existente, o uso de ADTs em crianças com PEA não está recomendado (13).

### **Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina**

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) são o tratamento padrão da POC, conduzindo a melhoria dos comportamentos repetitivos e compulsivos (18), existindo ainda evidência de alívio da ansiedade (5). Na medida em que comportamentos repetitivos e interesses restritos, duas das particularidades frequentemente encontradas em crianças com PEA, assemelham-se às obsessões e compulsões características da POC (23), foi sugerido que terapêuticas utilizadas para o tratamento da POC poderiam ser eficazes na PEA (23). Deste modo, os ISRSs são por vezes usados no tratamento de comportamentos mal-adaptativos na PEA, particularmente a fluoxetina e o citalopram (18).

Benefícios foram efetivamente encontrados com o recurso à fluoxetina na população adulta, nomeadamente melhorias na sintomatologia obsessivo-compulsiva, assim como com o recurso ao citalopram e escitalopram, que conduziram a benefícios na ansiedade, humor e irritabilidade (50).

Contudo, vários estudos, incluindo uma revisão sistemática publicada pela *Cochrane Collaboration* em 2013 (que estudou o efeito de fármacos como a fluoxetina, fluvoxamina e citalopram (13), em crianças com PEA entre os 3 e os 17 anos e adultos entre os 18 e os 60 anos (20)), não revelaram qualquer benefício relativamente aos comportamentos repetitivos em crianças/adolescentes, apesar de alguns ensaios verificarem uma melhoria na população adulta (13). No entanto, é possível que esta variabilidade na resposta aos ISRSs se deva a uma disfunção do sistema serotoninérgico a diferentes níveis (recetor, transporte, processamento, entre outros) e, por isso, há um potencial para o desenvolvimento de fármacos dirigidos a níveis mais específicos do sistema serotoninérgico (18).

Adicionalmente, apesar da maior tolerabilidade dos ISRSs relativamente aos ADTs (78), foi também demonstrada uma maior incidência de efeitos adversos quando comparado com o placebo (13). King *et al.* (2009) verificaram o desenvolvimento destes efeitos adversos em 97,3% das crianças sob terapêutica com citalopram versus 86,8% no grupo placebo, nomeadamente impulsividade (19,2% vs 6,6%), hiperatividade (12,3% vs 2,6%), diminuição da atenção e concentração (12,3% vs 2,6%), estereotipias (11,0% vs 1,3%), diarreia (26,0% vs 11,8%), náuseas ou vômitos (19,2% vs 7,9%), insónia (38,4% vs 22,4%) e dois casos (2,7%) de convulsões (20, 79). Por sua vez, não foram reveladas diferenças entre o grupo de tratamento e placebo, com o recurso à fluoxetina e à fluvoxamina (20). O *Committee on Safety in Medicines* (UK) e a FDA também emitiram avisos de segurança concernente ao aumento do risco de comportamentos suicidas com esta terapêutica, o que levou a uma diminuição da prescrição destes fármacos (20).

Deste modo, verifica-se que tanto os ADTs como os ISRSs não são indicados rotineiramente para o tratamento de comportamentos repetitivos em crianças com PEA, mas o seu uso pode ser considerado na PEA associada a perturbação depressiva ou obsessivo-compulsiva (13, 20).

Outro antidepressivo, a venlafaxina, um inibidor da recaptção da serotonina, norepinefrina e, em menor grau, da dopamina, tem sido alvo de algum interesse (80). Um estudo demonstrou efeitos significativos em doentes com PEA associada a perturbações comportamentais e do Desenvolvimento Intelectual, assim como uma boa tolerabilidade a este fármaco, mas mais estudos são necessários para poder aferir conclusões (80).

## **Estabilizadores do Humor/Antiepiléticos**

Os antiepiléticos são outra classe farmacológica que despertou interesse como potencial terapêutica adjuvante na PEA, nomeadamente ao ter em consideração a elevada incidência de epilepsia nestes indivíduos (81) e o recurso a estes fármacos em diversas doenças psiquiátricas, como a POC e doença bipolar, também associadas com frequência à PEA (67). Contudo, os resultados revelaram-se controversos (14).

O valproato de sódio tem demonstrado benefícios no tratamento da agressividade na população adulta com PEA (82) e alguns pequenos estudos têm igualmente sugerido a sua eficácia na agressividade e irritabilidade em crianças com PEA (83, 84). Contudo, Hellings *et al.* (2005) não conseguiram reproduzir a eficácia deste fármaco nesta população mais jovem, no que diz respeito à agressividade (85). Por sua vez, o levetiracetam conduziu a uma melhoria da agressividade, impulsividade, hipercinesia e instabilidade humoral, mas estudos mais recentes não revelaram benefícios nas perturbações comportamentais associadas à PEA (50). Adicionalmente, estes dois fármacos revelaram ser bem tolerados (5).

Um estudo de caso referente ao uso da fenitoína no tratamento da PEA revelou benefícios na função social, assim como uma boa tolerância ao fármaco, o que abriu caminho para um potencial efeito nos sintomas sociais nucleares característicos da PEA (86).

Em pequenos estudos e relatos de casos clínicos, a gabapentina, o topiramato e a carbamazepina conduziram a uma diminuição dos comportamentos autoagressivos (66). Um ensaio demonstrou ainda que a terapêutica conjunta com topiramato e risperidona poderá resultar numa redução mais significativa da irritabilidade, estereotipias e hiperatividade em crianças com PEA (81).

Por outro lado, num estudo sobre a lamotrigina (um inibidor da libertação do glutamato), não foram descritas diferenças entre o grupo de tratamento e o de controlo, mas os pais de crianças com PEA salientaram uma melhoria sintomatológica (67).

Foi também publicada uma revisão sistemática e meta-análise relativa ao uso de terapêutica antiepilética em crianças/adolescentes com PEA, não se tendo aferido diferenças significativas entre os grupos placebo e de tratamento farmacológico para a agitação/irritabilidade ou sintomatologia global (13). Contudo, os estudos analisados foram limitados, pelo que é difícil concluir sobre esta questão (13).

Assim sendo, a evidência é reduzida para suportar o uso destes fármacos no tratamento da PEA (13). A existência de efeitos adversos significativos, particularmente perturbações comportamentais, perturbações do sono/sonolência, *rash* (87) e alterações da coordenação (tonturas, vertigens, instabilidade, ataxia, dificuldades na marcha, nistagmo, diplopia e tremor) (88), contribui adicionalmente para a limitação do uso desta classe farmacológica (50).

## **Outras Terapêuticas Farmacológicas**

### **Naltrexona**

A naltrexona é um antagonista dos recetores opioides frequentemente usado para o tratamento do alcoolismo e dependência opioide, que despertou interesse como terapêutica adjuvante na PEA (89). Tal deveu-se à hipótese da existência de uma relação entre alterações do sistema opioide endógeno e a PEA (23, 89), nomeadamente pela sua influência na regulação do comportamento social (90).

Diversos estudos revelaram uma diminuição dos comportamentos autoagressivos e da hiperatividade, após tratamento com naltrexona, apesar de não se terem observado melhorias na aprendizagem ou sintomas nucleares da PEA (89, 91). Outros ensaios, contudo, afirmaram a ineficácia deste fármaco na redução de comportamentos autoagressivos (66, 91). Curiosamente, a diminuição da hiperatividade tem sido um achado consistente nos diversos estudos, mas alguns investigadores defendem que tal possa ser consequência de um efeito secundário sedativo do fármaco (92). Outros efeitos observados com a terapêutica com naltrexona incluem melhorias no isolamento social, agitação e irritabilidade (90).

Como efeitos adversos foram reconhecidos perda de peso (o efeito mais comumente verificado, com prevalências de 55,6% e 60,9% dos participantes, em dois estudos) e, em menor escala, diminuição do apetite, vômitos, sonolência e agravamento da agressividade e das estereotipias (93).

Deste modo, apesar de se verificar um potencial benefício na hiperatividade com a terapêutica com naltrexona, ainda não existe suficiente evidência para concluir sobre estes resultados (93).

## **Ansiolíticos**

A buspirona é um agonista parcial 5-HT<sub>1A</sub> e com atividade antagonista para o recetor D<sub>2</sub> (66, 94), aprovado pela FDA para o tratamento da perturbação da ansiedade na população infantil (66, 95). Além deste facto, tem demonstrado igualmente eficácia na redução dos comportamentos autoagressivos em indivíduos com Perturbação do Desenvolvimento Intelectual, efeito este que demonstrou ser independente de sintomas de ansiedade coexistentes (66).

