



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 7, de 12 de ABRIL de 2022.

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

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e a SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre o Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta condição;

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

Considerando o Registro de Deliberação nº 712/2022 e o Relatório de Recomendação nº 716 – Fevereiro de 2022 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral do comportamento agressivo no transtorno do espectro do autismo, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa condição em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 324, de 31 de março de 2016, publicada no Diário Oficial da União nº 62, de 01 de abril de 2016, seção 1, página 105.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MAÍRA BATISTA BOTELHO

SANDRA DE CASTRO BARROS

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS COMPORTAMENTO AGRESSIVO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO

1. INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é um termo amplo, que engloba condições que antes eram chamadas de autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de Asperger. Essa mudança de terminologia foi consolidada na 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) com o intuito de melhorar a sensibilidade e a especificidade dos critérios para o diagnóstico de transtorno do espectro do autismo e a identificação de alvos no tratamento dos prejuízos específicos observados¹.

Estima-se que uma em cada 160 crianças no mundo apresentem o TEA; entretanto, a prevalência pode variar muito entre os estudos^{2,3}. Acredita-se que haja 52 milhões de casos em todo o mundo e perda de 7,7 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade devido ao TEA⁴. De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), cerca de uma em cada 54 crianças de oito anos nos Estados Unidos da América apresentava este transtorno em 2016^{5,6}. No Brasil, a prevalência estimada é de 2 milhões de indivíduos, aplicando o percentual de uma prevalência global de 1%, como descrito no DSM-5¹. Apesar da escassez de dados epidemiológicos sobre o TEA no Brasil, segundo o Censo Escolar da Educação Básica (2019) do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (Inep), houve um aumento de cerca de 37% entre os anos 2017 e 2018 no número de alunos com TEA matriculados em classes comuns no País⁷. Ainda, há estudos que relatam uma prevalência de TEA entre crianças e adolescentes que varia de 0,3% a 1%, em análises que consideram amostras da população de diferentes municípios e estados brasileiros durante os últimos anos^{7,8}. Com a sanção da Lei nº 13.861/2019, que obriga a inclusão de dados do TEA nos censos demográficos realizados a partir daquele ano, espera-se que os dados sobre a prevalência do TEA no Brasil se tornem mais acurados. Uma revisão sistemática recente relatou que a proporção de diagnóstico de TEA entre homens e mulheres é de 3:1⁹, um pouco menor que os relatos anteriores de 4:1^{1,10,11} de modo que há consenso sobre a maior prevalência entre homens. Como em outras desordens do neurodesenvolvimento, os sinais de TEA manifestam-se precocemente, em geral antes da idade escolar^{1,12,13}. Alguns sinais e sintomas de TEA podem ser identificados entre os 6 e 18 meses de idade, mas o diagnóstico ocorre, em geral, em crianças de quatro anos ou mais^{5,6}. De fato, ainda que o TEA possa ser diagnosticado em crianças de 18 meses de idade^{13,14}, a idade média de diagnóstico varia entre 31 e 234 meses¹⁵.

O tratamento precoce tem potencial de modificar as consequências do TEA, sobretudo, com relação ao comportamento, capacidade funcional e comunicação¹⁶⁻¹⁸. Embora não haja cura, há evidências de que intervenções implementadas antes dos quatro anos de idade^{19,20}, ou até mesmo antes dos dois anos²¹⁻²³, estão associadas a ganhos significativos na cognição, linguagem e comportamento. Há consenso sobre a importância do diagnóstico precoce e implementação de políticas públicas que possam promovê-lo²⁴⁻²⁸.

O TEA é caracterizado por condições que levam a problemas no desenvolvimento da linguagem, na interação social, nos processos de comunicação e do comportamento social, sendo classificado como um transtorno do desenvolvimento^{1,12}, cuja apresentação variável justifica o uso do termo “espectro”. O quadro clínico pode variar, tanto em relação à gravidade quanto pelos sintomas principais e secundários, que podem ser classificados em categorias amplas, como: deficiência intelectual, autolesão, agressividade, distúrbios do sono, distúrbios alimentares e convulsões. Podem ser utilizados especificadores para descrever quais funções apresentam algum grau de comprometimento. Ademais, a manifestação dos sintomas pode mudar ao

longo da vida passando de dificuldades com a linguagem e hiperatividade na infância para distúrbios de humor e hipotividade na adolescência e vida adulta jovem, por exemplo²⁹.

Há variabilidade também nas comorbidades, que podem incluir comprometimento cognitivo e condições físicas e psíquicas³⁰. Aproximadamente 70% dos indivíduos com TEA preenchem critério diagnóstico para, pelo menos, um outro transtorno mental ou de comportamento (frequentemente não reconhecido), e 40% apresentam, pelo menos, outros dois transtornos mentais, principalmente ansiedade, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e transtorno desafiador de oposição³¹⁻³³.

O comportamento desafiador, uma situação que engloba irritabilidade, agressão e automutilação, tem grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos com TEA, assim como da sua família e de outras pessoas de seu convívio³⁴, sendo uma das principais causas de hospitalização psiquiátrica nessa população³⁵. A prevalência de comportamento agressivo nos indivíduos com TEA é alta, mas varia muito entre os estudos – de 8% a 68%, devido às diferenças nas definições de comportamento agressivo, na forma de mensurá-lo e de definição da amostra. As estimativas mais altas tendem a ser observadas em estudos que não usam medidas padronizadas para avaliar a prevalência^{30,34,36-38}. Escores clinicamente relevantes para agressão na escala *Child Behaviour Checklist* foram encontrados em 22% de indivíduos com diagnóstico de TEA e idade entre 1,5 a 5,8 anos³⁷ e em 25% de indivíduos com TEA com idade entre 2 e 16,9 anos³⁴. Um estudo que avaliou adultos com deficiência intelectual e TEA relatou que, entre os participantes com alta gravidade de sintomas de TEA, 7% envolveram-se em atirar objetos em outros, 15% envolveram-se em agressões a outros e 14% envolveram-se na destruição de propriedade; enquanto entre os que apresentavam menor gravidade de sintomas de TEA a prevalência foi de, respectivamente, 8%, 18%, e 11%³⁹.

Embora a prevalência do comportamento agressivo no TEA dependa de investigações adicionais, é bem conhecido que o quadro gera prejuízos para os próprios indivíduos, familiares e cuidadores^{34,40,41}. Além dos potenciais danos a outros ou ao próprio indivíduo como resultado de agressões, a falta de cuidados para minimizar comportamentos mal adaptados como a agressão pode resultar também em redução de oportunidades educacionais, de emprego ou de moradia além do risco de problemas judiciais⁴²⁻⁴⁵.

No contexto brasileiro, foram publicados documentos que visam a nortear o cuidado no TEA no SUS, como as “Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo” e a “Linha de cuidado do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança”. Tais documentos têm como objetivo auxiliar gestores e profissionais da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) a ampliar o acesso e qualificar a atenção às pessoas com TEA e suas famílias, devendo ser utilizados como base para o atendimento dessa população.

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

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do comportamento agressivo no transtorno do espectro do autismo. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 3**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

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

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico de TEA e com comportamento agressivo grave dirigido a si ou a terceiros, com baixa resposta ou adesão às intervenções não medicamentosas.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento ou procedimento preconizados neste Protocolo. Além disso serão excluídos menores de 5 anos ou mulheres que estejam amamentando⁷⁷.

5. DIAGNÓSTICO

5.1. Diagnóstico clínico

As diretrizes clínicas internacionais recomendam o uso do DSM-5, assim como o da CID-10^{24,50-53}. O TEA é caracterizado por prejuízos persistentes na comunicação social recíproca e na interação social (Critério A) e por padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (Critério B). Esses sintomas estão presentes desde o início da infância e limitam ou prejudicam o funcionamento diário (Critérios C e D)¹. As manifestações variam muito dependendo da gravidade da condição, da idade e do nível de desenvolvimento do indivíduo e é importante destacar que as categorias e dimensões não devem ser entendidas como incompatíveis, sendo, muitas vezes, complementares²¹. Como complemento ao diagnóstico, o DSM-5 orienta que seja feita especificação sobre a existência ou não de comprometimento intelectual ou de linguagem concomitante ao TEA, e que seja dada especial atenção para a gravidade do quadro e presença de comorbidades¹.

Devido à complexidade e sobreposição dos sintomas de TEA com outros transtornos psíquicos, é recomendável que o diagnóstico seja realizado por uma equipe multiprofissional com experiência clínica^{24,50}, e que não se limite à aplicação de escalas e exames^{24,54}. Recomenda-se, sempre que possível, que a avaliação diagnóstica ocorra em um ambiente que permita observar como os sintomas se manifestam em uma variedade de contextos, pois diferentes circunstâncias ambientais podem alterar a manifestação dos sintomas^{51,52}. Além disso, o ideal é que o diagnóstico seja realizado por meio de uma avaliação abrangente, incluindo anamnese, determinação de fatores de risco, exame físico, exames complementares e análise de funções cognitivas^{24,50-53}.

Os sintomas de TEA podem começar a manifestar-se entre 6 e 18 meses de vida^{5,6}, e tem sido preconizado o diagnóstico precoce uma vez que o início dos cuidados pode levar a melhora de alguns dos sintomas relacionados ao comportamento, capacidade funcional e comunicação¹⁶⁻²³. Assim, recomenda-se a avaliação e acompanhamento de crianças menores que tenham manifestado sintomas, para que o diagnóstico seja confirmado tão logo seja possível, ainda que o DSM-5 recomende que essa confirmação seja procedida somente em crianças com, pelo menos, três anos de idade⁵²⁻⁵⁶.

Os principais sinais e sintomas de TEA em crianças são^{50,52,54-56}:

- Atraso na fala ou comunicação;
- movimentos repetitivos ou estereotipados: *flapping* de mãos (chacoalhar as mãos ao lado do corpo), movimento pendular com o corpo para frente e para trás, entre outros;
- ausência de contato visual ou contato visual limitado;
- compartilhamento limitado de sentimentos ou interesses;
- sofrimento significativo causado por mudança nas rotinas;

- falta de interesse em socializar e isolamento;
- não responder ao ser chamado (assumindo que não há problemas na audição);
- ações atípicas repetitivas: alinhar/empilhar brinquedos; prestar atenção exagerada a certos detalhes de objetos; demonstrar obsessão por determinados objetos em movimento (ventiladores, máquinas de lavar roupas etc.);
- reação exagerada a sons ou estímulos visuais;
- falta de interesse em fazer amigos;
- dificuldade em imaginar e desinteresse em jogos de faz de conta;
- ecolalia (repetir frases ouvidas).

Ainda que não haja consenso sobre a detecção de sintomas de TEA nas consultas de atenção primária, recomenda-se que os profissionais da saúde se mantenham vigilantes aos sinais e sintomas desse transtorno. Deve-se encaminhar a criança a uma equipe multidisciplinar capacitada para o diagnóstico quando pais, médicos e outros profissionais da saúde manifestarem preocupação relacionada ao transtorno, problemas no desenvolvimento, regressão da linguagem e habilidades de comunicação^{24,53,55,57}.

Nos adultos, deve-se considerar uma avaliação de TEA, quando houver histórico de atraso no desenvolvimento, dificuldade em conseguir ou manter um emprego, problemas educacionais, emocionais ou comportamentais, deficiência intelectual ou síndromes genéticas, dificuldades em iniciar ou manter relações sociais e necessidade de atendimento em serviços de saúde mental. É preciso considerar que, nos adultos, uma história completa sobre o desenvolvimento dos indivíduos pode ser difícil de ser obtida com base apenas no autorrelato, mas pode ser complementada com uma consulta aos pais, irmãos ou qualquer pessoa que conheceu bem o indivíduo quando ele era criança^{53,58}.

Embora as causas da diferença na prevalência do TEA entre os sexos ainda seja alvo de investigação^{59,60}, as evidências apontam para uma apresentação diferente de sintomas clínicos, especialmente na ausência de déficits intelectuais⁶¹. Essa diferença pode mascarar os sintomas clínicos, resultando em subdiagnóstico ou erro de diagnóstico^{59,61}. Outra hipótese é de que as ferramentas diagnósticas não sejam suficientemente sensíveis ou específicas na identificação de características de TEA em meninas e mulheres, possivelmente por terem como base a população masculina. Deste modo, profissionais da saúde devem considerar que pessoas do sexo feminino com TEA podem apresentar um perfil de sintomas e níveis de comprometimentos diferentes dos homens e que o TEA em meninas e mulheres é frequentemente subestimado⁵¹⁻⁵³.

A avaliação de crianças e jovens com atraso no desenvolvimento, problemas emocionais e comportamentais, transtornos psíquicos, problemas de saúde mental ou síndromes genéticas deve incluir a triagem do TEA como parte da prática de rotina⁵³. Atualmente, existem instrumentos para a identificação de risco para TEA, assim como para seu diagnóstico - alguns deles já adaptados e validados no Brasil. As “Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo”, e a “Linha de cuidado do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança” apresentam e orientam o uso de tais instrumentos, assim como o completo processo diagnóstico.

5.2. Diagnóstico diferencial

É fundamental reconhecer que a presença de TEA não impede que um indivíduo tenha outras condições⁶², que podem ser secundárias ao TEA (por exemplo, transtornos de humor ou ansiedade surgindo em resposta aos efeitos de dificuldades de interação social) ou coexistir como parte do TEA (por exemplo, deficiência intelectual)⁵².

Esquizofrenia, TDAH, transtorno de ansiedade social, transtorno do movimento estereotipado, deficiência intelectual (transtorno do desenvolvimento intelectual) sem TEA, transtornos da linguagem e transtorno da comunicação social (pragmática), mutismo seletivo, deficiências sensoriais, transtorno obsessivo compulsivo, epilepsia e síndrome de Rett são algumas das condições que podem ser confundidas com TEA ou são comorbidades de TEA^{1,50,51,58}.

Pode ser difícil diferenciar deficiência intelectual sem TEA do diagnóstico de TEA, sobretudo em crianças muito jovens. Indivíduos com deficiência intelectual que não desenvolveram habilidades linguísticas ou simbólicas também representam um desafio para o diagnóstico diferencial, uma vez que comportamentos repetitivos frequentemente também ocorrem em tais indivíduos. Um diagnóstico de TEA em uma pessoa com deficiência intelectual é adequado quando a comunicação e a interação sociais estão significativamente prejudicadas em relação ao nível de desenvolvimento de suas habilidades não verbais (p. ex., habilidades motoras finas e solução de problemas não verbais)⁶³.

5.3. Identificação do comportamento agressivo no TEA

Os sintomas de comorbidades no TEA podem ser atípicos e difíceis de reconhecer⁶⁴. Além disso, há outras questões que aumentam a dificuldade em diagnosticar comorbidades em indivíduos com TEA como: a) limitações na comunicação (de 25% a 50% dos indivíduos são incapazes de falar⁶⁵); b) presença de deficiências intelectuais (estimada em 31% pelo CDC⁶⁶); e c) dificuldade em atender ou detectar sensações corporais⁶⁷, má integração da representação do esquema corporal, e percepções sensoriais ou relatos de dor atípicos⁶⁸.

A incapacidade ou limitação do indivíduo em comunicar que está sentindo dor ou desconforto pode resultar na adoção de comportamentos inadequados como uma forma de chamar a atenção para sua situação. Assim, mudanças de comportamento ou comportamentos mal adaptados (incluindo o comportamento agressivo) podem indicar uma comorbidade subjacente. Se as alterações de comportamento forem frequentes ou relevantes, torna-se necessária uma avaliação mais precisa pela equipe multidisciplinar. Deve-se ter cuidado para não normalizar essas manifestações como "comportamentos autistas" e avaliar a possibilidade de associação desse comportamento a fatores de estresse ambiental/sensorial^{24,69}, sendo essas as primeiras medidas a serem adotadas pela equipe de saúde^{53,70}.

A Escala de Comportamento Atípico (do inglês, *Aberrant Behavior Checklist – ABC*) é um instrumento amplo de avaliação dos problemas de comportamento, que inclui itens genéricos sobre agressão e autoagressão, desenvolvida inicialmente para avaliar os efeitos de tratamentos em pessoas com deficiência intelectual⁷¹. Consiste em 58 itens com respostas graduadas entre 0 (não é problema) e 3 (problema é grave), divididos em cinco componentes (sub-escalas): I – Irritabilidade (15 itens); II – Letargia (16 itens); III – Comportamento estereotipado (7 itens); IV – Hiperatividade (16 itens); V – Fala inapropriada (4 itens)⁷².

O *Behavior Problems Inventory* (BPI) é um instrumento que tem evidências de confiabilidade e validade na mensuração de seus domínios, incluindo comportamento agressivo/destrutivo^{73,74}. Sua versão reduzida (BPI-S) inclui 30 itens, com respostas de frequência graduadas entre 0 (nunca) e 4 (o tempo todo), divididos em três componentes (sub-escalas): I – Comportamento de autoagressão (8 itens); II – Comportamento agressivo/destrutivo (10 itens) e III – Comportamento estereotipado (12 itens). O instrumento já apresenta as sub-escalas divididas, bastando realizar os devidos somatórios em cada componente.

Já a escala *Clinical Global Impression* (CGI) é uma ferramenta considerada de fácil aplicação, com razoável confiabilidade e validade na avaliação e acompanhamento de mudanças na gravidade dos sintomas psiquiátricos (tais como agressão) ao longo do tempo⁷⁵. Compreende dois componentes, o *Clinical Global Impression – Severity Scale* (CGI-S), que avalia a gravidade da doença, com escores variando de 1 (normal, não doente) a 7 (doença mental extremamente grave) e a *Clinical Global Impression – Improvement Scale* (CGI-I), que avalia a melhora global desde o início do tratamento, com escores variando de 1 (muito melhor) a 7 (muito pior). Apesar de seu amplo e consistente uso na pesquisa clínica, não há consenso sobre o uso de escalas na prática clínica.

As escalas ABC e BPI possuem traduções validadas para o português⁷⁶ e podem ser aplicadas por qualquer indivíduo próximo da pessoa com TEA, seja profissional da saúde, parente ou professor. Os dois instrumentos são disponibilizados como apêndices deste Protocolo - ABC (**Apêndice 1**) e BPI-S (**Apêndice 2**), cabendo à equipe multidisciplinar a avaliação sobre a adequação ou não do seu uso à sua rotina.

6. TRATAMENTO

O tratamento possui como um de seus objetivos principais habilitar as pessoas com TEA a participar de modo ativo e independente nas atividades de vida diária. Para os sintomas nucleares do TEA, são preconizadas as intervenções comportamentais e educacionais; enquanto, para controle de outros sintomas, como o comportamento agressivo, as intervenções medicamentosas podem ser uma opção^{53,58,70}.

Entre os benefícios esperados com o tratamento, incluem-se a melhora no funcionamento e interação social e nas habilidades de comunicação e adaptativas, além de redução na frequência e gravidade de comportamentos disfuncionais ou negativos; e promoção do funcionamento acadêmico e a cognição.

Uma revisão completa sobre as intervenções, sobretudo não medicamentosas, é descrita nas “Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo” e na “Linha de cuidado do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança”. Dessa forma, aqui serão apresentadas informações com um enfoque complementar sobre orientações e intervenções específicas para o controle de comportamento agressivo no TEA.

6.1. Tratamento não medicamentoso

Até o momento, os medicamentos disponíveis para o tratamento do TEA são voltados para a redução dos sintomas clinicamente manifestos. Os possíveis eventos adversos da farmacoterapia, somados à busca por opções terapêuticas que possam contribuir para o cuidado de pacientes com TEA, levaram ao aumento do interesse por terapias não medicamentosas⁵⁵. Entre as intervenções dessa categoria aplicadas no tratamento do TEA estão: Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), intervenções comportamentais que envolvem familiares ou responsáveis, intervenções com foco na comunicação (verbal ou comunicação alternativa e aumentativa), musicoterapia, Análise do Comportamento Aplicada (*Applied Behavioral Analysis – ABA*), *Early Start Denver Model* (ESDM) e o programa de Tratamento e Educação para Crianças com Transtornos do Espectro do Autismo (*Treatment and Education of Autistic and Related Communications Handicapped Children – TEACCH*)^{13,53,55,70,78–80}.

Entretanto, apesar de algumas terapias e técnicas terem sido mais exploradas na literatura científica, revisões sistemáticas reconhecem os benefícios de diversas intervenções, sem sugerir superioridade de qualquer modelo^{81,82}. Assim, a escolha do método a ser utilizado no tratamento da pessoa com TEA deve ser feita de modo conjunto entre a equipe e a família do paciente, garantindo informações adequadas quanto ao alcance e aos benefícios do tratamento, bem como favorecendo a implicação e a corresponsabilidade pelo cuidado⁴¹.

Alguns pontos adicionais podem orientar as intervenções não medicamentosas em busca do melhor benefício. Por exemplo, uma revisão sistemática⁸³ sobre intervenções comportamentais demonstrou que uma análise funcional, precedendo a intervenção adotada, foi significativamente mais efetiva em reduzir problemas comportamentais que outras intervenções. A função de um determinado comportamento pode ser analisada por meio (1) da identificação do seu precursor ou gatilho; (2) do comportamento; e (3) da consequência do comportamento (o reforço recebido como resultado de seu comportamento)⁵⁸.

Desta forma, ao decidir sobre a natureza e o conteúdo de uma intervenção psicossocial para lidar com comportamentos desafiadores (como a agressão e irritabilidade), recomenda-se que a utilização prévia de uma análise funcional, ou qualquer outra avaliação do comportamento agressivo, deve incluir a identificação de gatilhos, fatores de risco e desencadeantes, tais como^{53,58,70,84,85}:

- Distúrbios físicos;
- ambiente social (incluindo relações com a família, parceiro, cuidadores e amigos);
- ambiente físico, incluindo fatores sensoriais;
- transtornos mentais coexistentes (incluindo depressão, transtornos de ansiedade e psicose);

- problemas de comunicação;
- habilidade de compreender o que está acontecendo no ambiente ao redor;
- dificuldade em comunicar seus próprios desejos e necessidades, o que pode levar à frustração;
- presença de ansiedade e estresse;
- excesso de estímulos, como luzes, barulhos, cores e pessoas;
- alteração de rotinas: pessoas com TEA gostam de ambientes previsíveis e podem sentir desconforto se não seguirem rotinas familiares;
- dificuldades na transição entre atividades: indivíduos com TEA podem ter dificuldade em mudar de uma atividade para outra;
- problemas com sono: indivíduos com TEA costumam apresentar distúrbios do sono⁸⁶, que podem desencadear em alterações do humor e comportamento⁸⁷;
- desconforto, dor ou doença: manifestar um desconforto, seja mínimo, como aqueles causados por vestimentas desconfortáveis, ou decorrentes de problemas maiores, como os resultantes de condições médicas, pode ser algo problemático quando a comunicação é ineficiente;
- alterações hormonais decorrentes de mudança no desenvolvimento, incluindo a puberdade;
- situações de exploração ou abuso.

Se nenhum gatilho, problema físico ou comorbidade não tratada for identificado, uma intervenção psicossocial deve ser oferecida como tratamento de primeira linha^{24,58,85}. As intervenções psicossociais direcionadas ao tratamento de problemas de comportamento devem incluir^{24,85,87}:

- Comportamento(s) alvo claramente identificado(s);
- sempre que possível, um foco em desfechos relacionados à qualidade de vida;
- modificação de fatores ambientais que podem contribuir para desencadear ou manter o comportamento;
- planos terapêuticos claramente definidos;
- um cronograma claro de consultas e a capacidade de ofertá-las prontamente;
- medida sistemática do comportamento alvo (antes e depois da intervenção), com o intuito de verificar se os resultados esperados estão sendo alcançados;
- uma definição de tempo para atender às metas da intervenção, de forma a possibilitar a modificação dos tratamentos com pouco sucesso.

Em adultos, dependendo de seu contexto social, especificadores e condições associadas, os indivíduos com TEA são frequentemente capazes de manter uma vida cotidiana comum, frequentando ambientes profissionais e sociais. Caso o comportamento desafiador se apresente, é necessário avaliar fatores desencadeadores. Se for preciso, alguns ajustes e adaptações podem ser sugeridos⁵⁸:

- Na quantidade de espaço pessoal nas relações sociais;
- nos suportes visuais (rótulos, símbolos ou cores, por exemplo);
- nos níveis de ruído e de iluminação;
- na duração ou na natureza de qualquer avaliação ou intervenção (incluindo pausas regulares) para limitar o impacto negativo do meio ambiente.

Adicionalmente, para adultos com TEA sem dificuldade ou com uma dificuldade leve a moderada de aprendizagem, que têm problemas de raiva e agressão, algumas intervenções de gerenciamento da raiva podem ser ofertadas, devendo incluir⁵⁸:

- análise funcional de situações de raiva e de provocação de raiva;
- treinamento de habilidades de enfrentamento;

- treinamento de relaxamento;
- desenvolvimento de habilidades de solução de problemas.

Os profissionais envolvidos no cuidado da pessoa com TEA precisam discutir questões de sexualidade e das interações e comunicações sociais. Além disso, é necessário incentivar a participação em grupos de autoajuda ou de apoio ou, ainda, o acesso a suporte individual, bem como oferecer suporte para que os adultos com TEA compareçam às reuniões e atividades⁵⁸.

6.2. Tratamento medicamentoso

Todos os medicamentos que apresentam evidências de benefícios no TEA são direcionados ao tratamento de sintomas associados ou comorbidades. Inexiste, até o momento, tratamento medicamentoso dos sintomas nucleares do TEA (como a comunicação social ou comportamentos repetitivos)^{24,53,54,58}. Cabe ressaltar a importância de se buscar a resolução de potenciais fatores desencadeantes do comportamento identificados na avaliação da pessoa com TEA ou a identificação de comorbidades, antes de iniciar qualquer tratamento.

O comportamento agressivo pode interferir na aprendizagem, socialização, saúde e qualidade de vida, sendo a farmacoterapia uma das opções a ser considerada⁵⁴. Mesmo nesses casos, o ideal é que seja combinado o tratamento medicamentoso às intervenções não medicamentosas. O medicamento deve ser considerado um complemento às intervenções não medicamentosas nas pessoas com TEA e não a única ou principal forma de cuidado^{24,51,53,54}. Adicionalmente, o balanço de riscos e benefícios do tratamento medicamentoso deve ser considerado e discutido com o indivíduo, pais ou responsáveis, para que a decisão sobre o melhor plano terapêutico seja compartilhada⁵³.

No comportamento agressivo (autoagressão ou agressão a outras pessoas), os antipsicóticos demonstram benefício quando houver baixa resposta ou não adesão às intervenções não medicamentosas (muitas vezes devido à própria gravidade do comportamento)^{24,51,53,54}. Para outras opções, como o uso de anticonvulsivante, homeopatia, terapia de quelação, suplementos dietéticos e vitaminas, não há evidências que suportem sua recomendação para tratamento do comportamento agressivo no TEA^{24,58}.

São recomendados alguns princípios norteadores para o tratamento medicamentoso, tais como:

- Medicamentos antipsicóticos não devem ser usados como forma primária de cuidado para comportamentos desafiadores^{24,52,54};
- os antipsicóticos não devem ser utilizados para tratar os sintomas nucleares do TEA^{50,53};
- o uso de antipsicóticos só deve ser iniciado nas seguintes situações^{24,52,54}: a) quando outras intervenções não tiverem produzido resultados; b) caso haja risco para o indivíduo ou terceiros, por exemplo, devido à violência, agressão ou automutilação; e c) caso o comportamento agressivo ou irritabilidade estejam prejudicando a adesão de outras terapias não medicamentosas direcionadas ao comportamento desafiador²⁴;
- ao iniciar-se a terapia medicamentosa com antipsicóticos, deve-se: identificar qual comportamento é alvo do tratamento²⁴; começar com uma dose baixa²⁴; utilizar dose mínima eficaz necessária²⁴; escolher uma medida adequada para monitorar a efetividade terapêutica, incluindo frequência e gravidade do comportamento e uma medida de impacto global²⁴; rever a efetividade e quaisquer eventos adversos do medicamento após 3-4 semanas e continuar a verificar regularmente²⁴; e interromper o tratamento caso não ocorra resposta clinicamente significativa após 6 semanas de uso^{24,51-53};
- os potenciais riscos e benefícios com a intervenção medicamentosa precisam ser discutidos com os pais/cuidadores e o próprio paciente, dependendo da sua capacidade de compreensão^{28,54}.

Entre os antipsicóticos, as diretrizes clínicas internacionais recomendam o uso de risperidona ou aripiprazol como opções terapêuticas, sem que um medicamento seja considerado mais efetivo ou seguro^{50,51,53,70}. Em bula aprovada pela Anvisa, a risperidona possui indicação para o tratamento de irritabilidade associada ao TEA, incluindo sintomas de agressão, autoagressão deliberada, crises de raiva, angústia e mudança rápida de humor⁸⁸. A risperidona é um antipsicótico atípico, que atua como

antagonista dos receptores da dopamina e serotonina, neurotransmissores associados a diversas funções no cérebro, incluindo a regulação da ansiedade e comportamentos agressivos⁸⁸.

Para identificar e avaliar as evidências disponíveis sobre o uso de risperidona no tratamento de TEA foi realizada uma revisão sistemática como descrito no Apêndice 3. A risperidona foi considerada superior no tratamento do comportamento agressivo em relação ao placebo, com uma diferença média ponderada de - 8,31 pontos (IC95%: -11,45 a -5,17; $I^2 = 57\%$) nos escores da escala. Em relação à segurança, a risperidona apresentou maior ganho de peso corporal comparado ao placebo em curto prazo (8 semanas; com diferença média de 1,75 kg; IC95%: 1,24 a 2,26; $I^2 = 0\%$) para três estudos clínicos randomizados (ECR)^{87,89,90} e a longo prazo (mais de 8 semanas; com diferença média de 1,57 kg; IC95%: 0,38 a 2,76; $I^2 = 37\%$) para outros dois ECR^{89,90}; e, também, maior nível sérico de prolactina, cujo resultado obtido foi uma diferença média de 27,42 ng/mL (IC95%: 20,99 a 33,86; $I^2 = 0\%$). Foi identificado apenas um único ensaio duplo cego que avaliou o uso da risperidona em adultos⁹¹, não tendo sido incluído na síntese de evidências porque teve como objetivo avaliar a eficácia da risperidona em diversos comportamentos, inclusive o comportamento agressivo, empregando escalas diferentes da ABC-I. Os autores concluíram que a risperidona foi eficaz quando comparada ao placebo no tratamento de TEA de curto prazo, porém ressaltam a necessidade de mais estudos para confirmar esses resultados.

O aripiprazol é outro fármaco utilizado no TEA, da classe dos antipsicóticos atípicos que age como agonista parcial de receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos 1A e antagonista dos serotoninérgicos 2A^{77,88}. No Brasil, a indicação para TEA, contudo, não está aprovada em bula. Tendo em vista seu uso em outros países, foi conduzida revisão sistemática da literatura. A comparação entre aripiprazol e risperidona mostrou com baixa certeza que não há diferença significativa entre os medicamentos, quando comparada a melhora dos sinais e sintomas do comportamento agressivo no TEA. Em relação aos desfechos de segurança, a certeza da evidência foi muito baixa para todos os desfechos por considerar somente um ECR⁹², que apresenta falhas metodológicas. Assim, o medicamento preconizado neste Protocolo é a risperidona.

Em relação ao canabidiol, foram encontrados 1 estudo clínico (incluindo duas publicações e um registro de protocolo)⁹³⁻⁹⁵ e 09 estudos observacionais^{60,96-104}. Para o estudo clínico, os resultados ainda são preliminares, e os estudos observacionais apresentam limitações inerentes ao seu desenho que não permitem preconizar o uso de canabidiol no tratamento do comportamento agressivo no TEA.

6.2.1. Fármaco

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

6.2.1.1. Esquemas de administração

Idealmente, a prescrição de risperidona para indivíduos com TEA deve ser feita por profissional da saúde familiarizado com o tratamento do TEA^{24,53,58,70}. Na indisponibilidade do acesso a profissionais especializados, os médicos da atenção primária podem prescrever o medicamento ou encarregar-se da manutenção e monitoramento do tratamento após uma prescrição inicial de um profissional de saúde mental familiarizado com o TEA⁵⁸.

Em crianças maiores que 5 anos de idade e adolescentes^{77,88}, deve-se iniciar com 0,25 mg/dia (solução oral) para pacientes com peso inferior a 20 kg e com 0,5 mg/dia para peso maior que 20 kg. A partir do 4º dia, a dose pode ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso inferior a 20 kg e em 0,5 mg/dia para pacientes com peso maior. No entanto, o aumento de doses deve ser feito de maneira lenta para evitar o desenvolvimento de sintomas extrapiramidais. A dose do 4º dia deve ser mantida, e a resposta deve ser avaliada ao redor do 14º dia (**Quadro 1**). As doses diárias máximas estudadas são de 1,5 mg para pacientes com peso inferior a 20 kg; de 2,5 mg para pacientes entre 20 kg e 45 kg; e de 3,5 mg para pacientes com peso superior a 45 kg. Apenas para os pacientes que não obtiverem resposta adequada, aumentos adicionais da dose devem ser considerados.