No que diz respeito ao seu uso em crianças com PEA, Realmuto, August e Garfinkel (1989) revelaram influência da buspirona na hiperatividade, mas uma maior investigação é necessária para aferir sobre os seus potenciais efeitos nesta população (92). Mais recentemente, tem-se verificado um enfoque no uso deste fármaco para o tratamento da agressividade (66).

Chugani *et al.* (2016) estudaram ainda os efeitos da buspirona nos sintomas nucleares da PEA em crianças com menos de 6 anos (fase do desenvolvimento onde a população infantil com PEA apresenta uma capacidade de síntese de serotonina inferior à verificada em crianças sem esta patologia) (95). Não foi comprovada a existência de uma redução da sintomatologia geral da PEA, contudo foram demonstradas melhorias significativas nos comportamentos restritivos e repetitivos, com terapêutica com 2,5mg de buspirona (95). Porém, este efeito não foi verificado com o recurso a 5,0mg deste fármaco, o que sugere um efeito dose-dependente (95).

Por sua vez, Ghanizadeh e Ayoobzadehshirazi (2015) procuraram averiguar o potencial da associação de buspirona com risperidona na redução da irritabilidade em crianças/adolescentes com PEA, tendo verificado uma eficácia superior no grupo sob a associação terapêutica quando comparado com a risperidona em monoterapia (94). Não foram observados efeitos adversos graves com o recurso à buspirona (sendo os mais comumente referidos o aumento do apetite, sonolência e fadiga), mas a reduzida amostra em estudo pode ter comprometido estes resultados (94). Outros relatos de caso demonstraram igualmente um efeito modesto deste fármaco na redução da irritabilidade (96).

Algumas benzodiazepinas foram também avaliadas quanto ao seu potencial terapêutico na PEA. Num estudo, o diazepam revelou um efeito paradoxal, resultando em agravamento da hiperatividade e comportamento agressivo (92).

## **Agentes Colinérgicos**

Diversos agentes colinérgicos foram testados para o tratamento dos sintomas da PEA (89), na medida em que alguns estudos *post-mortem* sugerem que alterações colinérgicas podem estar implicadas nesta perturbação (97). Consequentemente, averiguou-se que o aumento dos níveis de Acetilcolina (ACh) na fenda sináptica (com o recurso a inibidores da acetilcolinesterase) conduzia a uma diminuição da rigidez cognitiva e a melhoria da interação social, assim como parecia modular positivamente a atenção seletiva e o processamento emocional (89).

O donepezilo, um inibidor da acetilcolinesterase, aparenta desempenhar um papel na redução da irritabilidade e hiperatividade, mas não demonstra eficácia relativamente à linguagem, letargia, estereotipias ou sintomas sociais (89, 97). No entanto, um estudo randomizado e controlado (RCT) demonstrou melhorias na linguagem expressiva e recetiva, assim como no comportamento geral característico da PEA, quando comparado com o placebo (89). Alguns autores admitiram ainda a hipótese de que este fármaco poderia influenciar as áreas da aprendizagem e cognição, em consequência do aumento da proporção do sono REM (97).

Relativamente a outros fármacos da classe, pequenos estudos não controlados foram conduzidos ao longo dos anos, tendo alguns demonstrado benefícios modestos (97). A rivastigmina apresenta potencial enquanto terapêutica na PEA, sugerindo efeitos nos sintomas comportamentais e vocabulário expressivo (89), mas efeitos adversos como náuseas, diarreia, hiperatividade e irritabilidade foram também verificados (90); por sua vez, a galantamina influenciou áreas diversas, como a irritabilidade, desatenção, hiperatividade, isolamento social, contacto visual e discurso (89).

## **Secretina**

A secretina é uma hormona polipeptídica, produzida no duodeno, que auxilia na digestão, ao promover a secreção pancreática de bicarbonato de sódio e água e a secreção hepática de biliar (23, 98). É geralmente utilizada para o tratamento de úlceras pépticas e avaliação da função pancreática, mas alguns estudos em animais modelo sugerem igualmente a sua influência no SNC e possível função como neurotransmissor (89).

O interesse da secretina como terapêutica adjuvante na PEA, surgiu quando, em 1998, um estudo não controlado revelou que 3 crianças com esta perturbação, após administração endovenosa de 2IU/kg de secretina sintética, apresentaram melhorias nas áreas social, cognitiva e da comunicação (23, 89, 91). Alguns dados sugerem que o

mecanismo que explica estes efeitos consiste na ativação do turnover metabólico da dopamina no SNC pela secretina, resultando na melhoria dos sintomas nucleares da PEA (89, 91). Outra hipótese formulada afirma que a secretina pode auxiliar na digestão, restringindo deste modo o fluxo de péptidos opioides nocivos pela barreira hematoencefálica (98).

Alguns dos efeitos adversos verificados em crianças após esta terapia, incluem diarreia, obstipação, vômitos, rubor, hiperatividade e irritabilidade (23).

No entanto, após a realização de uma meta-análise, publicada em 2012 pela *Cochrane Collaboration*, Williams *et al.* concluíram que não existe evidência relativamente aos benefícios da infusão endovenosa de uma única ou várias doses de secretina na sintomatologia da PEA, pelo que atualmente não deve ser recomendada como tratamento para esta patologia (89, 91, 99).

## **Terapêuticas Promissoras**

Novos fármacos têm sido alvo de investigação, demonstrando resultados promissores no tratamento farmacológico da PEA. De seguida, são referidas algumas destas terapêuticas.

## **Agentes Glutamatérgicos e GABAérgicos**

Agentes glutamatérgicos e GABAérgicos foram avaliados quanto à sua influência no tratamento da PEA, uma vez que disfunções na transmissão sináptica glutamatérgica e GABAérgica (18) (nomeadamente excessiva sinalização glutamatérgica e deficiente sinalização GABAérgica (100)) têm sido propostas como uma possível via fisiopatológica na PEA (18).

A memantina é um antagonista N-Metil-D-Aspartato (NMDA), responsável pelo bloqueio da transmissão glutamatérgica (89), atualmente aprovado pela FDA para o tratamento da Doença de Alzheimer (97). Investigações relativas à sua ação em indivíduos com PEA revelaram benefícios nas áreas da linguagem e comportamento social, assim como redução de comportamentos repetitivos, hiperatividade e irritabilidade quando em associação com a risperidona (18). Porém, outros ensaios falharam em reproduzir tais efeitos (97). Alguns dos efeitos adversos já descritos incluem sedação,

irritabilidade, *rash*, emese e aumento da frequência de convulsões (50), assim como o agravamento do comportamento característico da PEA (90).

A amantadina, outro antagonista dos recetores NMDA do glutamato, está atualmente indicada como antiviral e antiparkinsoniano (101). Avaliações parentais sobre o recurso a este fármaco em crianças/adolescentes com PEA não revelaram diferenças estatisticamente significativas quando comparado com o placebo, apesar de observações clínicas terem demonstrado uma melhor resposta no parâmetro da hiperatividade, mas não da irritabilidade (92, 97). Efeitos adversos incluem o desenvolvimento de insónia e sonolência (101).

No que diz respeito ao dextrometorfano, um antitússico e antagonista NMDA, não foram registadas diferenças quanto ao seu potencial terapêutico, em comparação com o grupo controlo (102).

O acamprosato, um modulador dos recetores NMDA e associado a antagonismo dos recetores metabotrópicos do glutamato (mGluR), está aprovado para o tratamento da dependência alcoólica (13, 97). Contudo, demonstrou igualmente influência na PEA, nomeadamente no isolamento social, interação social e hiperatividade (22, 50).

Um RCT de dupla ocultação, com 12 semanas de duração, avaliou a influência da N-acetilcisteína (NAC), um modulador dos recetores NMDA, na população com PEA, tendo demonstrado um efeito significativo na redução da irritabilidade (89, 97, 102, 103). Contudo, é de salientar que mais de metade dos participantes estavam a receber terapêutica psicotrópica e intervenção comportamental, o que pode confundir os resultados (102, 103).

Por sua vez, o clonazepam (uma benzodiazepina moduladora do recetor ionotrópico GABA<sub>A</sub>) também revelou alguma eficácia em modelos pré-clínicos de perturbações do neurodesenvolvimento associadas à PEA, particularmente na interação social, mas uma maior investigação é necessária (18, 104).