QUADRO 1 - Doses diárias (total em mg/dia) de risperidona preconizadas para crianças maiores que 5 anos de idade e adolescentes com comportamento agressivo como transtorno do espectro do autismo.

GRUPO DE ACORDO COM O PESO	DOSE DIÁRIA INICIAL (DIAS 1 A 3)	DOSE DIÁRIA DE MANUTENÇÃO (DIA 4 – DIA 14+)	AUMENTO DE DOSE, SE NECESSÁRIO	FAIXA TERAPÊUTICA
< 20 Kg	0,25 mg	0,50 mg	Aumento de 0,25 mg em intervalos \geq 2 semanas	0,5 mg a 1,50 mg
\geq 20 Kg	0,50 mg	1,0 mg	Aumento de 0,50 mg em intervalos \geq 2 semanas	1,0 mg a 2,50 mg*

* Pacientes com mais de 45 kg podem necessitar de doses maiores; a dose máxima avaliada foi 3,5 mg/dia.

Adaptado de Janssen-Cilag, 2021⁷⁷.

Para adultos^{77,88}, doses aproximadas de 3 mg/dia (variando de 1 a 6 mg/dia) apresentaram resultados terapêuticos nesses pacientes. O tratamento deve ser iniciado com a dose de 1 mg/dia (preferencialmente à noite), podendo ser aumentada em 1 mg a cada 3 ou 4 dias, dependendo da resposta terapêutica e tolerância, sendo adose máxima 10 mg/dia.

Uma vez que uma resposta terapêutica tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo de eficácia e segurança. Em pessoas com insuficiências renal ou hepática, tanto as doses iniciais como as consecutivas devem ser divididas, e o aumento de dose deve ser mais lento. Se suspensa, a administração deve ser reiniciada conforme a primeira dose anteriormente usada^{77,88}.

A administração simultânea com alimentos não interfere na biodisponibilidade do fármaco, mas é importante ter cautela ao prescrever risperidona concomitantemente a medicamentos que também atuam no sistema nervoso central, levodopa e agonistas dopaminérgicos (antagonismo devido ao mecanismo de ação), medicamentos com efeito hipotensor, medicamentos que prolongam o intervalo QT (como claritromicina, domperidona, ondasetrona, voriconazol e outros antipsicóticos, por exemplo). Essas interações não necessariamente contraindicam o uso concomitante, mas exigem maior cautela e monitoramento. O uso concomitante com indutores enzimáticos potentes como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina, pode levar à redução dos níveis séricos de risperidona enquanto inibidores potentes, como a paroxetina e o itraconazol, podem levar ao aumento das concentrações da fração antipsicótica ativa da risperidona – ambas as situações podem exigir ajuste de dose. Os pacientes que apresentarem sonolência podem se beneficiar de uma mudança na frequência de administração, de uma vez para duas vezes ao dia ou alteração da sua administração para o período noturno^{77,88}.

6.3. Tempo de tratamento - critérios de interrupção

O esquema de tratamento deve incluir uma avaliação periódica da terapia permitindo a alteração de doses ou interrupção do tratamento. A decisão sobre a interrupção do uso da risperidona deve ser compartilhada entre o paciente, os profissionais da saúde ou a família ou cuidador, considerando potenciais riscos ou após o sucesso do controle da agressividade - entre 6 e 12 meses após o início do tratamento, a retirada gradual da risperidona pode ser considerada, incluindo avaliações posteriores sobre a necessidade ou não de sua reintrodução^{54,58}.

A suspensão do tratamento com risperidona deve ser considerada caso não ocorra adesão ou uma resposta clinicamente significativa após 6 semanas de uso do medicamento em sua dose máxima^{53,58}. A interrupção também deve ser considerada nas gestação e lactação^{77,88}. Também deve ser avaliada quando, mesmo após ajustes de dose, ocorrer ganho excessivo de peso, sintomas extrapiramidais ou outros eventos adversos que tenham impacto relevante na saúde e qualidade vida dos pacientes ou de sua família, desde que isso seja considerado um risco maior do que o benefício atingido pela redução do comportamento agressivo^{58,70}. Há indicação de interrupção do uso da risperidona nos casos de aumento de prolactina (nível sérico acima de 25 ng/mL nas mulheres e acima de 20 ng/mL nos homens) acompanhado de galactorreia, irregularidades menstruais ou alterações

da libido Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta abaixo de 1×10^9 células/L) devem suspender o uso de risperidona⁷⁷.

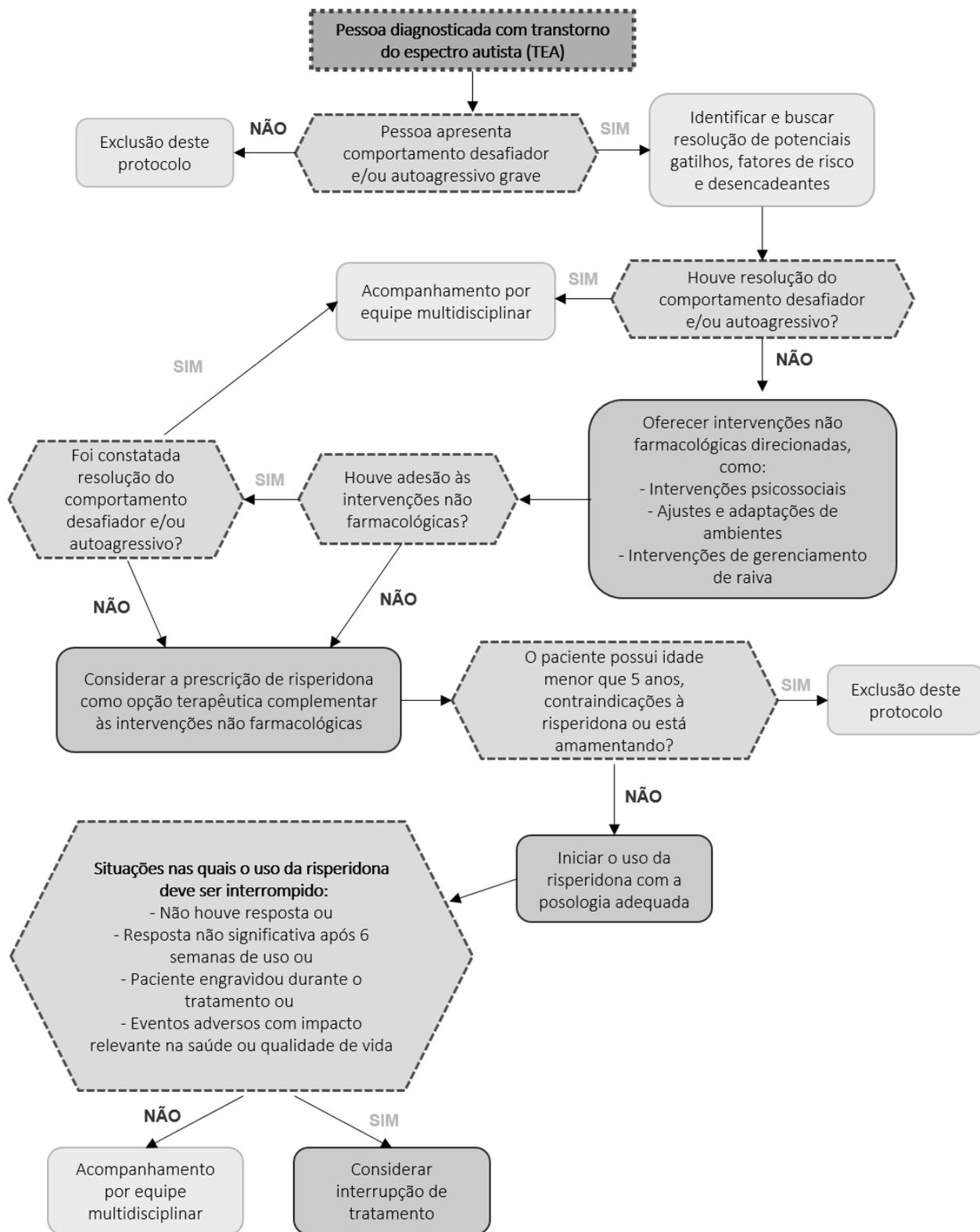
6.4. Outras opções de tratamento

Intervenções medicamentosas e comportamentais produzem bons resultados no tratamento do comportamento agressivo no TEA, mas uma parcela considerável desses indivíduos não responde aos tratamentos de primeira linha. Em um estudo retrospectivo que avaliou prontuários médicos de pacientes com TEA, uma proporção significativa (39,5%) preencheu os critérios de comportamento agressivo refratário a medicamentos¹⁰⁵. Apesar disso, poucos estudos sobre essa temática estão disponíveis e, até o momento, não há diretrizes específicas para o tratamento desses casos. O controle do comportamento agressivo nesses indivíduos é multifacetado e complexo. Em algumas situações, a contenção desses pacientes com equipamentos de proteção ou medicamentos psicotrópicos é relatada, o que muitas vezes tem benefício limitado e risco elevado de eventos adversos¹⁰⁵.

Este Protocolo não preconiza o uso de alternativas como eletroconvulsoterapia (ECT) e estimulação magnética transcraniana (EMT). Esses procedimentos também não são recomendados por nenhuma das diretrizes clínicas internacionais consultadas sobre o cuidado de pacientes com TEA^{13,24,50-53,58,70}. Inexistem estudos que usem ECT como tratamento para o TEA e os estudos disponíveis (relatos ou pequenas séries de casos) utilizaram ECT no tratamento de quadros associados com a catatonia em casos graves e refratários às demais alternativas. Portanto, a evidência sobre o uso desses procedimentos é ainda muito incipiente e controversa. Já a possibilidade de uso de EMT em pacientes com TEA surgiu devido a uma série de estudos *post-mortem* que sugeriam um desequilíbrio inibitório-excitatório em regiões do córtex cerebral nesses pacientes. No entanto, as evidências de seu uso no TEA ainda são incipientes, uma vez que o primeiro estudo clínico foi publicado há pouco mais de uma década¹⁰⁶.

A **Figura 1** traz o fluxograma de atendimento e do uso da risperidona no tratamento do comportamento agressivo de pessoas com diagnóstico de TEA.

FIGURA 1 – Fluxograma de atendimento e tratamento do comportamento agressivo em caso de TEA



7. MONITORIZAÇÃO

Antes do início do tratamento, é obrigatória a avaliação dos seguintes aspectos: idade, antropometria (peso, altura, circunferência abdominal e do quadril), três medidas de pressão arterial em datas diferentes, dosagens de colesterol total e frações, triglicerídeos e glicemia de jejum. Devido aos potenciais riscos de efeitos cardiometabólicos dos antipsicóticos, é importante avaliar e documentar a história do paciente e de sua família sobre a obesidade, diabete melito, dislipidemia, hipertensão arterial e doença cardiovascular, bem como a história familiar ou prévia de síndrome neuroléptica maligna, distonia ou discinesia, tentativa ou risco de suicídio e outras comorbidades^{107,108}. Em casos de pacientes com alguma cardiopatia conhecida, um eletrocardiograma inicial deve ser obtido e repetido preferencialmente a cada 3 meses de tratamento, avaliando-se a necessidade ou não de interrupção^{107,108}. É importante ter cautela ao utilizar a risperidona em pacientes com prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma⁷⁷.

Idealmente, o tratamento do comportamento agressivo como TEA deve ter uma duração curta (8 semanas)⁵³, principalmente devido ao potencial de eventos adversos como discinesia tardia e síndrome metabólica ou desenvolvimento de diabete melito – ambos relatados com o uso de antipsicóticos por tempo prolongado¹⁰⁹⁻¹¹⁴. Para o monitoramento dos potenciais eventos adversos, devem ser repetidas a antropometria e a verificação da pressão arterial em 3, 6 e 12 meses e exames laboratoriais (hemograma completo, perfil lipídico e glicemia de jejum) em 3 e 12 meses¹⁰⁸. Após, o monitoramento deve ser repetido anualmente. Nos pacientes com cardiopatia, o eletrocardiograma deve ser repetido a cada 3 meses de tratamento, avaliando-se a necessidade ou não de interrupção do tratamento¹⁰⁸. A dosagem do nível sérico de prolactina deverá ser solicitada sempre que houver relato de sinais ou sintomas compatíveis com alterações hormonais, como diminuição da libido, alterações menstruais, impotência e galactorreia⁷⁷.

Os indivíduos com uma resposta clínica satisfatória nas primeiras 6 semanas de tratamento com a risperidona devem ser acompanhados pela equipe multidisciplinar, sobretudo para monitorar a resposta ao tratamento, potenciais eventos adversos e necessidades de ajustes de dose ou até suspensão da risperidona. Também após a retirada do medicamento, a equipe multidisciplinar deve reavaliar o paciente periodicamente, podendo inclusive, verificar a necessidade de reintroduzir o medicamento^{24,50,53}.

Devido ao potencial aumento de peso associado ao uso de antipsicóticos, preconiza-se a avaliação da necessidade de implementar intervenções como dieta e um plano de atividade física para prevenir ou diminuir o ganho de peso associado ao tratamento. Ainda que não estejam disponíveis evidências robustas para subsidiar a recomendação de adotar essas medidas, seu custo e potenciais riscos são baixos e há expectativa de benefícios^{53,108,115,116}.

Sempre que disponível, o acompanhamento deverá ser realizado por equipe multidisciplinar (incluindo, minimamente, um médico com experiência em saúde mental e um psicólogo) para seu adequado diagnóstico, tratamento e acompanhamento^{24,53,58,70}. Esta equipe deve trabalhar em parceria com pacientes, familiares, companheiros e cuidadores, sempre que possível e apropriado. Além de oferecer suporte e cuidado respeitosamente, separar um tempo para elaborar um relacionamento de confiança, apoio, empatia e não-julgamento como uma parte essencial do cuidado. É importante que os profissionais sejam capacitados sobre a natureza, desenvolvimento e curso do autismo, bem como sobre os possíveis impactos da condição no funcionamento pessoal, social, educacional e ocupacional e nos ambientes social e físico que o paciente frequenta⁵⁸.

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses do medicamento prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

As pessoas com TEA e problemas de comportamento agressivo devem ter acesso a uma equipe multiprofissional e multidisciplinar, para seu adequado diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

Os procedimentos diagnósticos e terapêuticos e medicamentos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada, ressaltando que os serviços, notadamente os de natureza pública ou filantrópica, oferecem assistência adicional à especificada nesse Sistema.

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

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do medicamento e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

9. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

10. REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5ª Edição. 2014.
2. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Res.* 2012;5(3):160–79.
3. World Health Organization. Autism spectrum disorders. 2021.
4. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med.* 2015;45(3):601–13.
5. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Packer M, DiRienzo M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. 2020.
6. Prevention C for DC and. Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder | CDC. 2020.
7. Teixeira. IN de E e PEA. Censo da Educação Básica 2018: sinopse estatística. Brasília; 2019.
8. Rocha CC, de Souza SMV, Felipe Costa A, Portes JRM. The profile of the child population with suspected diagnosis of autism spectrum disorder attended by a specialized rehabilitation center in a southern Brazilian city. *Physis.* 2019;29(4).
9. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 56, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* Elsevier Inc.; 2017. p. 466–74.
10. Fombonne E. Epidemiological Surveys of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders: An Update. Vol. 33, *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2003.
11. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res.* 2009 Jun;65(6):591–8.

12. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 508–20.
13. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. Vol. 145, *Pediatrics*. NLM (Medline); 2020.
14. Tanner A, Dounavi K. The Emergence of Autism Symptoms Prior to 18 Months of Age: A Systematic Literature Review. *J Autism Dev Disord*. 2021;51(3):973–93.
15. Daniels AM, Mandell DS. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: A critical review. Vol. 18, *Autism*. SAGE Publications Ltd; 2014. p. 583–97.
16. Clark MLE, Vinen Z, Barbaro J, Dissanayake C. School Age Outcomes of Children Diagnosed Early and Later with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(1):92–102.
17. Dawson G, Burner K. Behavioral interventions in children and adolescents with autism spectrum disorder: A review of recent findings. Vol. 23, *Current Opinion in Pediatrics*. 2011. p. 616–20.
18. McDonald NM, Senturk D, Scheffler A, Brian JA, Carver LJ, Charman T, et al. Developmental Trajectories of Infants with Multiplex Family Risk for Autism: A Baby Siblings Research Consortium Study. *JAMA Neurol*. 2020;77(1):73–81.
19. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: The early start Denver model. *Pediatrics*. 2010;125(1).
20. Vivanti G, Dissanayake C, Victorian ASELCC Team. Outcome for Children Receiving the Early Start Denver Model Before and After 48 Months. *J Autism Dev Disord*. 2016 Jul;46(7):2441–9.
21. Landa RJ. Efficacy of early interventions for infants and young children with, and at risk for, autism spectrum disorders. Vol. 30, *International Review of Psychiatry*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 25–39.
22. Ben-Itzhak E, Zachor DA. The effects of intellectual functioning and autism severity on outcome of early behavioral intervention for children with autism. *Res Dev Disabil*. 2007;28(3):287–303.
23. MacDonald R, Parry-Cruwys D, Dupere S, Ahearn W. Assessing progress and outcome of early intensive behavioral intervention for toddlers with autism. *Res Dev Disabil*. 2014;35(12):3632–44.
24. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis Clinical guideline. 2011.
25. Berckelaer-Onnes IA, van Glind G, van de Anzion P, Richtlijnen W, ASS-JGZ. JGZ-richtlijn Autism spectrum stoornissen. 2015.
26. Santé HA de. Autism spectrum disorder Warning signs, detection, diagnosis and assessment in children and adolescents Clinical practice guidelines method. 2018.
27. Education M of H and. Autism Spectrum Disorder Guideline (2nd edn). 2016.
28. Dalwai S, Shabina A, Udani V, Mundkur N, Kamath SS, Nair MKC. Consensus Statement of the Indian Academy of Pediatrics on Evaluation and Management of Autism Spectrum Disorder. *Indian Pediatr*. 2017;54:385–93.
29. Elder JH, Kreider CM, Brasher SN, Ansell M. Clinical impact of early diagnosis of autism on the prognosis and parent-child relationships. Vol. 10, *Psychology Research and Behavior Management*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 283–92.
30. Mazurek MO, Kanne SM, Wodka EL. Physical aggression in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2013;7(3):455–65.
31. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1).
32. Strang JF, Kenworthy L, Daniolos P, Case L, Wills MC, Martin A, et al. Depression and anxiety symptoms in children

- and adolescents with autism spectrum disorders without intellectual disability. *Res Autism Spectr Disord*. 2012;6(1):406–12.
33. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(8):921–9.
 34. Hill AP, Zuckerman KE, Hagen AD, Kriz DJ, Duvall SW, Van Santen J, et al. Aggressive behavior problems in children with autism spectrum disorders: Prevalence and correlates in a large clinical sample. *Res Autism Spectr Disord*. 2014;8(9):1121–33.
 35. Mandell DS. Psychiatric hospitalization among children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(6):1059–65.
 36. Kanne SM, Mazurek MO. Aggression in children and adolescents with ASD: Prevalence and risk factors. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(7):926–37.
 37. Hartley SL, Sikora DM, McCoy R. Prevalence and risk factors of maladaptive behaviour in young children with autistic disorder. In: *Journal of Intellectual Disability Research*. 2008. p. 819–29.
 38. Georgiades S, Szatmari P, Duku E, Zwaigenbaum L, Bryson S, Roberts W, et al. Phenotypic overlap between core diagnostic features and emotional/behavioral problems in preschool children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(10):1321–9.
 39. Matson JL, Rivet TT. The effects of severity of autism and PDD-NOS symptoms on challenging behaviors in adults with intellectual disabilities. *J Dev Phys Disabil*. 2008;20(1):41–51.
 40. Catalano D, Holloway L, Mpofo E. Mental health interventions for parent carers of children with autistic spectrum disorder: Practice guidelines from a critical interpretive synthesis (CIS) systematic review. Vol. 15, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2018.
 41. Liao X, Li Y. Economic burdens on parents of children with autism: A literature review. *CNS Spectrums*. Cambridge University Press; 2019.
 42. Matson JL, Jang J. Treating aggression in persons with autism spectrum disorders: A review. Vol. 35, *Research in Developmental Disabilities*. Elsevier Inc.; 2014. p. 3386–91.
 43. Murrie DC, Warren JI, Kristiansson M, Dietz PE. Asperger's syndrome in forensic settings. *Int J Forensic Ment Health*. 2002;1(1):59–70.
 44. Helverschou SB, Steindal K, Nøttestad JA, Howlin P. Personal experiences of the Criminal Justice System by individuals with autism spectrum disorders. *Autism*. 2018;22(4):460–8.
 45. Dawson JE, Matson JL, Cherry KE. An Analysis of Maladaptive Behaviors in Persons With Autism, PDD-NOS, and Mental Retardation. Vol. 19, *Pergamon Research in Developmental Disabilities*. 1998.
 46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE- manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
 47. Schünemann H, Brożek J, GordonGuyatt, Oxman A. GRADE Handbook. 2013.
 48. Doernberg E, Hollander E. Neurodevelopmental Disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11. Vol. 21, *CNS Spectrums*. Cambridge University Press; 2016. p. 295–9.
 49. Organização Mundial da Saúde. CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10th ed. 2017.
 50. Ecuador M de SP del. Trastornos del Espectro Autista en niños y adolescentes: detección, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento. 2017.

51. Qatar M of PH of. *Diagnosis and Management of Autism Spectrum Disorder Version History Citation*. 2021.
52. Whitehouse A, Evans K, Eapen V, Prof A/, Wray J. *A National Guideline for the Assessment and Diagnosis of Autism Spectrum Disorders in Australia*. 2018.
53. Scotland HI. *SIGN 145 • Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders*. 2016.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Linha de Cuidado para a Atenção às Pessoas com Transtornos do Espectro do Autismo e suas Famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde*. 2015. undefined-156.
55. Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. *Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy*. Vol. 190, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2018. p. 91–104.
56. *Information from Your Family Doctor Autism Spectrum Disorder What is autism spectrum disorder? Can vaccines cause ASD?* 2016.
57. Siu AL. *Screening for autism spectrum disorder in young children US preventive services task force recommendation statement*. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(7):691–6.
58. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Autism spectrum disorder in adults: diagnosis and management*. 2012.
59. Van Wijngaarden-Cremers PJM, Van Eeten E, Groen WB, Van Deurzen PA, Oosterling IJ, Van Der Gaag RJ. *Gender and age differences in the core triad of impairments in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis*. Vol. 44, *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014. p. 627–35.
60. Kirkovski M, Enticott PG, Fitzgerald PB. *A review of the role of female gender in autism spectrum disorders*. Vol. 43, *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2013. p. 2584–603.
61. Fombonne E. *The epidemiology of autism : a review*. *Psychol Med*. 1999;29:769.
62. Matson JL, Nebel-Schwalm MS. *Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: An overview*. *Res Dev Disabil*. 2007;28(4):341–52.
63. Thurm A, Farmer C, Salzman E, Lord C, Bishop S. *State of the field: Differentiating intellectual disability from autism spectrum disorder*. Vol. 10, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2019.
64. Belardinelli C, Raza M. *Comorbid Behavioral Problems and Psychiatric Disorders in Autism Spectrum Disorders*. *J Child Dev Disord*. 2016;02(02).
65. Patten E, Ausderau KK, Watson LR, Baranek GT. *Sensory Response Patterns in Nonverbal Children with ASD*. *Autism Res Treat*. 2013;2013:1–9.
66. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner M, Daniels J, Warren Z, et al. *Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014*. 2018.
67. DuBois D, Ameis SH, Lai MC, Casanova MF, Desarkar P. *Interoception in Autism Spectrum Disorder: A review*. Vol. 52, *International Journal of Developmental Neuroscience*. Elsevier Ltd; 2016. p. 104–11.
68. Whitney DG, Shapiro DN. *National Prevalence of Pain among Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders*. Vol. 173, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2019. p. 1203–5.
69. Casanova MF, Frye RE, Gillberg C, Casanova EL. *Editorial: Comorbidity and Autism Spectrum Disorder*. Vol. 11, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2020.
70. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Autism spectrum disorder in under 19s: support and management*. 2013.
71. Bravo Oro A, Navarro-Calvillo ME, Esmer C. *Autistic Behavior Checklist (ABC) and Its Applications*. In: *Comprehensive Guide to Autism*. Springer New York; 2014. p. 2787–98.

72. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects - PubMed. *Am J Ment Defic.* 1985;89(5):485–91.
73. Rojahn J, Schroeder SR, Mayo-Ortega L, Oyama-Ganiko R, LeBlanc J, Marquis J, et al. Validity and reliability of the Behavior Problems Inventory, the Aberrant Behavior Checklist, and the Repetitive Behavior Scale - Revised among infants and toddlers at risk for intellectual or developmental disabilities: A multi-method assessment approach. *Res Dev Disabil.* 2013;34(5):1804–14.
74. Mascitelli AN, Rojahn J, Nicolaides VC, Moore L, Hastings RP, Christian-Jones C. The Behaviour Problems Inventory-Short Form: Reliability and Factorial Validity in Adults with Intellectual Disabilities. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2015;28(6):561–71.
75. Busner J, Targum SD. *The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice.* 2007.
76. Losapio MF, Silva LG, Pondé MP, Novaes CM, Santos DN dos, Argollo N, et al. Adaptação transcultural parcial da escala Aberrant Behavior Checklist (ABC), para avaliar eficácia de tratamento em pacientes com retardo mental. *Cad Saúde Pública.* 2011;27(5):909–23.
77. Janssen-Cilag. Risperdal® (risperidona). Bula de Medicamento. 2021.
78. Weissman L. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Overview of management - UpToDate. 2015.
79. Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C. Nonmedical interventions for children with ASD: Recommended guidelines and further research needs. *Pediatrics.* 2012;130(SUPPL. 2).
80. Seida JK, Ospina MB, Karkhaneh M, Hartling L, Smith V, Clark B. Systematic reviews of psychosocial interventions for autism: An umbrella review. Vol. 51, *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2009. p. 95–104.
81. Baker BL, Blacher J, Bouras N, Cannella H, Carr A, Choinski C, et al. *Intellectual Disability and Clinical Psychology Practice.* 2007.
82. Matson JL, Sipes M, Fodstad JC, Fitzgerald ME. Issues in the Management of Challenging Behaviours of Adults with Autism Spectrum Disorder. 2011.
83. Klinger LG, Ence W, Meyer A. Caregiver-mediated approaches to managing challenging behaviors in children with autism spectrum disorder. 2013.
84. Irwin MR. Why sleep is important for health: A psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:143–72.
85. Health NCC for M. Autism Recognition, referral, diagnosis and management of adults on the autism spectrum. 2012.
86. Kent JM, Hough D, Singh J, Karcher K, Pandina G. An open-label extension study of the safety and efficacy of risperidone in children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23(10):676–86.
87. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and Other pervasive developmental disorders. *Pediatrics.* 2004;114(5).
88. Janssen-Cilag. Risperdal® (risperidone). Label. 1993;
89. Anderson GM, Scahill L, McCracken JT, McDougle CJ, Aman MG, Tierney E, et al. Effects of Short- and Long-Term Risperidone Treatment on Prolactin Levels in Children with Autism. *Biol Psychiatry.* 2007;61(4):545–50.
90. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, et al. Risperidone in Preschool Children with Autistic Spectrum Disorders: An Investigation of Safety and Efficacy.
91. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A Double-blind, Placebo-Controlled Study of Risperidone in Adults With Autistic Disorder and Other Pervasive Developmental Disorders.
92. DeVane CL, Charles JM, Abramson RK, Williams JE, Carpenter LA, Raven S, et al. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial. *Pharmacotherapy.* 2019;39(6):626–35.
93. NCT02956226. Cannabinoids for Behavioral Problems in Children With ASD.

<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02956226>. 2016;

94. Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism*. 2021;12(1):6.
95. Castellanos F. A placebo-controlled double-blind trial of cannabinoids in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44:61–2.
96. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord*. 2019 Mar;49(3):1284–8.
97. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, et al. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and Co-morbidities. *Front Pharmacol*. 2019;9(JAN):1521.
98. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Sci Rep*. 2019 Jan;9(1):200.
99. Fibert P. Case report of a 16 year old youth with diagnoses of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Asperger's syndrome and dyslexia receiving homoeopathic and tautopathic treatment. *Eur J Integr Med*. 2015;7(3):312–7.
100. Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, da Silva LCR, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R, Ramires da Silva LC, et al. Effects of cbd-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: An observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Front Neurol*. 2019;10(OCT):1145.
101. Kuester G, Vergara K, Ahumada A, Gazmuri AM. Oral cannabis extracts as a promising treatment for the core symptoms of autism spectrum disorder: Preliminary experience in Chilean patients. *J Neurol Sci*. 2017;381:932–3.
102. Ponton JA, Smyth K, Soumbasis E, Llanos SA, Lewis M, Meerholz WA, et al. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report. *J Med Case Rep*. 2020 Sep;14(1):162.
103. Kurz R, Blaas K. Use of dronabinol (delta-9-THC) in autism: A prospective single-case-study with an early infantile autistic child. In 2010.
104. McVige J, Headd V, Alwahaidy M, Lis D, Kaur D, Albert B, et al. Medical Cannabis in the Treatment of Patients with Autism Spectrum Disorder (1648). *Neurology*. 2020;94(15 Supplement).
105. Adler BA, Wink LK, Early M, Shaffer R, Minshawi N, McDougale CJ, et al. Drug-refractory aggression, self-injurious behavior, and severe tantrums in autism spectrum disorders: A chart review study. *Autism*. 2015 Jan;19(1):102–6.
106. Sokhadze EM, El-Baz A, Baruth J, Mathai G, Sears L, Casanova MF. Effects of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Gamma Frequency Oscillations and Event-Related Potentials During Processing of Illusory Figures in Autism. *J Autism Dev Disord*. 2009 Apr;39(4):619–34.
107. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. 2014.
108. Trust NHSF. Antipsychotic Monitoring: Patient Information Leaflet. 2020.
109. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 2016;15(2):166–74.
110. Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first-and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. Vol. 17, *World Psychiatry*. 2018.
111. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull*. 2012;38(1):167–77.

112. Papola D, Ostuzzi G, Gastaldon C, Morgano GP, Dragioti E, Carvalho AF, et al. Antipsychotic use and risk of life-threatening medical events: umbrella review of observational studies. Vol. 140, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 227–43.
113. De Hert M, Detraux J, Van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Vol. 8, *Nature Reviews Endocrinology*. 2012. p. 114–26.
114. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea N V, Ulloa M, Copeland PM. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. Vol. 2, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2015. p. 452–64.
115. Libowitz MR, Nurmi EL. The Burden of Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Syndrome in Children. Vol. 12, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2021.
116. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: Management strategies and impact on treatment adherence. Vol. 13, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 2231–41.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

RISPERIDONA

Eu, _____ (nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de risperidona, indicada para o tratamento do comportamento agressivo na pessoa com transtornos do espectro do autismo.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico

_____ (nome do médico que prescreve).

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

- melhora no controle de alguns sintomas do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), como a raiva;
- redução de episódios de agressão ou autoagressão; e
- melhor participação em atividades de tratamento. Também fui informado(a) que este medicamento não tem efeito nos sintomas principais (nucleares) dos transtornos do espectro do autismo nem leva à cura desta condição.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos associados ao uso de risperidona:

- Medicamento classificado na gestação como categoria C (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém, não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos).
- Os eventos adversos mais comuns deste medicamento são: agitação, nervosismo, alterações de visão, disfunção sexual, tonturas, alterações na menstruação, tremores, movimentos involuntários, insônia, distúrbios urinários, agressividade, diminuição da concentração e da memória, vermelhidão e coceira na pele, fraqueza, cansaço, prisão de ventre, tosse, boca seca, diarreia, sonolência, dor de cabeça, má digestão, náusea e ganho de peso.
- Este medicamento pode causar aumento da pressão arterial, da glicose no sangue e do peso, além de alterações das gorduras do sangue. Consultas e exames durante o tratamento são necessários.
- Este medicamento é contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	

Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

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

INSTRUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Apêndice 2

Escala Behavior Problems Inventory (BPI-S)

Instruções

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

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

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

Pontuação

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

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

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

© 2001, Johannes Rojahn

Versão traduzida por Baraldi et al., 2013¹. A escala em seu formato reduzido (BPI-S) foi incluída neste Protocolo com a permissão de seus autores Rojahn et al., 2012⁷³. Para outros usos, deve-se entrar em contato com os autores (jrojahn@gmu.edu).

1. Baraldi G, Baraldi S, Rojahn J, Seabra AG, Renato L, Carreiro R, et al. Translation, adaptation, and preliminary validation of the Brazilian version of the Behavior Problems Inventory (BPI-01). Vol. 35, Trends Psychiatry Psychother. 2013.

		Comportamento de autoagressão							
		<i>Definição geral: Comportamento de Automutilação (CAA) causa dano ao corpo da própria pessoa, isto é, o dano já ocorreu ou é esperado caso o comportamento não seja tratado. Os CAA ocorrem repetidamente da sempre mesma forma e são característicos daquela pessoa.</i>							
		Frequência					Severidade		
		Nunca	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente	O tempo todo	Leve	Moderada	Grave
1	Morder a si próprio (com tal força que a marca dos dentes pode ser vista por algum tempo (vermelhidão ou corte na pele podem ocorrer))	0	1	2	3	4	1	2	3
2	Bater na cabeça com a mão ou com outra parte do corpo (por exemplo, tapas no rosto, bater o joelho contra a testa) com ou contra objetos (por exemplo, jogar-se contra a parede, bater na cabeça com um brinquedo).	0	1	2	3	4	1	2	3
3	Bater no próprio corpo (exceto cabeça) com as mãos ou outra parte do corpo (por exemplo, chutar-se, tapas nos braços ou coxas) com ou contra objetos (por exemplo, bater nas pernas com um bastão, socar a parede).	0	1	2	3	4	1	2	3
4	Arranhar-se (com tal força que a vermelhidão da pele seja visível, corte na pele também pode ocorrer)	0	1	2	3	4	1	2	3
5	Pica: levar à boca ou engolir objetos que não se deve por na boca ou engolir por motivo de higiene ou saúde (itens não alimentícios, tais como fezes, grama, papel, lixo, cabelo)	0	1	2	3	4	1	2	3
6	Inserir objetos em orifícios do corpo (nariz, orelha, ânus, etc.)	0	1	2	3	4	1	2	3
7	Puxar o cabelo (arrancar mechas de cabelo)	0	1	2	3	4	1	2	3
8	Ranger os dentes (evidências de dentes rangidos)	0	1	2	3	4	1	2	3
Frequência total						Severidade total			

© 2001, Johannes Rojahn

		Comportamento agressivo/destrutivo							
		<i>Definição geral: comportamentos agressivos ou destrutivos são ações ofensivas ou ataques manifestos deliberados em direção a outros indivíduos ou objetos. Ocorrem repetidamente da mesma forma e são característicos daquela pessoa.</i>							
		Frequência					Severidade		
		Nunca	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente	O tempo todo	Leve	Moderada	Grave
9	Bater em outros	0	1	2	3	4	1	2	3
10	Chutar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
11	Empurrar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
12	Morder os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
13	Agarrar e puxar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
14	Arranhar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
15	Beliscar os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
16	Agredir verbalmente os outros	0	1	2	3	4	1	2	3
17	Destruir coisas (por exemplo, rasgar roupas, jogar cadeiras, quebrar mesas)	0	1	2	3	4	1	2	3
18	Ser malvado ou cruel (por exemplo, pegar brinquedos ou comida de outros, intimidar outros)	0	1	2	3	4	1	2	3
Frequência total						Severidade total			

© 2001, Johannes Rojahn

APÊNDICE 3

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente Apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Comportamento Agressivo como Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) e descreve a metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O processo de atualização do PCDT do Comportamento Agressivo no TEA iniciou-se com a reunião para delimitação do escopo de atualização do referido PCDT, realizada virtualmente com o uso de videoconferência, no dia 23 de março de 2021. A dinâmica da reunião incluiu a discussão de cada seção do PCDT vigente (Portaria SAES/MS nº 324/2016), bem como das condutas clínicas e tecnologias que poderiam ser priorizadas para que fosse realizada revisão sistemática das evidências com ou sem formulação de recomendações – sendo norteada por uma revisão prévia de diretrizes internacionais e revisões sistemáticas recentemente publicadas. Na reunião, foi definido que seria elaborada uma síntese de evidências sobre a risperidona por ser o medicamento preconizado no PCDT vigente. Além disso, definiu-se que seriam também elaboradas sínteses de evidências sobre aripiprazol e canabidiol. Os especialistas também discutiram sobre procedimentos como eletroconvulsoterapia e estimulação transcraniana magnética.

Portanto, foram estabelecidas três perguntas de pesquisa a serem respondidas: a) atualização da questão clínica sobre a risperidona; b) busca de evidências sobre o aripiprazol; c) busca de evidências a respeito de canabidiol.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O grupo desenvolvedor deste Protocolo foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos da neurologia, psiquiatria e neurocirurgia, além de representantes do Ministério da Saúde, universidades, hospitais de excelência e sociedades médicas. Todos os membros do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potencial Conflito de Interesses.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo foi apresentada à 94ª Reunião da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em agosto de 2021. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). Após os ajustes solicitados, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 103ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram encaminhar o tema para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à aprovação da atualização do referido PCDT.

4. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment*,

Development and Evaluation), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto).^{1,2}

Foram conduzidas revisões sistemáticas sobre o uso de risperidona, aripiprazol e canabidiol no tratamento do comportamento agressivo no TEA. Dessa forma, foram desenvolvidas tabelas de evidências na plataforma GRADEpro (GRADEpro GDT) para cada questão PICO, sendo considerados avaliação do risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta (como população ou desfecho diferente do da questão PICO proposta), imprecisão dos resultados (incluindo intervalos de confiança amplos e pequeno número de pacientes ou eventos) e efeito relativo e absoluto de cada questão.

Além disso, foi elaborada proposta de novo texto para o PCDT, baseado em recomendações de diretrizes clínicas de maior qualidade metodológica de acordo com a segunda versão do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE II)³. O texto foi complementado com a citação de outras fontes como revisões sistemáticas, estudos de prevalência e outros que pudessem contribuir para um documento mais informativo, tendo todas as citações sido referenciadas.

Após a síntese das evidências, uma reunião de recomendações foi realizada em 18 de agosto de 2021 com o painel de especialistas. Para a elaboração das recomendações foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, incluindo nível de evidências, custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e demais barreiras para implementação. A recomendação poderia ser a favor ou contra a intervenção proposta, e ainda ser uma recomendação forte (o grupo está bastante confiante que os benefícios superam os riscos) ou fraca (a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco). Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou outros esclarecimentos, foram documentadas ao longo do texto. Dessa forma, a direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante a reunião. Buscou-se consenso em relação à recomendação e esse foi obtido por unanimidade.

Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou condicional, de acordo com o sistema GRADE.

Na sequência, são apresentadas para cada uma das questões clínicas, os métodos e resultados das buscas, as recomendações do painel, recomendações de outras diretrizes, um resumo das evidências e as tabelas de perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE.

QUESTÃO 1: RISPERIDONA É EFICAZ E SEGURA PARA TRATAMENTO DO COMPORTAMENTO AGRESSIVO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO?

Recomendação: Preconizamos o uso da risperidona no tratamento de pacientes com comportamento agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo (qualidade de evidência baixa, recomendação condicional).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes diagnosticados com Transtorno do Espectro do Autismo que apresentam comportamento agressivo.

Intervenção: Risperidona.

Comparador: Placebo ou outras alternativas disponíveis no SUS.

Desfechos: Redução da incidência de episódios de agressão/autoagressão; melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (agitação, irritabilidade, agressividade e comportamentos repetitivos) de acordo com escala validada; incidência de eventos adversos ao medicamento; melhora da qualidade de vida relacionada à saúde, de acordo com escala validada.

Métodos e resultados da busca:

Foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, EMBASE e Epistemonikos. Também foram conduzidas buscas no website *Opengrey* (<https://opengrey.eu>) e na plataforma de *preprints* Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>), além de realizar busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status da publicação (resumo ou texto completo). Todas as buscas foram conduzidas em

28/03/2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro A**.

Quadro A - Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas ou estudos clínicos sobre o uso de risperidona no tratamento do comportamento agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo.

Bases de dados	Estratégia de busca
MEDLINE (via Pubmed)	("Risperidone"[Mesh] OR (Risperdal Consta) OR (Consta, Risperdal) OR (Risperdal) OR (R-64,766) OR (R 64,766) OR (R64,766) OR (R-64766) OR (R 64766) OR (R64766)) AND (((("Autistic Disorder"[Mesh] OR "Autism Spectrum Disorder"[Mesh]) OR "Child Development Disorders, Pervasive"[Mesh]) OR "Asperger Syndrome"[Mesh] OR (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR (Autism) OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autistic Spectrum) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders) OR (Syndrome, Asperger) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Aspergers Disease) OR (Disease, Asperger's) OR (Diseases, Asperger's) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Disease, Asperger) OR (Diseases, Asperger) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Disorder, Asperger) OR (Disorders, Asperger) OR (Asperger's Disorder) OR (Aspergers Disorder) OR (Disorder, Asperger's) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Syndrome) OR (Syndrome, Asperger's))
EMBASE	('risperidone'/exp OR risperdal) AND ('autism'/exp OR 'autistic spectrum disorder' OR 'autistic disorder' OR 'pervasive developmental disorder not otherwise specified'/exp OR 'asperger syndrome'/exp) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Autistic Disorder] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees# 3 MeSH descriptor: [Asperger Syndrome] explode all trees #4 autism #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees #7 risperdal #8 #6 OR #7 #9 #5 AND #8
Epistemonikos	(title:((risperidone OR risperdal) AND (autism OR "autistic disorder" OR asperger)) OR abstract:((risperidone OR risperdal) AND (autism OR "autistic disorder" OR asperger)))
Opengrey	(risperidon* OR risperdal) AND (autism* OR autistic OR asperger)
Medrxiv	abstract or title "risperidone" (match any words)

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na

avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI^{®4}. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes, mantendo-se estudos clínicos randomizados (ECRs) que avaliassem o medicamento para a indicação analisada. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou discutidas com um terceiro pesquisador.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), em qualquer idade.

(b) Tipo de intervenção

Risperidona, em monoterapia, administrada em qualquer dose e sob qualquer forma.

(c) Tipos de estudos

Foram considerados os ensaios clínicos randomizados comparando risperidona à placebo ou outras alternativas disponíveis no SUS.

(d) Desfechos

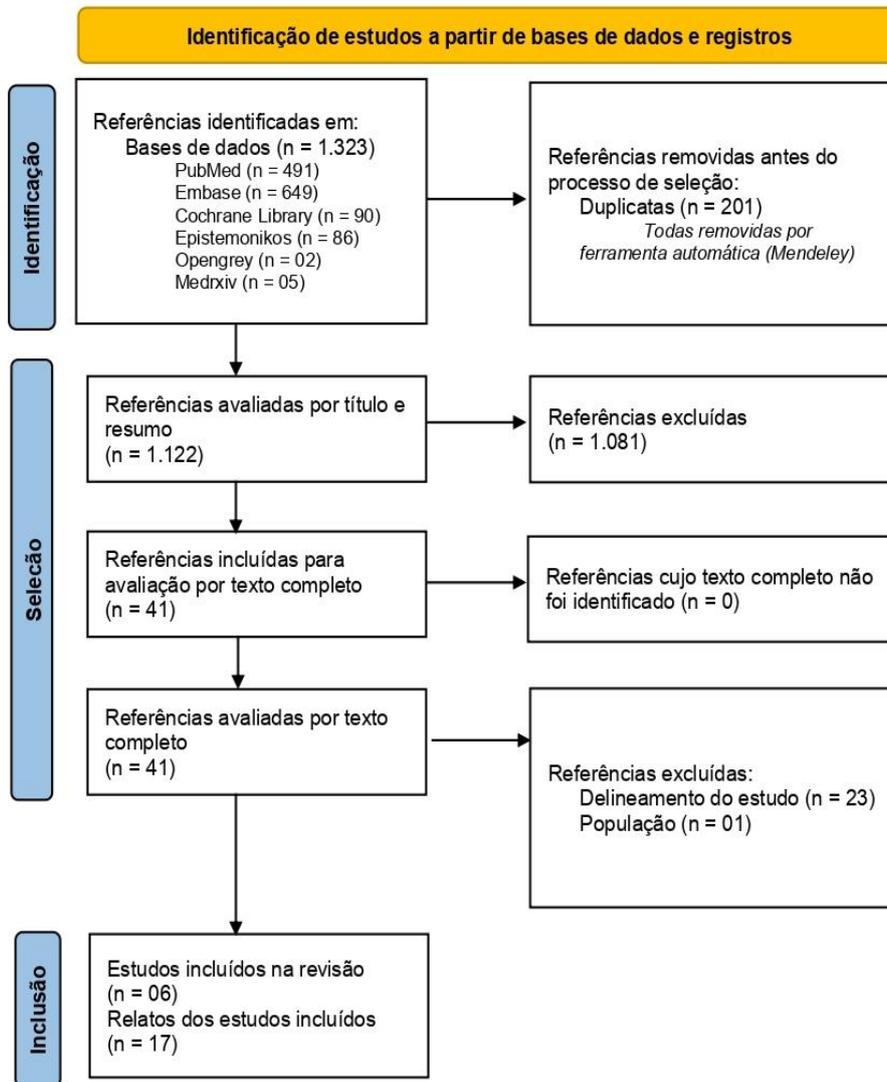
Redução da incidência de episódios de agressão/auto-agressão; melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (agitação, irritabilidade, agressividade e comportamentos repetitivos) de acordo com escala validada; incidência de eventos adversos ao medicamento; melhora da qualidade de vida relacionada à saúde, de acordo com escala validada.

(e) Idioma

Foram mantidos apenas os textos publicados em inglês, português ou espanhol.

Resultados da busca Foram identificadas 1.323 publicações inicialmente. Após a exclusão das duplicatas (n = 201) e triagem pela leitura de títulos e resumos, apenas 41 publicações foram triadas pela leitura do texto completo (**Figura A**). Foram incluídos 17 publicações referentes a 7 ECRs: McCracken (2002)⁵⁻¹², Shea (2004)^{13,14}, Luby (2006)¹⁵, Nagaraj (2006)¹⁶, RUPP (2005)¹⁷, Troost (2005)¹⁸, Kent (2013)¹⁹⁻²¹. Foi realizada busca manual na lista de referências de revisões sistemáticas recentemente publicadas, mas nenhum outro estudo foi incluído por essa busca. A lista de estudos excluídos e a razão para exclusão é apresentada no **Quadro B**.

Figura A - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre risperidona



Quadro B - Lista de referências excluídas na fase de elegibilidade por leitura de texto completo dos estudos clínicos para risperidona

Delineamento do estudo
Aman M, Rettiganti M, Nagaraja HN, et al. Tolerability, Safety, and Benefits of Risperidone in Children and Adolescents with Autism: 21-Month Follow-up After 8-Week Placebo-Controlled Trial. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2015; 25: 482–493.
Aman MG, Arnold LE, McDougle CJ, et al. Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2005; 15: 869-884.
Aman MG, Hollway JA, McDougle CJ, et al. Cognitive effects of risperidone in children with autism and irritable behavior. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2008; 18: 227-236.
Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, Handen B, Arnold LE, Johnson C, Stigler KA, Bearss K, Butter E, Swiezy NB, Sukhodolsky DD, Ramadan Y, Pozdol SL, Nikolov R, Lecavalier L, Kohn AE, Koenig K, Hollway JA, Korzekwa P, Gavaletz A, Mulick JA, Hall KL, Dziura J, Ritz L, Trollinger S, Yu S, Vitiello B, Wagner A; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2009 Dec;48(12):1143-54. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181bfd669. Erratum in: <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2010 Jul;49(7):727.
Casaer P, Croonenberghs JAN, Lagae L, et al. Risperidone in the treatment of childhood autistic disorder: an open pilot study. <i>Acta Neuropsychiatr</i> 2002; 14: 242–249.
Dartnall NA, Holmes JP, Morgan SN, McDougle CJ. Brief Report: Two-Year Control of Behavioral Symptoms with Risperidone. <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> 1999;29(1):87-91.
Findling RL, McNamara NK. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents: clinical applications (Review) (127 refs). <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 2004;65(Suppl 6):30-44.
Ghaeli P, Nikvarz N, Alaghband-Rad J, et al. Effects of risperidone on core symptoms of autistic disorder based on childhood autism rating scale: an open label study. <i>Indian J Psychol Med</i> 2014; 36: 66–70.
Hellings JA, Zarccone JR, Crandall K, et al. Weight gain in a controlled study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation and autism. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2001; 11: 229-238.
Levine SZ, Kodesh A, Goldberg Y, et al. Initial severity and efficacy of risperidone in autism: results from the RUPP trial. <i>Eur psychiatry</i> 2016; 32 CC-: 16-20.
McAllister TW. Risperidone for autistic disorder. <i>Curr Psychiatry Rep</i> 2005; 7: 369–370.
McDougle CJ, Aman M, McCracken JT, Scahill L, Tierney E, Vitello B. Risperidone treatment of autistic disorder: longer term benefits and blinded discontinuation after 6 months. 41st Annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan. 2002 (December 8-12th).
Findling RL. Risperidone in children with conduct disorder. <i>Journal of the European College of Neuropsychopharmacology</i> . 1999;9:S358.
Klampfl K, Taurines R, Preuss A, et al. Serum concentrations, therapeutic response and side effects in children and adolescents with impulsive-aggressive symptoms during risperidone therapy. <i>Pharmacopsychiatry</i> . 2010;43:58-65.
Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, et al. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short- and long-term safety and effectiveness. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> 2002; 41: 140–147.