Apesar da falta de estudos controlados e em larga escala que permitam elaborar conclusões sobre o uso destes agentes na terapêutica da PEA, eles revelam-se promissores, incluindo para o tratamento dos sintomas nucleares que caracterizam esta perturbação (50).

## **Melatonina**

A melatonina é uma neurohormona endógena produzida predominantemente pela glândula pineal durante a noite (105, 106), que não só regula o ritmo circadiano, como também apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, está envolvida na resposta imune e desempenha um papel na regulação da plasticidade sináptica (105). Deste modo, é geralmente eficaz no tratamento de perturbações do sono (frequentemente associadas a indivíduos com PEA, com uma prevalência de 40 a 86%) (105) que conduzem, por sua vez, a um agravamento dos sintomas comportamentais desta perturbação (18).

Adicionalmente, já foi verificada na PEA uma afeção das vias da melatonina, resultando numa diminuição dos níveis desta hormona ou dos seus derivados (105); contudo, a elevação significativa dos seus níveis diurnos foram igualmente observados em doentes com esta perturbação comparativamente a indivíduos saudáveis (105). Um estudo revela ainda que alterações nos níveis de melatonina também estão presentes em pais saudáveis de crianças com PEA, o que sugere uma origem genética (106).

Consequentemente a estes achados, a melatonina tem sido estudada como possível terapêutica para a PEA, especialmente no controlo das perturbações do sono e consequentes sintomas comportamentais (105). Foram já demonstrados diversos benefícios, nomeadamente na eficiência do sono (tempo que permanece a dormir/tempo em que se encontra deitado) (107), na sua duração (aumento de cerca de 60 minutos), na latência do início do sono (redução de cerca de 60 minutos) e diminuição da frequência de despertares noturnos (105, 108).

Um outro ensaio não encontrou diferenças significativas na resposta à melatonina em crianças não medicadas previamente ao tratamento com esta hormona, quando comparadas com crianças sob terapêutica psicotrópica aquando da introdução da melatonina, mas a pequena amostra do estudo dificulta esta conclusão (109).

Para além do efeito que apresenta sobre as perturbações do sono, alguns estudos revelam que a deficiência de melatonina se encontra significativamente associada a perturbações da comunicação social, pelo que a terapêutica com esta hormona pode igualmente apresentar benefícios nesta esfera (110). Na verdade, foram já observados benefícios no comportamento diurno (105), comunicação, isolamento social, comportamentos estereotipados, rigidez e ansiedade em indivíduos com PEA, mas diversas limitações foram encontradas nestes estudos, o que dificulta as conclusões (110).

Contudo, não é claro se os benefícios da melatonina se devem aos seus efeitos no ritmo circadiano, ao seu potencial sedativo, às suas propriedades antioxidantes ou anti-inflamatórias, aos seus efeitos no sistema imune e plasticidade sináptica, ou até mesmo se se devem a uma deficiência de melatonina no organismo, uma vez que já foram demonstradas alterações em todos estes sistemas (105). Adicionalmente, a melatonina pode apresentar propriedades ansiolíticas, que poderão contribuir para a melhoria dos distúrbios comportamentais anteriores ao sono (107).

Por outro lado, a melatonina aparenta ser economicamente sustentável e segura, com o desenvolvimento de apenas efeitos adversos ligeiros ou transitórios num pequeno grupo de indivíduos (105) (estudos estabeleceram segurança com doses até 10mg (98)). Estes efeitos secundários incluem sonolência diurna, visão turva, tonturas, enurese noturna, cansaço, cefaleias e diarreia, que surgem principalmente durante os primeiros dias de tratamento e tendem a regredir totalmente após alguns dias (111). Contudo, efeitos comportamentais foram também identificados em dois inquéritos, nomeadamente o desenvolvimento de irritabilidade e hiperatividade (111). Um estudo verificou ainda um aumento da frequência de convulsões, mas Anderson *et al.* (2008) negaram a existência de um efeito pró-convulsivo em crianças e adolescentes com PEA (109, 111). Adicionalmente, não aparenta ter interações medicamentosas com os restantes fármacos frequentemente usados em doentes com PEA (105).

Está estimado que a prevalência do uso da melatonina em doentes com PEA ronda os 7% (105). As doses de melatonina usadas nos ensaios clínicos variam entre 0,5 a 15mg, com a dose mais comum a ser 3-6mg por dia, administrada 30 a 60 minutos antes da hora de dormir (108). É ainda proposto que preparações de libertação a curto prazo podem ser mais eficazes para crianças com insónia inicial, enquanto dificuldades na manutenção do sono aparentam beneficiar mais das preparações de libertação prolongada, mas tal ainda não foi avaliado em ensaios com crianças com PEA (98).

Deste modo, o recurso à melatonina como terapêutica para as perturbações do sono na PEA parece ser uma boa alternativa ao tratamento clássico com neurolépticos ou ansiolíticos (107); os dados existentes na atualidade sugerem mesmo a eficácia da melatonina neste grupo de doentes, mas a evidência é ainda limitada (108).

## Oxitocina

A oxitocina (OT) é possivelmente a molécula que mais atenção tem recebido como potencial terapêutica para os défices sociais na PEA (18). É um neuropeptídeo pituitário endógeno (13), principalmente sintetizado pelos neurónios magnocelulares dos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo e transportado para a hipófise posterior (89), de onde é libertado para a corrente sanguínea (89). Ela atua tanto centralmente (SNC) como periféricamente em diversos locais, incluindo o timo, trato gastrointestinal, útero, glândulas mamárias, ovários, corpo lúteo, placenta, âmnio, testículos, rins, coração, ossos e células endoteliais (10), sendo a sua distribuição altamente específica de cada espécie (112).

A OT encontra-se envolvida em aspetos da cognição e função social, incluindo reconhecimento e memória social, comportamentos de afiliação, formação de laços entre mãe-filho e homem-mulher e ansiedade de separação, assim como na regulação da resposta ao stress (112). Deste modo, devido à influência que apresenta em áreas nucleares da sintomatologia da PEA, foi proposta uma possível associação entre a OT e a patogénese desta perturbação (91).

Alterações genéticas ou farmacológicas no sistema da OT estão associadas com alterações na Ressonância Magnética Nuclear funcional (RMNf) em regiões cerebrais que se pensa estarem envolvidas na PEA (22), nomeadamente a amígdala, hipocampo e a área tegumental ventral do mesencéfalo (112). Adicionalmente, a OT também demonstrou aumentar os níveis de serotonina no cérebro, um mecanismo provavelmente envolvido nos seus efeitos ansiolíticos (10).

Na verdade, segundo alguns estudos publicados, crianças com PEA apresentam níveis mais reduzidos de OT no sangue (91, 113, 114) e níveis mais elevados de precursores da OT, em comparação com crianças da mesma faixa etária sem perturbações do neurodesenvolvimento (91). Contudo, esta correlação é incerta, não tendo sido reproduzida em outros ensaios, com alguns a verificarem mesmo uma elevação dos seus níveis (18, 91, 115). Polimorfismos do gene do recetor da OT e do gene CD38 (envolvido na libertação da OT) também aparentam influenciar os fenótipos sociais em humanos, independentemente do diagnóstico clínico (18, 91).

A OT tem demonstrado, em diversos estudos, conduzir a melhorias da cognição e função social, tanto em indivíduos saudáveis como em doentes com PEA, apesar de a magnitude desta resposta poder variar entre os indivíduos (22). Uma redução significativa

dos comportamentos repetitivos e promoção da aprendizagem social, também foram observadas nesta população, após administração endovenosa de OT (91).

No que diz respeito à via de administração desta terapêutica, a via oral não é adequada devido ao extenso metabolismo da OT pelo fígado e trato gastrointestinal (91). Por sua vez, através da administração endovenosa, apenas uma pequena quantidade do fármaco é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e existe uma possibilidade de desenvolvimento de contrações uterinas (91). Para além disso, é um método invasivo, o que limita a sua aplicação em ambulatório (91).

Surgiu assim a ideia de se optar pela via intranasal, que permite aceder diretamente ao líquido cefalorraquidiano (LCR) dentro de 30 minutos, alcançando concentrações efetivas de neuropéptidos no cérebro, sem efeitos adversos sistémicos (91). É de simples aplicação em ambulatório e provoca reduzido desconforto ao doente, resultando em taxas mais elevadas de adesão (10, 91).