NCT01171937. Risperidone Treatment In Children With Autism Spectrum Disorder And High Levels Of Repetitive Behavior. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01171937 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01530768/full (2010).
Pandina GJ, Aman MG, Findling RL. Risperidone in the management of disruptive behavior disorders. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> . 2006;16:379-92.
Pandina GJ, Bilder R, Harvey PD, et al. Risperidone and cognitive function in children with disruptive behavior disorders. <i>Biological Psychiatry</i> . 2007;62:226-34.
Rausch JL, Sirota EL, Londino DL, et al. Open-label risperidone for Asperger's disorder: negative symptom spectrum response. <i>J Clin Psychiatry</i> 2005; 66: 1592–1597.
Reyes M, Croonenberghs J, Augustyns I, et al. Long-term use of risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: efficacy, safety, and tolerability. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> . 2006;16:260-72.
Scahill L, Jeon S, Boorin SJ, et al. Weight Gain and Metabolic Consequences of Risperidone in Young Children With Autism Spectrum Disorder. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> 2016; 55: 415-423.
Scahill L, McDougle CJ, Aman MG, Johnson C, Handen B, Bearss K, Dziura J, Butter E, Swiezy NG, Arnold LE, Stigler KA, Sukhodolsky DD, Lecavalier L, Pozdol SL, Nikolov R, Hollway JA, Korzekwa P, Gavaletz A, Kohn AE, Koenig K, Grinnon S, Mulick JA, Yu S, Vitiello B; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2012 Feb;51(2):136-46. doi: 10.1016/j.jaac.2011.11.010.
Schreier HA. Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior. <i>Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology</i> . 1998;8:49-59.
População
Natsukari I, Sugiura M, Okada A, et al. Risperidone treatment of children and adolescents with behavioral and affective disruptive disorders excluding schizophrenia. <i>Japanese Journal of Child and Adolescent Psychiatry</i> . 2004;45:31-51.

Análise e apresentação dos resultados

Para todos os ECRs incluídos foi realizada avaliação do risco de viés utilizando instrumento validado, sendo empregada a ferramenta de avaliação de Risco de Viés da Cochrane (RoB 2.0)²². Para a avaliação do grau de certeza das evidências foi utilizada a metodologia GRADE²³.

Para avaliar a eficácia, os estudos sobre o tema consideraram diferentes escalas, pois não existe uma padronização para análise da progressão da condição. Optou-se, no entanto, por priorizar a apresentação dos resultados obtidos pela escala mais utilizada nos estudos clínicos e validada internacionalmente para TEA (*Aberrant Behavior Checklist-Irritability* (ABC-I)). Os resultados dos estudos primários foram agrupados em meta-análises, sempre que possível – programa Revman (versão 5.4.1).

Resumo das evidências:

Os ECRs de McCracken (2002)⁵ e Shea (2004)¹³ avaliaram a eficácia e segurança da risperidona em crianças e adolescentes com TEA. Os ECRs Luby (2006)¹⁵ e Nagaraj (2006)¹⁶ também apresentaram como objetivo a avaliação da eficácia e segurança da risperidona, no entanto a faixa etária dos participantes foi menor e o tempo de seguimento avaliado foi maior. Os estudos de RUPP (2005)¹⁷ e Troost (2005)¹⁸, caracterizados como de suspensão, investigaram a utilização da risperidona a longo prazo. E o estudo de Kent (2013)¹⁹ teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da risperidona em uma dose menor. Apesar de não ter sido avaliado o desfecho referente aos níveis séricos de prolactina no estudo de McCracken (2002)⁵, essa análise foi publicada posteriormente e aqui foi caracterizada como estudo de Anderson (2007)⁷. As principais características dos ECRs

incluídos são descritas no **Quadro C**.

Quadro C - Características dos estudos clínicos avaliando risperidona comparada à placebo no cuidado de crianças e adolescentes no Transtorno do Espectro do Autismo.

Estudo	Características	Desfechos avaliados
McCracken (2002) ⁵	<p>Objetivo: avaliar eficácia e segurança da risperidona no tratamento de crianças com TEA acompanhada por graves perturbações comportamentais.</p> <p>Incluiu 101 crianças entre 5 e 17 anos com TEA.</p> <p>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.</p> <p>Duração 8 semanas (precedido por um período sem medicamentos por 7-28 dias).</p> <p>Extensão de rótulo aberto de 4 meses naqueles com resposta positiva, seguido por 2 meses de fase de suspensão controlada por placebo.</p>	<p>ABC-I</p> <p>CGI-I</p> <p>CY-BOCS</p>
Shea (2004) ¹³	<p>Objetivo: investigar a eficácia e segurança da risperidona para tratamento dos sintomas comportamentais de crianças com autismo e outros transtornos.</p> <p>Incluiu 79 crianças de 5 a 12 anos.</p> <p>Ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo</p> <p>Duração 8 semanas.</p>	<p>ABC</p> <p>CGI -C</p> <p>N-CBRF</p> <p>VAS</p> <p>Eventos adversos, sinais vitais e peso.</p>
RUPP (2005) ¹⁷	<p>Objetivo: estabelecer a eficácia e segurança do tratamento com risperidona a longo prazo. Determinar se a eficácia de curto prazo da risperidona é mantida ao longo do tempo; determinar se a carga de eventos adversos da risperidona permanece aceitável durante um período de tratamento prolongado; examinar a viabilidade da suspensão da risperidona após 6 meses de tratamento.</p> <p>Incluiu 63 crianças de 5 a 17 anos com TEA.</p> <p>Estudo de suspensão.</p>	<p>RF-RLRS</p> <p>CY-BOCS</p> <p>VABS</p>
Troost (2005) ¹⁸	<p>Objetivo: investigar a eficácia e segurança da risperidona durante um período de 6 meses.</p> <p>Incluiu 24 crianças de 5 a 17 anos na fase de suspensão.</p> <p>Estudo de suspensão. Envolvendo tratamento aberto com risperidona por 8 semanas, sendo que os respondedores continuaram por mais 16 semanas, seguido por uma fase de suspensão duplo-cego (substituição por placebo).</p>	<p>VABS</p> <p>CGI-SC</p> <p>ABC</p> <p>Exames laboratoriais, eletrocardiograma e exame físico</p> <p>SAS</p>
Luby (2006) ¹⁵	<p>Objetivo: avaliar a eficácia e segurança da risperidona no tratamento de crianças pré-escolares com TEA por um período de 6 meses.</p> <p>Incluiu 24 crianças de 2,5 a 6 anos.</p> <p>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.</p>	<p>CARS</p> <p>CBCL</p> <p>GARS</p> <p>VABS</p> <p>PLS-3</p>

		Eventos adversos
Nagaraj (2006) ¹⁶	Objetivo: estudar se o uso de risperidona em comparação a placebo melhora o comportamento, capacidade de resposta social e emocional e habilidades de comunicação de crianças com autismo. Incluiu 40 crianças de 2 a 9 anos. 6 meses. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	CARS CGAS Eventos adversos
Kent (2013) ¹⁹	Objetivo: avaliar a eficácia e segurança da risperidona em uma dose menor do que a mínima recomendada no tratamento de crianças e adolescentes com TEA. Incluiu 66 crianças de 5 a 17 anos. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	ABC-I CGI-I CGI-S CY-BOCS Eventos adversos
Anderson (2007) ⁷	Objetivo: avaliar o impacto da risperidona nos níveis de prolactina sérica em crianças com autismo acompanhado por graves problemas comportamentais. Crianças e adolescentes de 5 a 17 anos – <i>população do estudo McCracken (2002)</i>	Nível de prolactina

ABC: Aberrant Behavior Checklist; ABC-I: Aberrant Behavior Checklist for irritability subscale; CARS: Childhood Autism Rating Scale; CBCL: Childhood Behavior Checklist; CGAS: Children's Global Assessment Scale; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement Scale; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity; CGI-SC: Clinical Global Impression-Symptom Change; CY-BOCS: Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; GARS: Gilliam Autism Rating Scale; N-CBRF: Nisonger Child Behavior Rating form; PLS-3: Preschool Language Scale, Third Edition; RF-RLRS: Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale; SAS: Simpson-Angus Scale; VABS: Vineland Adaptive Behavior Scale; VAS: Visual Analog Scale.

A avaliação completa do risco de viés é apresentada no **Quadro D**. Uma vez que os resultados dessa avaliação foram semelhantes para todos os desfechos do mesmo estudo, foi apresentada por publicação e não desfecho a desfecho. A exceção foi o estudo de Anderson (2007)⁷, que avaliou prolactina para a população do estudo McCracken (2002)⁵, motivo pelo qual teve uma avaliação de risco de viés própria, independente do estudo original. Na avaliação do risco de viés, o estudo Shea (2004)¹³ apresentou algumas preocupações pois não forneceu informações sobre o processo de randomização, sigilo de alocação e cegamento das partes envolvidas no estudo; os estudos RUPP (2005)¹⁷, McCracken (2002)⁵ e Luby (2006)¹⁵ apresentaram algumas preocupações, pois não forneceram informações suficientes sobre o processo de randomização e sigilo de alocação; os estudos de Troost (2005)¹⁸ e Nagaraj (2006)¹⁶ também apresentaram algumas preocupações devido à viés no domínio de seleção do resultado reportado, uma vez que não foi identificado protocolo desses estudos para avaliar os resultados relatados seguiu um plano previamente determinado. Apenas o estudo Kent (2013)¹⁹ apresentou baixo risco de viés.

Quadro D - Avaliação do risco de viés para os estudos clínicos que compararam risperidona à placebo (sendo o resultado o mesmo para todos os desfechos, apresentamos o resultado por estudo e não por desfecho) avaliado pela ferramenta RoB 2.0

Estudo	Viés proveniente do processo de randomização	Viés devido a desvios da intervenção pretendida	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho	Viés na aferição do desfecho	Viés na seleção do resultado a ser relatado	Risco de viés geral
McCracken (2002)	Algumas preocupações ^a	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações

Shea (2004)	Algumas preocupações ^a	Algumas preocupações ^c	Baixo	Algumas preocupações ^c	Baixo	Algumas preocupações
RUPP (2005)	Algumas preocupações ^a	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Troost (2005)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações ^b	Algumas preocupações
Luby (2006)	Algumas preocupações ^a	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações ^b	Algumas preocupações
Nagaraj (2006)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações ^b	Algumas preocupações
Kent (2013)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Anderson (2007)*	Algumas preocupações ^a	Baixo	Algumas preocupações ^d	Baixo	Baixo	Algumas preocupações

a - Sem detalhes sobre processo de randomização ou sigilo de alocação; b- Protocolo de estudo não identificado; c- Sem detalhes sobre o cegamento das partes envolvidas no estudo; d- Sem informações sobre todos os participantes do estudo. *Anderson 2007 foi avaliado separadamente apesar de ser uma análise específica para níveis séricos de risperidona dos pacientes incluídos no estudo McCracken (2002).

Justificativa para a recomendação

O painel de recomendações considerou que a risperidona já está disponível no SUS. Ademais, a risperidona mostrou-se eficaz, mas devem ser preconizadas alternativas não medicamentosas antes de sua prescrição porque há risco de eventos adversos ao medicamento, sobretudo com o uso prolongado.

Considerações gerais e para implementação

Para análise da eficácia da risperidona em crianças e adolescentes com TEA foram considerados os resultados de três ECRs^{5,13,19}, que avaliaram os efeitos do medicamento na escala ABC-I - a escala mais utilizada nos estudos clínicos. As análises de eficácia indicam mudança de escore na escala ABC-I (diferença de média ponderada de -8,31; IC95% -11,45 a -5,17; certeza baixa), indicando que a alteração das médias da pontuação nessa escala foi maior no grupo tratado com risperidona.

Sobre a incidência de Evento Adverso a Medicamento (EAM), a mudança de peso foi avaliada para dois tempos de seguimento: mudança de peso no tratamento de curto prazo (diferença de média ponderada de 1,75; IC95% 1,24 a 2,26; certeza baixa) e mudança de peso no tratamento a longo prazo (diferença de média ponderada de 1,57; IC95% 0,38 a 2,76; certeza baixa). Em ambos, o grupo tratado com risperidona apresentou ganho de peso maior comparado ao placebo. Três ECRs^{7,15,19} forneceram resultados para o nível sérico de prolactina: em todos os estudos, o grupo tratado com risperidona apresentou maior elevação no nível de prolactina quando comparado à placebo. Apesar dos três estudos abordarem esse desfecho, apenas dois ECRs^{7,15} foram incluídos na meta-análise, pois o estudo de Kent (2013)¹⁹ forneceu dados insuficientes e não foi possível realizar a imputação de dados.

Foi identificado apenas um único ensaio duplo cego que avaliou o uso da risperidona em adultos, o estudo de McDougle et al. (1998)²⁴. Esse estudo foi excluído por incluir tanto indivíduos com TEA (n=17) quanto outros transtornos do

desenvolvimento (n=14) e porque teve como objetivo avaliar a eficácia da risperidona em diversos comportamentos, inclusive comportamento agressivo, empregando escalas diferentes da ABC-I para avaliar os resultados. Os autores concluíram que a risperidona foi eficaz quando comparada ao placebo no tratamento de curto prazo para melhora dos sintomas associados a comportamento agressivo, porém ressaltam a necessidade de mais estudos para confirmar os resultados elencados por eles.

Os resultados encontrados foram semelhantes aos descritos em revisões sistemáticas anteriores (como a revisão sistemática Cochrane publicada em 2007 por Jessner et al., que incluiu somente três estudos, mas chegou a conclusões semelhantes)²⁵ e a revisão sistemática Maneeton et al. (2018)²⁶ que é mais recente e encontrou os mesmos estudos primários descritos aqui.

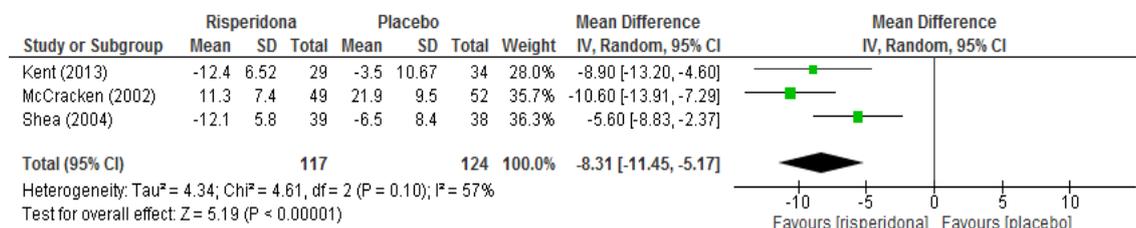
Outras considerações referentes às discussões com os painelistas durante a formulação da recomendação:

- os benefícios referentes à risperidona são positivos para resultados de eficácia e o fármaco é bem toledado, apesar de haver eventos adversos como ganho de peso (curto e longo prazo) e alteração no nível sérico de prolactina;
- medicamento possui boa aceitabilidade; podendo ajudar também em outros aspectos diários da vida do paciente;
- O medicamento já está disponível no SUS, o que favorece a implementação e não traz custos adicionais significativos.

Meta-análise (gráficos de floresta):

Foram elaborados *forest plot* de cada meta-análise, de acordo com os resultados dos estudos para os desfechos de interesse; e disponibilizados detalhes sobre a imputação de dados realizada, quando necessário. Estão representados pelas **figuras B, C, D, E e F**.

Figura B - Melhora mensurada por meio da escala ABC-I



Considerando que o estudo McCracken (2002) não forneceu valor da alteração média da pontuação e o respectivo desvio padrão, e que os resultados para a linha de base eram semelhantes entre os grupos, este dado foi imputado. Foi utilizado a média e o desvio padrão referente a avaliação final para ambos os grupos.