A administração intranasal de OT já demonstrou conduzir a melhorias nas estereotípias e comportamentos autoagressivos, mas não nos comportamentos do tipo compulsivo (91, 116). Apresenta ainda benefícios no reconhecimento facial, cognição, comunicação e interação social (91), contacto visual (13), precisão empática e qualidade de vida, com efeitos adversos mínimos (112). Considerando que estes são alguns dos sintomas nucleares da PEA, os resultados aparentam indicar que a OT é uma opção terapêutica promissora para esta perturbação (91).

Uma revisão sistemática revelou que 85% dos RCTs avaliados encontraram diferenças estatisticamente significativas relativamente ao comportamento social, entre os grupos placebo e de tratamento com OT, sendo a fixação do olhar e o reconhecimento de emoções faciais, os domínios mais frequentemente beneficiados (18). Um estudo revelou ainda manutenção dos efeitos no domínio social e comportamentos repetitivos, 3 meses após a descontinuação da terapêutica (112).

Contrariamente ao mencionado anteriormente, outros estudos falharam em reproduzir os mesmo resultados, mas tal pode ser consequência do reduzido número de participantes e da curta duração do tratamento com OT nestes ensaios (10). Por outro lado, a OT por via intranasal tem um curto tempo de semivida (inferior a 2 horas), pelo que a administração de uma única dose diária pode não ser adequada para produzir efeitos clínicos significativos (10). Alguns autores sugerem ainda a possibilidade de existirem subgrupos de doentes que não beneficiam da administração exógena deste neuropéptido (91).

De um modo geral, a OT aparenta ser bem tolerada, não existindo relatos de efeitos adversos que requeressem intervenção médica ou hospitalização (10). Quando presentes, estes têm sido classificados como ligeiros, incluindo agitação, aumento da irritabilidade e hiperatividade (10), sonolência, ansiedade, depressão, cefaleias, parestesias, dorsalgia, tremores, cólicas gástricas e enurese (23). A administração endovenosa em mulheres para a indução do parto ou lactação também já conduziu a alterações cardiovasculares (taquicardia ou bradicardia), náuseas, vômitos e cefaleias (10). Quanto à administração intranasal de OT, efeitos adversos relacionados com a via de aplicação (como irritação nasal e/ou xerostomia), tonturas, sonolência e/ou cefaleias foram descritos, geralmente em populações saudáveis (10). No entanto, a segurança a médio e longo prazo não pode ser deduzida de estudos de curta duração (10).

Em conclusão, apesar de a OT ser promissora como terapêutica para os sintomas nucleares da PEA (50), alguns estudos contradizem estes achados (91), pelo que uma maior investigação é necessária para avaliar o seu papel na PEA.

## **Medicina Complementar e Alternativa**

A medicina complementar e alternativa (MCA) tem sido alvo de uma grande adesão por parte das famílias de crianças com PEA, nomeadamente no que diz respeito a suplementos dietéticos e dietas restritivas (98, 117). Dependendo da população em estudo, estimativas revelam que cerca de 28 a 95% de crianças com PEA recorrem a MCA (98, 118-121), comparando com cerca de 30% de crianças na população geral (98), onde preocupações relacionadas com a segurança e efeitos adversos das terapêuticas farmacológicas prescritas constituem uma das principais razões que justificam esta decisão (117). Foi igualmente verificado um maior recurso a estas formas terapêuticas em crianças com PEA associada a outras comorbilidades (particularmente sintomas gastrointestinais, convulsões e perturbações do comportamento) (118), assim como por famílias mais diferenciadas, mas tal não parece estar associado a uma preferência por terapias naturais ou holísticas ou tradições culturais/familiares (120).

Assim, é importante averiguar a evidência da sua eficácia, os mecanismos que justificam o seu potencial efeito e os possíveis efeitos adversos resultantes, de modo a oferecer orientações informadas (98).

## Vitaminas

A suplementação vitamínica constitui a intervenção clínica mais frequentemente recomendada para a PEA, com 49% dos médicos a recomendarem estes suplementos para crianças afetadas por esta perturbação (89), pelo que é fundamental apurar a efetividade e segurança desta terapêutica.

Um estudo piloto sugeriu a existência de uma deficiência nas concentrações plasmáticas de antioxidantes exógenos, como as vitaminas E e A, em indivíduos com PEA, pelo que se pensou que a suplementação com estas substâncias poderia ser benéfica (89).

Consequentemente, na tentativa de avaliar os efeitos dos suplementos na PEA, um RCT de dupla ocultação revelou uma melhoria sintomatológica, verificada pelos pais/cuidadores, significativamente superior no grupo de participantes a receber multivitamínicos e suplementos minerais em comparação com o grupo placebo (89). Os principais benefícios verificaram-se relativamente à hiperatividade, birras, linguagem recetiva e sintomatologia global da PEA (89), mas foram também já descritas melhorias nas perturbações do sono e sintomas gastrointestinais associados à PEA (122).

Adams *et al.* (2011) verificaram que o recurso a multivitamínicos diminuía significativamente os níveis de stress oxidativo, provavelmente devido aos efeitos da vitamina C (122). Na medida em que indivíduos com PEA apresentam níveis superiores de stress oxidativo, pensa-se que esta terapia complementar possa ser benéfica nesta população (122), tendo-se já verificado uma redução dos comportamentos estereotipados em crianças sob terapêutica com ácido ascórbico (vitamina C) (90).

A associação vitamina B6-Magnésio foi igualmente sugerida como potencial adjuvante na redução da sintomatologia associada à PEA, suposição esta apoiada no raciocínio de que estes nutrientes são essenciais para a formação de diversos neurotransmissores (como a serotonina, ácido aminobutírico, dopamina, norepinefrina e epinefrina) e na hipótese de que estes estão envolvidos na patogénese da PEA (98). Alguns estudos avaliaram o papel desta associação nesta perturbação, mas a evidência é bastante limitada, face à reduzida quantidade de ensaios e controlo verificado na sua elaboração, o que impede a formulação de possíveis recomendações (98, 123).

Vários estudos têm também sugerido que a vitamina B12 é útil no combate ao stress oxidativo em crianças com PEA (90). James *et al.* (2004) revelaram melhorias subjetivas

no comportamento destas crianças, após tratamento com ácido fólico oral e vitamina B12 subcutânea (124).

A vitamina D, por sua vez, é um neuroesteroide importante para o neurodesenvolvimento, tendo já sido determinado que a sua deficiência altera negativamente a estrutura e função cerebral (89). Apresenta também propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anti-autoimunes (89). A deficiência desta vitamina, quer durante a gravidez quer durante a infância precoce, tem sido proposta como um possível fator de risco para a PEA (125). Esta teoria é apoiada por achados como o aumento da incidência de deficiência de vitamina D e elevação das taxas de PEA em crianças cujas mães realizaram terapêutica com antiepiléticos (que causam diminuição dos níveis de vitamina D) durante a gravidez (125). Adicionalmente, um estudo de caso japonês mostrou que crianças com PEA apresentavam uma melhoria sintomatológica durante o verão, pelo que foi sugerido que a vitamina D poderia ter um efeito benéfico nesta perturbação (89).

No entanto, apesar dos benefícios demonstrados por alguns ensaios, é necessária uma maior investigação para averiguar a eficácia da suplementação oral de vitaminas como terapia adjuvante para a PEA, dada a reduzida quantidade de estudos randomizados e controlados em larga escala atualmente existentes (89, 122).

## **Ácidos Gordos Essenciais**

Ácidos gordos essenciais são ácidos gordos polinsaturados (incluindo o ácido alfa-linolénico, ácido docosahexaenóico e ácido eicosapentaenóico) não produzidos pelo organismo humano, mas que são essenciais para o normal crescimento e desenvolvimento funcional do cérebro e do sistema imune (50, 89), tendo também já demonstrado efeitos anti-inflamatórios (126).

Défices de ómega-3 ou perturbação do balanço ómega-3/ómega-6 têm sido associados a diversas perturbações do neurodesenvolvimento, tais como a PDAH, dislexia e dispraxia (127) e já foram verificados reduzidos níveis de ómega-3 em crianças com PEA (98). Deste modo, foi sugerido que estes distúrbios pudessem explicar em parte alterações verificadas na PEA, pelo que se procurou avaliar os efeitos da suplementação destes ácidos gordos essenciais na sintomatologia da PEA (89).

Os estudos realizados até à atualidade são inconclusivos, apesar de alguns relatos de casos e estudos não comparativos afirmarem benefícios em áreas como a linguagem e

aprendizagem, assim como melhorias na função cognitiva, capacidades motoras, sono, concentração, contacto visual, sociabilidade, agressividade, irritabilidade e hiperatividade, segundo o mencionado pelos pais de indivíduos com PEA (127).

No entanto, a *Cochrane Collaboration* publicou, em 2011, uma revisão sistemática sobre os benefícios do ómega-3 na PEA, não tendo averiguado diferenças estatisticamente significativas entre o grupo em estudo e o grupo controlo em todas as áreas avaliadas, nomeadamente no comportamento, interação e comunicação social, discurso, estereotípias, hiperatividade e irritabilidade (porém, o parâmetro que demonstrou maior efeito positivo, apesar de não significativo, foi o da hiperatividade) (127).

Por outro lado, aparenta ser uma terapia segura, sendo os efeitos adversos mais comumente verificados principalmente do foro gastrointestinal (128), mas estudos concluíram que estes eventos não eram significativamente diferentes dos observados no grupo controlo (98).

De um modo geral, apesar da elevada procura (um estudo demonstrou que cerca de 27,8% de famílias recorre a esta suplementação para o tratamento de crianças com PEA) (90) e da sua aparente segurança (98), não existe evidência de que os suplementos de ómega-3 são uma terapêutica eficaz para a PEA (89, 127).

## **Dietas**

Os pais de crianças com PEA optam frequentemente por dietas para o tratamento desta perturbação, quer por receio dos efeitos adversos da terapêutica farmacológica, por recomendação de familiares e amigos ou por preferirem uma abordagem mais “natural” para o tratamento dos seus filhos (120). A dieta mais frequentemente adotada neste contexto consiste na exclusão do glúten, proveniente do trigo, centeio e cevada, e da caseína, a principal proteína em produtos lácteos como o leite de vaca (23, 98). Estima-se que cerca de 40% de crianças com PEA recorrem a esta forma terapêutica (98).

Diversas são as teorias sobre a patogénese da PEA, entre as quais se encontra o papel dos péptidos opioides provenientes da degradação incompleta do glúten e da caseína, proposto por Reichelt *et al.* (1991) (98, 117). Knivsberg *et al.* (1995) argumentam ainda que estes péptidos têm um efeito adverso na atenção, maturação cerebral, interação social e aprendizagem, pelo que supuseram que dietas restritivas nestes elementos conduziriam a melhorias da aprendizagem, comportamento social, função cognitiva e capacidades comunicativas em indivíduos com PEA (117).

A *Cochrane Collaboration* publicou, em 2008, uma revisão sistemática, onde comparou os resultados de dois estudos sobre os benefícios de uma dieta sem glúten nem caseína. Um dos estudos, da autoria de Knivsberg *et al.* (2002), demonstrou benefícios nas perturbações motoras, isolamento social, comportamentos bizarros, linguagem, capacidade comunicativa e de interação (117). Pelo contrário, Elder *et al.* (2006) não observaram diferenças significativas entre o grupo de tratamento e o de controlo (117).

Desde a publicação desta revisão, outro RCT foi conduzido, avaliando os efeitos da adoção desta dieta ao longo de 3 meses, em crianças com PEA entre os 3 e os 5 anos de idade, e comparando os resultados com um grupo sob dieta pobre em açúcares (98). Observaram melhorias em diversos parâmetros comportamentais e do desenvolvimento em ambos os grupos, mas sem diferenças estatisticamente significativas entre eles (98). Adicionalmente, não foram observados efeitos adversos graves com o recurso a estas terapias (98).

Dietas restritivas, como a referida anteriormente, demonstraram ainda algum benefício no que diz respeito à sintomatologia gastrointestinal, possivelmente pela remoção de alergénios desconhecidos mal tolerados pelo organismo (129).

Para além das já mencionadas, outras opções alimentares têm sido propostas, nomeadamente dietas ricas em antioxidantes, pelo seu efeito na redução do stress oxidativo em doentes com PEA (90).

Contudo, face à reduzida quantidade de dados disponíveis sobre o recurso a estas dietas e a existência de evidências inconsistentes, elas não são atualmente recomendadas como terapêutica adjuvante na PEA (117). Por outro lado, esta restrição alimentar acarreta outras desvantagens, nomeadamente a necessidade de a família suportar um maior cargo financeiro na aquisição de alimentos próprios, o facto de se estar a instituir mais limitações ao estilo de vida já comprometido das crianças com PEA (117) e a possibilidade de afetar negativamente o estado nutricional da criança (124).

Deste modo, tendo em consideração o crescente recurso a estas terapias e a reduzida quantidade de estudos sobre o assunto, uma maior investigação é recomendada (117).

## **Conclusão**

A PEA é uma doença crónica do neurodesenvolvimento com início na infância precoce, caracterizada por défices na comunicação e interação social e comportamentos

restritivos e repetitivos, influenciando grandemente a qualidade de vida dos doentes e seus familiares. Considerando a cronicidade da perturbação e a sua variedade sintomatológica, o custo financeiro a que as famílias estão sujeitas também se revela grandemente pesado. Deste modo, torna-se imperioso o desenvolvimento de terapêuticas não só para controlo sintomatológico, mas também que conduzam à total remissão desta perturbação.

Contudo, através desta revisão da literatura atualmente existente, foi possível constatar a incerteza que rodeia a temática da terapêutica na PEA. Atualmente, não existe cura para esta patologia e ainda nenhum fármaco se encontra aprovado para o tratamento dos sintomas nucleares característicos (défices na comunicação e interação social e comportamentos restritivos e repetitivos). Deste modo, as intervenções comportamentais, psicossociais e educacionais precoces continuam a ser o pilar do tratamento da PEA (nomeadamente para os sintomas nucleares) e a terapêutica farmacológica encontra-se principalmente direcionada para o controlo da sintomatologia associada. A risperidona e o aripiprazol (dois antipsicóticos atípicos) são os únicos fármacos atualmente aprovados pela FDA, nomeadamente para o tratamento da irritabilidade associada à PEA.

Diversas outras classes farmacológicas (incluindo antidepressivos, psicostimulantes, antiepilépticos e ansiolíticos) têm sido avaliadas quanto ao seu potencial terapêutico na PEA, mas os resultados são ainda controversos, possivelmente porque se tratam de escolhas baseadas nos seus efeitos a nível sintomatológico e não de uma terapêutica dirigida à patologia em si. A fisiopatologia da PEA é ainda desconhecida e, portanto, não é possível atuar na raiz do problema, o que não permite a cura da doença ou até mesmo a prevenção do seu desenvolvimento.

Verifica-se assim a necessidade urgente em desenvolver uma terapêutica etiológica e vários novos agentes têm sido alvo de investigação, no sentido de avaliar o seu potencial terapêutico na PEA. Alguns destes têm-se revelado bastante promissores, destacando-se o papel da oxitocina e da melatonina, que têm demonstrado resultados favoráveis, inclusive nos sintomas nucleares da PEA. Porém, devido à fraca evidência atualmente existente e à inconsistência de resultados, ainda nenhum destes novos agentes é recomendado para uso clínico.

Concluindo, salienta-se a necessidade de investir nesta área de investigação, principalmente nos mecanismos fisiopatológicos da PEA, permitindo assim o desenvolvimento de novas terapêuticas farmacológicas ou não farmacológicas dirigidas à fisiopatologia da perturbação e não aos sintomas que a caracterizam. Outro aspeto digno

de atenção é o recurso a associações medicamentosas, pelo que a avaliação do seu potencial terapêutico na PEA é igualmente importante. Por outro lado, tendo em consideração a cronicidade desta perturbação, revela-se também necessária a avaliação das vias de administração da terapêutica e os custos a ela associados, de modo a proporcionar planos terapêuticos personalizados a cada doente. Apenas deste modo será possível atuar precocemente na patologia e proporcionar, futuramente, uma melhor qualidade de vida para todos os envolvidos.