Figura C - Taxa de recaída na suspensão do tratamento

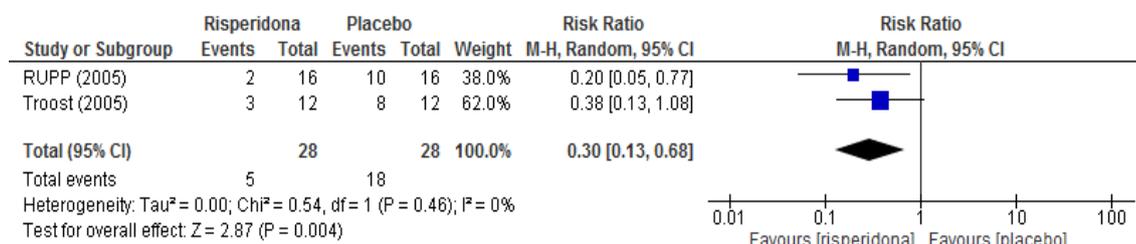


Figura D - Ganho de peso (kg) no tratamento a curto prazo (8 semanas)

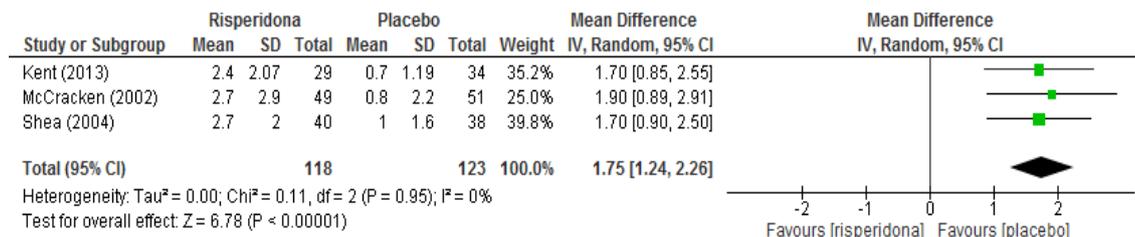


Figura E - Ganho de peso (kg) no tratamento a longo prazo (mais de 8 semanas)

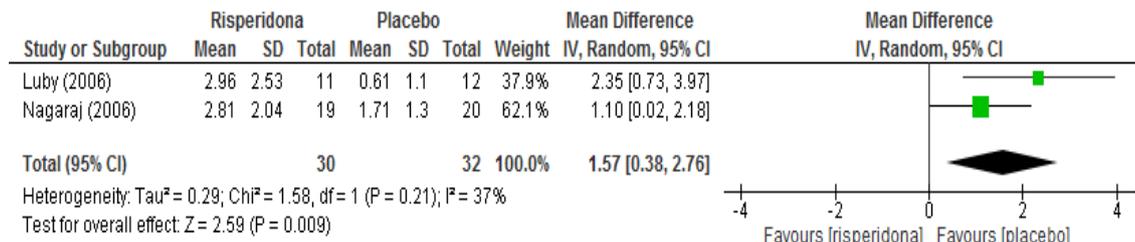
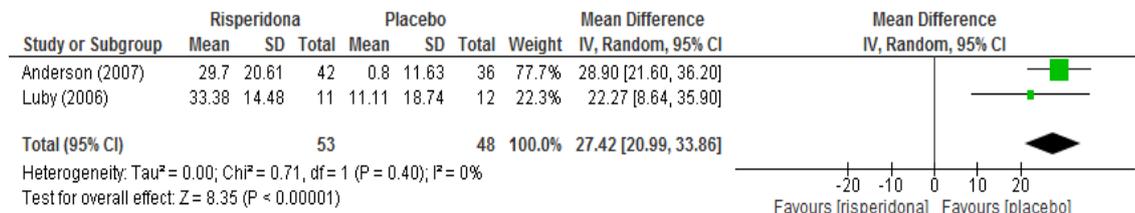


Figura F - Alteração no nível sérico de prolactina



Para o estudo Anderson (2007) foi realizado o cálculo da alteração do nível de prolactina e do desvio padrão. O estudo forneceu o valor basal e a medida em 8 semanas com seus respectivos desvios padrão. Foi realizada a subtração entre o nível de prolactina do ponto final e o inicial, enquanto que para o cálculo do desvio padrão foi utilizada a seguinte fórmula: $[SD \text{ linha de base}^2 + SD \text{ pontuação final}^2]^{1/2}$. Apesar de apresentar resultados para nível de prolactina, o estudo Kent (2013) não foi considerado na meta-análise, pois os dados fornecidos eram insuficientes e não foi possível realizar imputação de dados.

Perfil de evidências:

A **Tabela A** apresenta os resultados das meta-análises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (escala ABC-I) e eventos adversos (mudança de peso, nível de prolactina e taxa de recaída na suspensão).

Tabela A - Risperidona comparada a placebo, para o tratamento de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro do Autismo

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Risperidona	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (avaliado com: ABC-I)												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	117	124	-	DMP 8.31 menor (11.45 menor para 5.17 menor)	⊕⊕○ ○ BAIXA	CRÍTICO
Incidência de eventos adversos a medicamentos - ganho de peso (seguimento: curto prazo)												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	117	124	-	DMP 1.75 mais (1.24 mais para 2.26 mais)	⊕⊕○ ○ BAIXA	IMPORTANTE
Incidência de eventos adversos a medicamentos - ganho de peso (seguimento: longo prazo)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{b,c}	nenhum	40	46	-	DMP 1.57 mais (0.38 mais para 2.76 mais)	⊕⊕○ ○ BAIXA	IMPORTANTE
Incidência de eventos adversos a medicamentos - nível sérico de prolactina												
2	ensaios clínicos	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	53	48	-	DMP 27.42 mais (20.99 mais)	⊕⊕○ ○ BAIXA	IMPORTANTE

	randomizados										para 33.86 mais)		
--	--------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------------	--	--

Taxa de recaída no tratamento de suspensão

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^{b,c}	nenhum	5/28 (17.9%)	18/28 (64.3%)	RR 0.30 (0.13 para 0.68)	450 menos por 1.000 (de 559 menos para 206 menos)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	----------------------------	--------	-----------------	------------------	--	---	----------------------------	------------

ABC-I: *Autistic Behavior Checklist – Irritability*; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; DMP: diferença média ponderada;

a. Alguns estudos apresentaram algumas preocupações devido a informações insuficientes sobre o processo de randomização, sigilo de alocação e cegamento das partes envolvidas;

b. tamanho amostral pequeno;

c. IC amplo.

Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table- EtD*):

A **Tabela B** apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso da risperidona para o tratamento do comportamento agressivo no TEA baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela B - Processo de tomada de decisão referente ao uso de risperidona para tratamento do comportamento agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios	Moderado	Foi exposto que os resultados da intervenção possuem efeitos positivos variáveis, dependendo do quadro clínico.
Riscos	Moderado	Os estudos clínicos não são de longo prazo e, por isso, não apresentam os eventos adversos a longo prazo. Dos eventos adversos mais proeminentes encontrados, podem ser citados o ganho de peso em curto e longo prazo e alteração do nível sérico de prolactina.
Balço dos riscos e benefícios	Favorece intervenção	O grupo entende que a intervenção é bem tolerada apesar de eventos adversos como ganho de peso e alteração no nível sérico de prolactina.
Certeza da evidência	Baixa	-
Custos	Insignificante	Como o medicamento já é incorporado no SUS, então os recursos requisitados não seriam grandes.
Equidade	Provavelmente sem impacto	O medicamento já está incorporado; não há motivos para acreditar que causaria impacto.
Aceitabilidade	Sim	O painel de especialistas comentou que o medicamento possui boa aceitabilidade e pode ajudar em outros aspectos diários da vida do paciente.
Viabilidade de implementação	Sim	Medicamento já disponível no SUS, o que favorece a implementação.
Outras considerações	-	Foi relatado uso de risperidona em crianças abaixo de 5 anos na prática clínica com benefícios para esses pacientes, mas a discussão não entrou na tomada de decisão porque o medicamento não possui indicação em bula para essa faixa etária. Também foi discutida a relevância de monitoramento de eventos adversos e da titulação das doses do medicamento para que seja usado na menor dose efetiva.

QUESTÃO 2: ARIPIRAZOL É EFICAZ E SEGURO PARA TRATAMENTO DO COMPORTAMENTO AGRESSIVO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO?

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes diagnosticados com Transtorno do Espectro do Autismo que apresentam comportamento agressivo.

Intervenção: Aripiprazol.

Comparador: Placebo ou outras alternativas terapêuticas (medicamentosas ou não).

Desfechos: Redução da incidência de episódios de agressão/autoagressão; melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (agitação, irritabilidade, agressividade e comportamentos repetitivos) de acordo com escala validada; incidência de eventos adversos ao medicamento; melhora da qualidade de vida relacionada à saúde, de acordo com escala validada.

Métodos e resultados da busca:

A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, EMBASE e Epistemonikos em 28/03/2021. Foram conduzidas ainda buscas no website Opengrey (<https://opengrey.eu>) e na plataforma de preprints Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>), além de realizar busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status da publicação (resumo ou texto completo). As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro E**.

Quadro E - Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas ou estudos clínicos sobre o uso de aripiprazol no tratamento de comportamento agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo.

Bases de dados	Estratégia de busca
MEDLINE (via Pubmed)	("Aripiprazole"[Mesh] OR (7-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl)butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone) OR (Aripiprazol) OR (Abilify) OR (OPC 14597) OR (OPC-14597)) AND (((("Autistic Disorder"[Mesh] OR "Autism Spectrum Disorder"[Mesh]) OR "Child Development Disorders, Pervasive"[Mesh]) OR "Asperger Syndrome"[Mesh] OR (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR (Autism) OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autistic Spectrum) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders) OR (Syndrome, Asperger) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Aspergers Disease) OR (Disease, Asperger's) OR (Diseases, Asperger's) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Disease, Asperger) OR (Diseases, Asperger) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Disorder, Asperger) OR (Disorders, Asperger) OR (Asperger's Disorder) OR (Aspergers Disorder) OR (Disorder, Asperger's) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Syndrome) OR (Syndrome, Asperger's))
EMBASE	('aripiprazole'/exp OR abilify) AND ('autism'/exp OR 'autistic spectrum disorder' OR 'autistic disorder' OR 'pervasive developmental disorder not otherwise specified'/exp OR 'asperger syndrome'/exp) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Autistic Disorder] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Asperger Syndrome] explode all trees #4 autism #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 MeSH descriptor: [Aripiprazole] explode all trees

	#7 abilify #8 #6 OR #7 #9 #5 AND #8
Epistemonikos	(title:((title:((aripiprazole OR abilify) AND (autism OR "autistic disorder" OR asperger)) OR abstract:((aripiprazole OR abilify) AND (autism OR "autistic disorder" OR asperger)))) OR abstract:((title:((aripiprazole OR abilify) AND (autism OR "autistic disorder" OR asperger)) OR abstract:((aripiprazole OR abilify) AND (autism OR "autistic disorder" OR asperger))))))

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI^{®4}. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes, mantendo-se estudos clínicos randomizados (ECRs) que avaliassem o medicamento para a indicação analisada. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou discutidas com um terceiro pesquisador.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes com diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), em qualquer idade.

(b) Tipo de intervenção

Aripiprazol, em monoterapia ou associação, administrado em qualquer dose e sob qualquer forma.

(c) Tipos de estudos

Foram considerados apenas os ensaios clínicos randomizados e controlados.

(d) Desfechos

Redução da incidência de episódios de agressão/autoagressão; Melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (agitação, irritabilidade, agressividade e comportamentos repetitivos) de acordo com escala validada; Incidência de eventos adversos ao medicamento; Melhora da qualidade de vida relacionada à saúde, de acordo com escala validada.

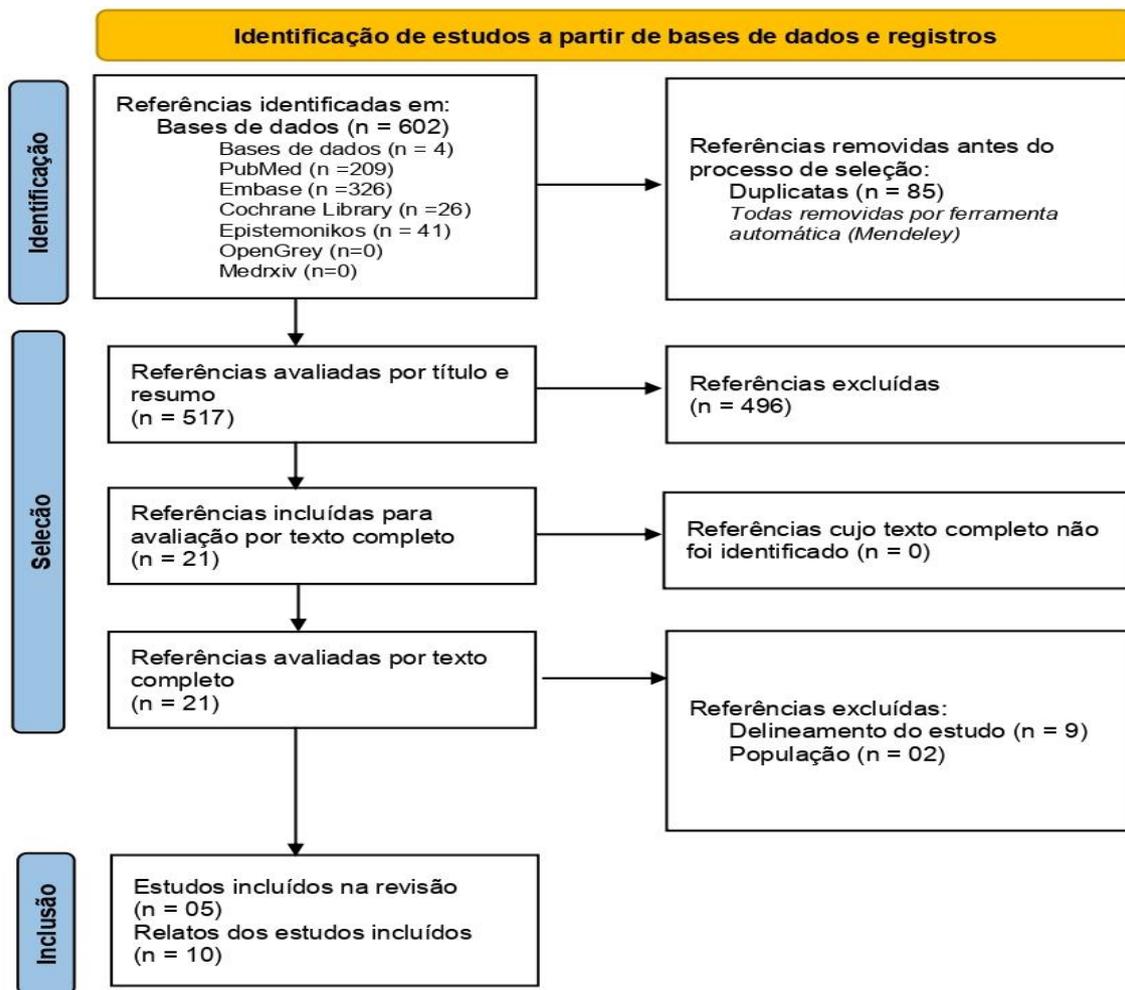
(e) Idioma

Foram mantidos apenas os textos publicados em inglês, português ou espanhol.

Resultados da busca

Foram identificadas 602 publicações inicialmente. Após a exclusão das duplicatas (n = 85) e triagem pela leitura de títulos e resumos, apenas 51 publicações foram selecionadas pela leitura do texto completo - como pode ser observado na figura apresentada na **Figura G**. Foram incluídos 10 relatos²⁷⁻³⁶ referente a 5 ECRs²⁷⁻³¹: três ECRs (Marcus 2009; Owen 2009; Ichikawa 2017)²⁷⁻²⁹ avaliaram aripiprazol comparado à placebo e dois ECRs (Ghanizadeh 2014 e DeVane 2019)^{30,31} avaliaram aripiprazol comparado à risperidona. A lista de estudos excluídos e a razão para exclusão é apresentada no **Quadro F**.

Figura G - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre aripiprazol



Quadro F - Lista de referências excluídas na fase de elegibilidade por leitura de texto completo dos estudos clínicos para aripiprazol

População
Lamberti M, Siracusano R, Italiano D, et al. P.1.c.012 Open-label study comparing the efficacy and tolerability of aripiprazole and risperidone in the treatment of children with autism spectrum disorder and ADHD. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2015; 25: S200–S201.
Lamberti M, Siracusano R, Italiano D, et al. Head-to-Head Comparison of Aripiprazole and Risperidone in the Treatment of ADHD Symptoms in Children with Autistic Spectrum Disorder and ADHD: A Pilot, Open-Label, Randomized Controlled Study. <i>Pediatr Drugs</i> 2016; 18: 319–329.
Delineamento de estudo
Bacanli A. Aripiprazole Use in Children Diagnosed with Down Syndrome and Comorbid Autism Spectrum Disorders. <i>Journal of child and adolescent psychopharmacology</i> 2016; 26: 306–308.
Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, Eudicone JM, Amatniek J, Marcus RN, Sheehan JJ. 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. <i>J Clin Psychiatry</i> 2014; 75: 22–30.
Habibi NM, Dodangi NM, Nazeri AM. Efficacy and Safety of Aripiprazole for Treatment of Irritability in Children with Autistic Disorder: An Open-Label Study. <i>Iran J Med Sci</i> 2015; 40: 548–549.
Ishitobi M, Kosaka H, Takahashi T, et al. Effectiveness and tolerability of switching to aripiprazole from risperidone in subjects with autism spectrum disorders: a prospective open-label study. <i>Clin Neuropharmacol</i> 2013; 36: 151–156.
Kim H-W, Park E-J, Kim J-H, et al. Aripiprazole for Irritability in Asian Children and Adolescents with Autistic Disorder: A 12-Week, Multinational, Multicenter, Prospective Open-Label Study. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2018; 28: 402–408.
Malone R, West S, Ghaffari M, et al. Aripiprazole for the treatment of adolescents with autism: A pilot study. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2009; 19: 781.
Mankoski R, Stockton G, Manos G, Marler S, McQuade R, Forbes RA, Marcus R. Aripiprazole treatment of irritability associated with autistic disorder and the relationship between prior antipsychotic exposure, adverse events, and weight change. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> . 2013 Oct;23(8):572-6.
Pardini M, Guida S, Gialloreti LE. Aripiprazole treatment for coprophagia in autistic disorder. <i>The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences</i> 2010; 22: 451-s.e33-451.e33.
Xie Q, Tang J, Xu Y, et al. Clinical observation of aripiprazole in the treatment of autism. <i>Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi</i> 2013; 15: 294–297.