### **Agradecimentos:**

A elaboração deste trabalho final no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina não teria sido possível sem a dedicação e disponibilidade da Dra. Susana Martins enquanto orientadora. Deste modo, gostaria de lhe fazer um especial agradecimento, nomeadamente pela sugestão de um tema inserido numa área da Pediatria que desperta muito o meu interesse e sobre a qual eu gostaria de fazer incidir o meu projeto, assim como por toda a disponibilidade que teve para comigo e por todas as sugestões e ideias que permitiram aperfeiçoar este trabalho. Um agradecimento igualmente especial à Prof<sup>a</sup> Doutora Maria do Céu Machado, coordenadora da Clínica Universitária de Pediatria, pelo seu consentimento em elaborar o trabalho final de Mestrado neste serviço.

Agradeço à minha irmã, por toda a disponibilidade e atenção que teve para comigo e por todas as sugestões e conselhos que me forneceu ao longo de todo este percurso e por se ter disponibilizado a ler e opinar sobre o assunto. Aos meus pais, por toda a paciência e força que me transmitiram ao longo de toda esta jornada, por me apoiarem nos momentos mais difíceis e congratularem nos momentos de maior sucesso. Por fim, mas de igual importância, um agradecimento aos meus amigos, pelo apoio incondicional.

### **Referências Bibliográficas:**

1. Kanner L. (1943) Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2:217-250
2. Jesner O. S., Aref- Adib M., Coren E. (2007) Risperidone for autism spectrum disorder. *The Cochrane Library*.

3. Oliveira G. (2009) Autismo: diagnóstico e orientação. Parte I-Vigilância, rastreio e orientação nos cuidados primários de saúde. *Acta pediátrica portuguesa* 40(6):278-287.
4. Murphy C. M., Wilson C. E., Robertson D. M., Ecker C., Daly E. M., Hammond N., Galanopoulos A., Dud I., Murphy D. G., McAlonan G. M. (2016) Autism spectrum disorder in adults: diagnosis, management, and health services development. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 12:1669-1686.
5. Kim S. K. (2015) Recent update of autism spectrum disorders. *Korean journal of pediatrics* 58(1):8-14.
6. World Health Organization (January 2016 [October 2016]). Autism spectrum disorders. Disponível a partir de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/en/#>.
7. Christensen D. L. (2016) Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR Surveillance Summaries* 65(3):1-23.
8. Oliveira G., Ataíde A., Marques C., Miguel T. S., Coutinho A. M., Mota-Vieira L., Gonçalves E., Lopes N. M., Rodrigues V., Carmona da Mota H. (2007) Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Developmental Medicine & Child Neurology* 49(10):726-733.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013; 50-59
10. Preti A., Melis M., Siddi S., Vellante M., Doneddu G., Fadda R. (2014) Oxytocin and autism: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 24(2):54-68.
11. Hirsch L. E., Pringsheim T. (2016) Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *The Cochrane Library*.
12. Posar A., Resca F., Visconti P. (2015) Autism according to diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th edition: The need for further improvements. *Journal of pediatric neurosciences* 10(2):146-148.
13. Baribeau D. A., Anagnostou E. (2014) An update on medication management of behavioral disorders in autism. *Current psychiatry reports* 16(3):1-13.
14. Fung L. K., Mahajan R., Nozzolillo A., Bernal P., Krasner A., Jo B., Coury D., Whitaker A., Veenstra-Vanderweele J., Hardan A. Y. (2016) Pharmacologic

- treatment of severe irritability and problem behaviors in autism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 137(Supplement 2):S124-S135.
15. Charman T., Gotham K. (2013) Measurement issues: screening and diagnostic instruments for autism spectrum disorders—lessons from research and practise. *Child and adolescent mental health* 18(1):52-63.
  16. Dumont- Mathieu T., Fein D. (2005) Screening for autism in young children: The Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) and other measures. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 11(3):253-262.
  17. Foley-Nicpon M., Fosenburg S. L., Wurster K. G., Assouline S. G. (2017) Identifying High Ability Children with DSM-5 Autism Spectrum or Social Communication Disorder: Performance on Autism Diagnostic Instruments. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 47(2):460-471.
  18. Peñagarikano O. (2015) New Therapeutic Options for Autism Spectrum Disorder: Experimental Evidences. *Experimental neurobiology* 24(4):301-311.
  19. Hurwitz R., Blackmore R., Hazell P., Williams K., Woolfenden S. (2012) Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *The Cochrane Library*.
  20. Williams K., Brignell A., Randall M., Silove N., Hazell P. (2013) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *The Cochrane Library*.
  21. Reichow B., Barton E. E., Boyd B. A., Hume K. (2012) Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *The Cochrane Library*.
  22. Baribeau D. A., Anagnostou E. (2014) Social Communication is an Emerging Target for Pharmacotherapy in Autism Spectrum Disorder-A Review of the Literature on Potential Agents. *Journal of the Canadian Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 23(1):20-30.
  23. Malone R. P., Gratz S. S., Delaney M. A., Hyman S. B. (2005) Advances in drug treatments for children and adolescents with autism and other pervasive developmental disorders. *CNS drugs* 19(11):923-934.
  24. Oberman L. M., Rotenberg A., Pascual-Leone A. (2015) Use of transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders* 45(2):524-536.

25. Seida J. C., Schouten J. R., Mousavi S. S., Hamm M., Beath A., Vandermeer B., Dryden D. M., Boylan K., Newton A. S., Carrey N. (2012) First-and second-generation antipsychotics for children and young adults. Comparative Effectiveness Review No. 39. Agency for Healthcare Research and Quality.
26. Sinha Y., Silove N., Hayen A., Williams K. (2011) Auditory integration training and other sound therapies for autism spectrum disorders (ASD). The Cochrane Library.
27. Mire S. S., Nowell K. P., Kubiszyn T., Goin-Kochel R. P. (2014) Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders within the Simons Simplex Collection: Are core features of autism spectrum disorder related? *Autism* 18(8):933-942.
28. Aman M. G., Lam K. S., Collier-Crespin A. (2003) Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *Journal of autism and developmental disorders* 33(5):527-534.
29. Rosenberg R. E., Mandell D. S., Farmer J. E., Law J. K., Marvin A. R., Law P. A. (2010) Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007–2008. *Journal of autism and developmental disorders* 40(3):342-351.
30. Green V. A., Pituch K. A., Itchon J., Choi A., O'Reilly M., Sigafos J. (2006) Internet survey of treatments used by parents of children with autism. *Research in developmental disabilities* 27(1):70-84.
31. Mandell D. S., Morales K. H., Marcus S. C., Stahmer A. C., Doshi J., Polsky D. E. (2008) Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 121(3):e441-e448.
32. Oswald D. P., Sonenklar N. A. (2007) Medication use among children with autism spectrum disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 17(3):348-355.
33. Witwer A., Lecavalier L. (2005) Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology* 15(4):671-681.
34. Spencer D., Marshall J., Post B., Kulakodlu M., Newschaffer C., Dennen T., Azocar F., Jain A. (2013) Psychotropic medication use and polypharmacy in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 132(5):833-840.
35. Langworthy-Lam K. S., Aman M. G., Van Bourgondien M. E. (2002) Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the

- Autism Society of North Carolina. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 12(4):311-321.
36. Coury D. L., Anagnostou E., Manning-Courtney P., Reynolds A., Cole L., McCoy R., Whitaker A., Perrin J. M. (2012) Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 130(Supplement 2):S69-S76.
  37. Jobski K., Höfer J., Hoffmann F., Bachmann C. (2017) Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 135(1):8-28.
  38. Posey D. J., Stigler K. A., Erickson C. A., McDougle C. J. (2008) Antipsychotics in the treatment of autism. *The Journal of clinical investigation* 118(1):6-14.
  39. Bobo W. V., Cooper W. O., Stein C. M., Olfson M., Graham D., Daugherty J., Fuchs D. C., Ray W. A. (2013) Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA psychiatry* 70(10):1067-1075.
  40. Barnard L., Young A., Pearson J., Geddes J., O'brien G. (2002) A systematic review of the use of atypical antipsychotics in autism. *Journal of Psychopharmacology* 16(1):93-101.
  41. INFARMED (Setembro 2015 [Fevereiro 2017]). Resumo das Características do Medicamento - Haldol. Disponível a partir de: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=4114&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4114&tipo_doc=rcm).
  42. Lieberman J. A., Tollefson G., Tohen M., Green A. I., Gur R. E., Kahn R., McEvoy J., Perkins D., Sharma T., Zipursky R. (2003) Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *American Journal of Psychiatry* 160(8):1396-1404.
  43. Meyer J. M., Koro C. E. (2004) The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophrenia research* 70(1):1-17.
  44. Reynolds G. P., Kirk S. L. (2010) Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacology & therapeutics* 125(1):169-179.
  45. Nasrallah H. A., Mulvihill T. (2001) Iatrogenic disorders associated with conventional vs. atypical antipsychotics. *Annals of Clinical Psychiatry* 13(4):215-227.

46. Glassman A. H., Bigger Jr J. T. (2001) Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *American Journal of Psychiatry* 158(11):1774-1782.
47. Hall R., Smith A., Edwards J. G. (2003) Haematological safety of antipsychotic drugs. *Expert opinion on drug safety* 2(4):395-399.
48. Stübner S., Grohmann R., Engel R., Bandelow B., Ludwig W.-D., Wagner G., Müller-Oerlinghausen B., Möller H.-J., Hippus H., Rüter E. (2004) Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 37(S1):70-78.
49. Stachnik J. M., Nunn-Thompson C. (2007) Use of atypical antipsychotics in the treatment of autistic disorder. *Annals of Pharmacotherapy* 41(4):626-634.
50. Sung M., Chin C. H., Lim C. G., Liew H. S. A., Lim C. S., Kashala E., Weng S.-J. (2014) What's in the pipeline? Drugs in development for autism spectrum disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment* 10:371-381.
51. Correll C. U., Carlson H. E. (2006) Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 45(7):771-791.
52. Jin H., Meyer J. M., Jeste D. V. (2004) Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophrenia research* 71(2):195-212.
53. Buckley N. A., Sanders P. (2000) Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Safety* 23(3):215-228.
54. Assion H.-j., Kolbinger H.-M., Rao M.-L., Laux G. (1996) Lymphocytopenia and thrombocytopenia during treatment with risperidone or clozapine. *Pharmacopsychiatry* 29(06):227-228.
55. Karaman M. G., Erdoğan A., Tufan E., Yurteri N., Özdemir E., Ankarali H. (2011) Liver function tests in children and adolescents receiving risperidone treatment for a year: A longitudinal, observational study from Turkey. *International journal of psychiatry in clinical practice* 15(3):204-208.
56. Manceaux P., Constant E., Zdanowicz N., Jacques D., Reynaert C. (2011) Management of marked liver enzyme increase during olanzapine treatment: a case report and review of the literature. *Psychiatr Danub* 23(Supplement 1):15-17.
57. Atasoy N., Erdogan A., Yalug I., Ozturk U., Konuk N., Atik L., Ustundag Y. (2007) A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31(6):1255-1260.

58. Shea S., Turgay A., Carroll A., Schulz M., Orlik H., Smith I., Dunbar F. (2004) Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 114(5):e634-e641.
59. Ghanizadeh A., Tordjman S., Jaafari N. (2015) Aripiprazole for treating irritability in children & adolescents with autism: a systematic review. *The Indian journal of medical research* 142(3):269-275.
60. Findling R. L., Mankoski R., Timko K., Lears K., McCartney T., McQuade R. D., Eudicone J. M., Amatniek J., Marcus R. N., Sheehan J. J. (2014) A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 75(1):22-30.
61. Marcus R. N., Owen R., Kamen L., Manos G., McQuade R. D., Carson W. H., Aman M. G. (2009) A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 48(11):1110-1119.
62. Owen R., Sikich L., Marcus R. N., Corey-Lisle P., Manos G., McQuade R. D., Carson W. H., Findling R. L. (2009) Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 124(6):1533-1540.
63. Khanna P., Suo T., Komossa K., Ma H., Rummel- Kluge C., El- Sayeh H. G., Leucht S., Xia J. (2014) Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *The Cochrane Library*.
64. Cohen D., Raffin M., Canitano R., Bodeau N., Bonnot O., Périsset D., Consoli A., Laurent C. (2013) Risperidone or aripiprazole in children and adolescents with autism and/or intellectual disability: A Bayesian meta-analysis of efficacy and secondary effects. *Research in Autism Spectrum Disorders* 7(1):167-175.
65. Wink L. K., Early M., Schaefer T., Pottenger A., Horn P., McDougale C. J., Erickson C. A. (2014) Body mass index change in autism spectrum disorders: comparison of treatment with risperidone and aripiprazole. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 24(2):78-82.
66. Minshawi N. F., Hurwitz S., Morriss D., McDougale C. J. (2015) Multidisciplinary assessment and treatment of self-injurious behavior in autism spectrum disorder and intellectual disability: integration of psychological and biological theory and approach. *Journal of autism and developmental disorders* 45(6):1541-1568.

67. Canitano R., Scandurra V. (2011) Psychopharmacology in autism: an update. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35(1):18-28.
68. Stigler K. A., Erickson C. A., Mullett J. E., Posey D. J., McDougle C. J. (2010) Paliperidone for irritability in autistic disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 20(1):75-78.
69. Stigler K. A., Mullett J. E., Erickson C. A., Posey D. J., McDougle C. J. (2012) Paliperidone for irritability in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychopharmacology* 223(2):237-245.
70. Kowalski J. L., Wink L. K., Blankenship K., Habenicht C. D., Erickson C. A., Stigler K. A., McDougle C. J. (2011) Paliperidone palmitate in a child with autistic disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 21(5):491-493.
71. Autism P. (2005) Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 62:1266-1274.
72. Jahromi L. B., Kasari C. L., McCracken J. T., Lee L. S., Aman M. G., McDougle C. J., Scahill L., Tierney E., Arnold L. E., Vitiello B. (2009) Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *Journal of autism and developmental disorders* 39(3):395-404.
73. Handen B. L., Johnson C. R., Lubetsky M. (2000) Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of autism and developmental disorders* 30(3):245-255.
74. Quintana H., Birmaher B., Stedje D., Lennon S., Freed J., Bridge J., Greenhill L. (1995) Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *Journal of autism and developmental disorders* 25(3):283-294.
75. Ghanizadeh A. (2013) Atomoxetine for Treating ADHD Symptoms in Autism A Systematic Review. *Journal of attention disorders* 17(8):635-640.
76. Arnold L. E., Aman M. G., Cook A. M., Witwer A. N., Hall K. L., Thompson S., Ramadan Y. (2006) Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 45(10):1196-1205.
77. Charnsil C. (2011) Efficacy of atomoxetine in children with severe autistic disorders and symptoms of ADHD: an open-label study. *Journal of attention disorders* 15(8):684-689.

78. Peretti S., Judge R., Hindmarch I. (2000) Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 101(S403):17-25.
79. King B. H., Hollander E., Sikich L., McCracken J. T., Scahill L., Bregman J. D., Donnelly C. L., Anagnostou E., Dukes K., Sullivan L. (2009) Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Archives of general psychiatry* 66(6):583-590.
80. Carminati G. G., Gerber F., Darbellay B., Kosel M. M., Deriaz N., Chabert J., Fathi M., Bertschy G., Ferrero F., Carminati F. (2016) Using venlafaxine to treat behavioral disorders in patients with autism spectrum disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 65:85-95.
81. Rezaei V., Mohammadi M.-R., Ghanizadeh A., Sahraian A., Tabrizi M., Rezazadeh S.-A., Akhondzadeh S. (2010) Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 34(7):1269-1272.
82. Huband N., Ferriter M., Nathan R., Jones H. (2010) Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *The Cochrane Library*.
83. Hollander E., Chaplin W., Soorya L., Wasserman S., Novotny S., Rusoff J., Feirsen N., Pepa L., Anagnostou E. (2010) Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology* 35(4):990-998.
84. Hollander E., Dolgoff-Kaspar R., Cartwright C., Rawitt R., Novotny S. (2001) An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *The Journal of clinical psychiatry* 62(7):530-534.
85. Hellings J. A., Weckbaugh M., Nickel E. J., Cain S. E., Zarccone J. R., Reese R. M., Hall S., Ermer D. J., Tsai L. Y., Schroeder S. R. (2005) A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Valproate for Aggression in Youth with Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology* 15(4):682-692.
86. Bird P. D. (2015) The treatment of autism with low-dose phenytoin: a case report. *Journal of medical case reports* 9(1):1-5.

87. Anderson M., Egunsola O., Cherrill J., Millward C., Fakis A., Choonara I. (2015) A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children. *BMJ open* 5(6):e008298.
88. Perucca P., Gilliam F. G. (2012) Adverse effects of antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology* 11(9):792-802.
89. Lee Y. J., Oh S. H., Park C., Hong M., Lee A. R., Yoo H. J., Shin C. Y., Cheon K.-A., Bahn G. H. (2014) Advanced pharmacotherapy evidenced by pathogenesis of autism spectrum disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 12(1):19-30.
90. Kumar B., Prakash A., Sewal R. K., Medhi B., Modi M. (2012) Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacological Reports* 64(6):1291-1304.
91. Lee S. Y., Lee A. R., Hwangbo R., Han J., Hong M., Bahn G. H. (2015) Is Oxytocin Application for Autism Spectrum Disorder Evidence-Based? *Experimental neurobiology* 24(4):312-324.
92. Aman M. G., Langworthy K. S. (2000) Pharmacotherapy for hyperactivity in children with autism and other pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 30(5):451-459.
93. Roy A., Roy M., Deb S., Unwin G. (2015) Are opioid antagonists effective in attenuating the core symptoms of autism spectrum conditions in children: a systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research* 59(4):293-306.
94. Ghanizadeh A., Ayoobzadehshirazi A. (2015) A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of adjuvant buspirone for irritability in autism. *Pediatric neurology* 52(1):77-81.
95. Chugani D. C., Chugani H. T., Wiznitzer M., Parikh S., Evans P. A., Hansen R. L., Nass R., Janisse J. J., Dixon-Thomas P., Behen M. (2016) Efficacy of Low-Dose Buspirone for Restricted and Repetitive Behavior in Young Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Trial. *The Journal of pediatrics* 170:45-53. e4.
96. Selles R. R., Storch E. A. (2013) Translation of anxiety treatment to youth with autism spectrum disorders. *Journal of Child and Family Studies* 22(3):405-413.
97. Farmer C., Thurm A., Grant P. (2013) Pharmacotherapy for the core symptoms in autistic disorder: current status of the research. *Drugs* 73(4):303-314.
98. Whitehouse A. J. (2013) Complementary and alternative medicine for autism spectrum disorders: Rationale, safety and efficacy. *Journal of paediatrics and child health* 49(9):E438-E442.

99. Williams K., Wray J. A., Wheeler D. M. (2012) Intravenous secretin for autism spectrum disorders (ASD). The Cochrane Library.
100. Erickson C. A., Veenstra-Vanderweele J. M., Melmed R. D., McCracken J. T., Ginsberg L. D., Sikich L., Scahill L., Cherubini M., Zarevics P., Walton-Bowen K. (2014) STX209 (arbaclofen) for autism spectrum disorders: an 8-week open-label study. *Journal of autism and developmental disorders* 44(4):958-964.
101. West L., Waldrop J., Brunssen S. (2009) Pharmacologic treatment for the core deficits and associated symptoms of autism in children. *Journal of Pediatric Health Care* 23(2):75-89.
102. Canitano R., Scandurra V. (2014) Glutamatergic agents in Autism Spectrum Disorders: Current trends. *Research in Autism Spectrum Disorders* 8(3):255-265.
103. Hardan A. Y., Fung L. K., Libove R. A., Obukhanych T. V., Nair S., Herzenberg L. A., Frazier T. W., Tirouvanziam R. (2012) A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. *Biological psychiatry* 71(11):956-961.
104. Han S., Tai C., Westenbroek R. E., Frank H. Y., Cheah C. S., Potter G. B., Rubenstein J. L., Scheuer T., Horacio O., Catterall W. A. (2012) Autistic-like behaviour in *Scn1a*<sup>+/-</sup> mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission. *Nature* 489(7416):385-390.
105. Rossignol D. A., Frye R. E. (2011) Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta- analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology* 53(9):783-792.
106. Melke J., Botros H. G., Chaste P., Betancur C., Nygren G., Anckarsäter H., Rastam M., Ståhlberg O., Gillberg I. C., Delorme R. (2008) Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular psychiatry* 13(1):90-98.
107. Doyen C., Mighiu D., Kaye K., Colineaux C., Beaumanoir C., Mouraëff Y., Rieu C., Paubel P., Contejean Y. (2011) Melatonin in children with autistic spectrum disorders: recent and practical data. *European child & adolescent psychiatry* 20(5):231-239.
108. Damiani J. M., Sweet B. V., Sohoni P. (2014) Melatonin: an option for managing sleep disorders in children with autism spectrum disorder. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 71(2):95-101.

109. Andersen I. M., Kaczmarek J., McGrew S. G., Malow B. A. (2008) Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *Journal of child neurology* 23(5):482-485.
110. Tordjman S., Najjar I., Bellissant E., Anderson G. M., Barbuoth M., Cohen D., Jaafari N., Schischmanoff O., Fagard R., Lagdas E. (2013) Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *International journal of molecular sciences* 14(10):20508-20542.
111. Guérolé F., Godbout R., Nicolas A., Franco P., Claustrat B., Baleyte J.-M. (2011) Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: systematic review and discussion. *Sleep medicine reviews* 15(6):379-387.
112. Anagnostou E., Soorya L., Brian J., Dupuis A., Mankad D., Smile S., Jacob S. (2014) Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: a review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain research* 1580:188-198.
113. Modahl C., Green L. A., Fein D., Morris M., Waterhouse L., Feinstein C., Levin H. (1998) Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological psychiatry* 43(4):270-277.
114. Husarova V. M., Lakatosova S., Pivovarciova A., Babinska K., Bakos J., Durdiakova J., Kubranska A., Ondrejka I., Ostatnikova D. (2016) Plasma Oxytocin in Children with Autism and Its Correlations with Behavioral Parameters in Children and Parents. *Psychiatry investigation* 13(2):174-183.
115. Taurines R., Schwenck C., Lyttwin B., Schecklmann M., Jans T., Reefschräger L., Geissler J., Gerlach M., Romanos M. (2014) Oxytocin plasma concentrations in children and adolescents with autism spectrum disorder: correlation with autistic symptomatology. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 6(3):231-239.
116. Anagnostou E., Soorya L., Chaplin W., Bartz J., Halpern D., Wasserman S., Wang A. T., Pepa L., Tanel N., Kushki A. (2012) Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Molecular autism* 3(1):1-9.
117. Millward C., Ferriter M., Calver S., Connell-Jones G. (2008) Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2(2).
118. Perrin J. M., Coury D. L., Hyman S. L., Cole L., Reynolds A. M., Clemons T. (2012) Complementary and alternative medicine use in a large pediatric autism sample. *Pediatrics* 130(Supplement 2):S77-S82.

119. Wong H. H., Smith R. G. (2006) Patterns of complementary and alternative medical therapy use in children diagnosed with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders* 36(7):901-909.
120. Hanson E., Kalish L. A., Bunce E., Curtis C., McDaniel S., Ware J., Petry J. (2007) Use of complementary and alternative medicine among children diagnosed with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders* 37(4):628-636.
121. HARRINGTON J. W., Rosen L., Garnecho A., PATRICK P. A. (2006) Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 27(2):S156-S161.
122. Adams J. B., Audhya T., McDonough-Means S., Rubin R. A., Quig D., Geis E., Gehn E., Loresto M., Mitchell J., Atwood S. (2011) Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC pediatrics* 11(1):1-30.
123. Nye C., Brice A. (2005) Combined vitamin B6- magnesium treatment in autism spectrum disorder. *The Cochrane Library*.
124. Levy S. E., Hyman S. L. (2005) Novel treatments for autistic spectrum disorders. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 11(2):131-142.
125. Kočovská E., Fernell E., Billstedt E., Minnis H., Gillberg C. (2012) Vitamin D and autism: clinical review. *Research in developmental disabilities* 33(5):1541-1550.
126. Mankad D., Dupuis A., Smile S., Roberts W., Brian J., Lui T., Genore L., Zaghoul D., Iaboni A., Marcon P. M. A. (2015) A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Molecular autism* 6(1):1-11.
127. James S., Montgomery P., Williams K. (2011) Omega- 3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *The Cochrane Library*.
128. Amminger G. P., Berger G. E., Schäfer M. R., Klier C., Friedrich M. H., Feucht M. (2007) Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biological psychiatry* 61(4):551-553.
129. Celia T., Freysteinson W. W., Frye R. E. (2016) Concurrent Medical Conditions in Autism Spectrum Disorders. *Pediatric Nursing* 42(5):230-234.