Análise e apresentação dos resultados

Para todos os ECRs incluídos foi realizada avaliação do risco de viés utilizando instrumento validado, sendo empregada a ferramenta de avaliação de Risco de Viés da Cochrane (RoB 2.0)²². Para a avaliação do grau de certeza das evidências foi utilizada a metodologia GRADE²³.

Para avaliar a eficácia são consideradas diferentes escalas, pois não existe uma padronização. Optou-se por priorizar a apresentação dos resultados obtidos pela escala mais utilizada nos estudos clínicos (*Aberrant Behavior Checklist-Irritability* (ABC-I) e *Clinical Global Impression – Improvement* (CGI-I)). Assim, para a comparação entre aripiprazol e placebo são apresentados os resultados para os desfechos de eficácia (melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo avaliado pela escala ABC-I e CGI-I; qualidade de vida avaliado pela escala *Caregiver Strain Questionnaire* (CGSQ); e segurança (eventos adversos a medicamentos - ganho de peso e nível de prolactina). Para a comparação entre aripiprazol e risperidona, foram considerados os resultados apresentados pelos ECRs encontrados que avaliavam esta comparação e os desfechos de eficácia e

segurança, preferencialmente os mesmos elencados para a comparação com placebo. Os resultados dos estudos primários foram agrupados em meta-análises, sempre que possível – programas Revman (versão 5.4.1) e função metagen no R.

Resumo das evidências:

Aripiprazol versus placebo

Foram identificados oito relatos referentes a 3 ECRs. No entanto, são apresentados os resultados dos artigos completos dos ECRs pois os demais relatos³²⁻³⁷ são resumos de congresso ou relatos sobre períodos de extensão dos estudos de Marcus (2009)²⁷ e Ichikawa (2017)²⁹. Os ECRs de Marcus (2009)²⁷ e Owen (2009)²⁸ avaliaram a eficácia e segurança do aripiprazol e apresentaram resultados para todos os desfechos de interesse. As principais características dos ECRs que comparam aripiprazol e placebo são descritas no **Quadro G**.

Quadro G - Características dos estudos clínicos avaliando aripiprazol comparado a placebo no cuidado de crianças e adolescentes no Transtorno do Espectro do Autismo

Estudo	Características	Desfechos avaliados
Marcus (2009) ²⁷ <i>A placebo – controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autism disorder.</i>	Objetivo: avaliar a eficácia e segurança em curto prazo do aripiprazol no tratamento da irritabilidade em crianças e adolescentes com transtorno autista. 218 crianças e adolescentes (6 a 17 anos) com diagnóstico de transtorno autista e com comportamentos como acessos de raiva, agressão, comportamento autolesivo. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os participantes foram randomizados para receber aripiprazol 5,10 ou 15mg/dia ou placebo. (placebo, n=52; aripiprazol 5mg/dia, n=53; aripiprazol 10mg/dia, n=59 e aripiprazol 15mg/dia, n=54). 8 semanas de seguimento	Para avaliar eficácia foi utilizada a escala <i>Aberrant Behavior Checklist-Irritability (ABC-I)</i> avaliada pelo cuidador. E a pontuação na escala <i>Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)</i> avaliada pelo médico. Além de alterações médias nas pontuações das outras subescalas ABC, taxa de resposta, mudança na escala <i>Children's Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS)</i> . Qualidade de vida avaliada pela mudança média da linha de base ao ponto final no <i>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)</i> e <i>Caregiver Strain Questionnaire (CGSQ)</i> . As avaliações de segurança foram baseadas em relatos de eventos adverso, sinais vitais, achados de ECG, avaliações de peso e laboratoriais.
Owen (2009) ²⁸ <i>Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder.</i>	Objetivo: avaliar a eficácia e segurança em curto prazo do aripiprazol no tratamento da irritabilidade em crianças e adolescentes com TEA que apresentavam comportamentos como acesso de raiva, agressão ou comportamento autolesivo. 98 crianças e adolescentes (6 a 17 anos) com TEA. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os participantes foram randomizados para receber dose flexível de	Para avaliar eficácia foi utilizada a escala <i>Aberrant Behavior Checklist-Irritability (ABC-I)</i> avaliada pelo cuidador. E a pontuação na escala <i>Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)</i> avaliada pelo médico. Além de alterações médias nas pontuações das outras subescalas ABC, taxa de resposta, mudança na escala <i>Children's Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS)</i> . Qualidade de vida avaliada pela mudança média da linha de base ao ponto final no <i>Pediatric</i>

	aripirazol (5,10 ou 15 mg/dia) ou placebo. (placebo, n=51; aripirazol, n=47). 8 semanas de seguimento	<i>Quality of Life Inventory</i> (PedsQL) e <i>Caregiver Strain Questionnaire</i> (CGSQ). As avaliações de segurança foram baseadas em relatos de eventos adverso, sinais vitais, achados de eletrocardiograma, avaliações de peso e laboratoriais.
Ichikawa (2017) ²⁹ <i>Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorder in Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.</i>	92 crianças e adolescentes (6 a 17 anos) Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os participantes foram randomizados para receber placebo ou uma dose flexível de aripirazol (1-15 mg/dia). (placebo, n=45; aripirazol, n=47). 8 semanas	O desfecho primário foi a mudança média na pontuação da subescala de irritabilidade <i>Aberrant Behavior Checklist Japanese Version</i> (ABC-J) avaliada pelo cuidador. Os desfechos secundários incluíram o escore CGI-I, avaliado pelo médico, taxa de resposta, mudança média na pontuação das outras subescalas ABC-J, CGI-S, CY-BOCS, <i>Children's Global Assessment Scale</i> (CGAS). Para avaliar a segurança, foram avaliados dados de eventos adversos, sinais vitais, peso corporal e <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS).

Na avaliação do risco de viés, os três ECRs apresentaram algumas preocupações. O estudo de Marcus (2019)²⁷ não forneceu informações suficientes sobre o processo de randomização, sigilo de alocação e cegamento das partes envolvidas no estudo; já o estudo de Owen (2009)²⁸ não forneceu detalhes sobre o cegamento do cuidador e apresentou algumas saídas de participantes. O ECR de Ichikawa (2017)²⁹ apresentou resultados para a maioria dos desfechos, exceto para qualidade de vida, também apresentou algumas preocupações em relação ao risco de viés pois no protocolo do estudo não consta todos os desfechos que foram apresentados. Todos os estudos acompanharam os participantes por 8 semanas de tratamento. A avaliação completa do risco de viés é apresentada no **Quadro H**.

Quadro H - Avaliação do risco de viés para os estudos clínicos que compararam aripirazol à placebo (sendo o resultado o mesmo para todos os desfechos, apresentamos o resultado por estudo e não por desfecho) avaliado pela ferramenta RoB 2.0

Estudo	Viés proveniente do processo de randomização	Viés devido a desvios da intervenção pretendida	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho	Viés na aferição do desfecho	Viés na seleção do resultado a ser relatado	Risco de viés geral
Marcus (2009)	Algumas preocupações ^a	Algumas preocupações ^b	Baixo	Algumas preocupações ^b	Baixo	Algumas preocupações
Owen (2009)	Baixo	Algumas preocupações ^b	Algumas preocupações ^c	Algumas preocupações ^b	Baixo	Algumas preocupações

Ichikawa (2017)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações ^d	Algumas preocupações
-----------------	-------	-------	-------	-------	-----------------------------------	----------------------

a - Sem detalhes sobre o processo de randomização e sem informações completas sobre sigilo de alocação; b- Sem detalhes sobre cegamento do cuidador, informação importante uma vez que cuidador avalia o desfecho utilizando a escala; c- Há perdas, principalmente por EA ou falta de eficácia. d- O protocolo não elencava todos os desfechos apresentados.

Aripiprazol comparado à risperidona

Dois ECRs (DeVane (2019)³¹ e Ghanizadeh (2014)³⁰) avaliaram crianças e adolescentes com TEA. Um dos ECRs³¹ apresentou tempo de seguimento de 10 semanas e uma fase de extensão opcional de 12 semanas, e o outro³⁰ considerou o tempo de 2 meses. As características dos estudos clínicos que comparam aripiprazol e risperidona são descritas no **Quadro I**.

Quadro I - Características dos estudos clínicos avaliando aripiprazol comparado à risperidona no cuidado de crianças e adolescentes no Transtorno do Espectro do Autismo.

Estudo	Características	Desfechos avaliados
Ghanizadeh (2014) ³⁰ <i>A Head-to-Head Comparison of Aripiprazole and Risperidone for Safety and Treating Autistic Disorders, a Randomized Double Blind Clinical Trial</i>	59 crianças e adolescentes (4 a 18 anos) com TEA (autismo, Transtorno de Asperger, Transtorno invasivo do desenvolvimento - sem outra especificação, ou transtorno de comportamento perturbador da infância) Estudo clínico randomizado, duplo cego, prospectivo, controlado que comparou a eficácia e a segurança de risperidona (n=29) e de aripiprazol (n=30). O uso dos medicamentos ocorreu por 2 meses, com ajuste de dose conforme melhora clínica e eventos adversos e com titulação inicial dessas doses nas primeiras duas semanas.	O desfecho primário foi a escala <i>Aberrant Behavior Checklist-Irritability</i> (ABC-I) para irritabilidade. A escala <i>Clinical Global Impression</i> foi usada para medir a gravidade global e as mudanças nos sintomas básicos do TEA. Sintomas extrapiramidais e outros eventos adversos foram sistematicamente examinados (incluindo peso, altura e pressão arterial).
DeVane (2019) ³¹ <i>Biomarkers in Autism of Aripiprazole and Risperidone Treatment</i> (BAART) NCT01333072	61 crianças e adolescentes (6 a 17 anos) com TEA Estudo clínico randomizado, duplo cego, conduzido em três centros médicos acadêmicos. 51 pacientes completaram o seguimento de 10 semanas e 31, o seguimento opcional de 12 semanas (fase de extensão). Todos os pacientes foram tratados com 2 semanas de placebo antes da randomização para receber aripiprazol (31 pacientes) ou risperidona (30 pacientes) por pelo menos 10 semanas.	Para melhora clínica: <i>Aberrant Behavior Checklist-Irritability</i> (ABC-I), <i>Clinical Global Impression</i> (CGI). Para eventos adversos neurológicos: <i>Simpson-Angus Extrapyrimal Side Effects Scale</i> (SAS), <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> (AIMS), <i>Barnes Akathisia Rating Scale</i> (BARS) Para desfechos bioquímicos e hematológicos: exames laboratoriais.

A avaliação completa do risco de viés é apresentada no **Quadro J**. O estudo de Ghanizadeh (2014)³⁰ foi classificado como de alto risco de viés porque não apresentou informações suficientes sobre o processo de randomização, sigilo de alocação e características basais dos participantes do estudo, além de algumas partes envolvidas não estarem cegadas; enquanto o estudo

de DeVane (2019)³¹ apresentou algumas preocupações devido à ausência de detalhes sobre o processo de randomização e sigilo de alocação, e também pela perda de seguimento de pacientes ao longo do estudo.

Quadro J - Avaliação do risco de viés para os estudos clínicos que compararam aripiprazol à risperidona.

Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização	Viés devido a desvios da intervenção pretendida	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho	Viés na aferição do desfecho	Viés na seleção do resultado a ser relatado	Risco de viés geral
GHANIZADEH (2014)						
Melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (ABC-I e CGI-I)	Alto ^a	Algumas preocupações ^b	Baixo	Algumas preocupações ^b	Baixo	Alto
DEVANE (2019)						
Melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (ABC-I e CGI-I)	Algumas preocupações ^c	Baixo	Algumas preocupações ^d	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Incidência de eventos adversos a medicamentos (EAM) - ganho de peso	Algumas preocupações ^c	Baixo	Algumas preocupações ^e	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Incidência de eventos adversos a medicamentos (EAM) - nível de prolactina	Algumas preocupações ^c	Baixo	Algumas preocupações ^e	Baixo	Baixo	Algumas preocupações

a - Randomização em um braço apenas, sem detalhes sobre o processo de randomização, sem informações completas sobre sigilo de alocação e características basais dos pacientes; b- Aplicadores das intervenções e pais dos pacientes não estavam cegados ou não foi informado o cegamento (para alguns casos dos pais); não havia padronização de ajuste de dose entre os grupos de comparação; c- Sem informações completas sobre o processo de randomização e sigilo de alocação. d- Perdas de pacientes ao longo das fases do estudo, principalmente na segunda fase (de extensão); e- Perdas de pacientes ao longo das fases e saída de muitos participantes justificada pela presença eventos adversos ao medicamento (desfecho).

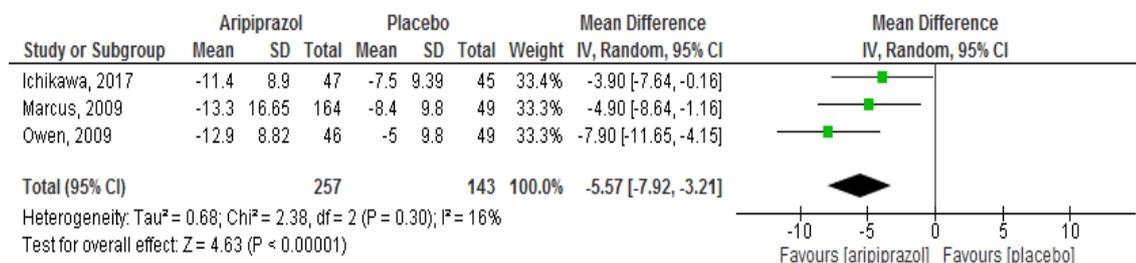
Meta-análise (gráficos de floresta):

Foram elaborados *forest plot* de cada meta-análise para as comparações do aripiprazol com placebo e com risperidona, de acordo com os resultados dos estudos para os desfechos de interesse; e disponibilizados detalhes sobre a imputação de dados realizada,

quando necessário. Estão representados tanto para a comparação entre aripiprazol e placebo (**figuras H, I, J, K e L**), como entre aripiprazol e risperidona (**figuras M e N**).

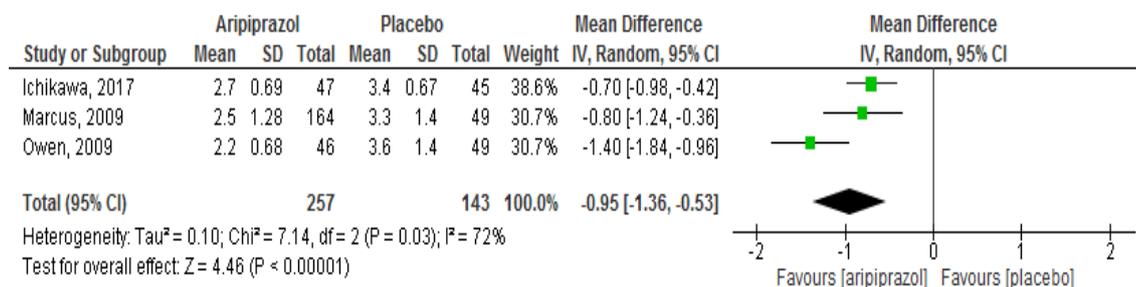
Comparação entre aripiprazol e placebo

Figura H - Melhora mensurada por meio da escala ABC-I



Foi realizada a imputação de dados com base no erro padrão do estudo Ichikawa (2017). Como as diferenças entre os grupos eram semelhantes, o erro padrão foi utilizado para calcular o desvio padrão considerando a amostra de cada um dos estudos.

Figura I - Melhora mensurada por meio da escala CGI-I



Foi realizada a imputação de dados com base no erro padrão do estudo Marcus (2009) e Ichikawa (2017). Como as diferenças entre os grupos eram semelhantes, o erro padrão foi utilizado para calcular o desvio padrão considerando a amostra de cada um dos estudos.

Figura J - Alteração dos níveis séricos de prolactina

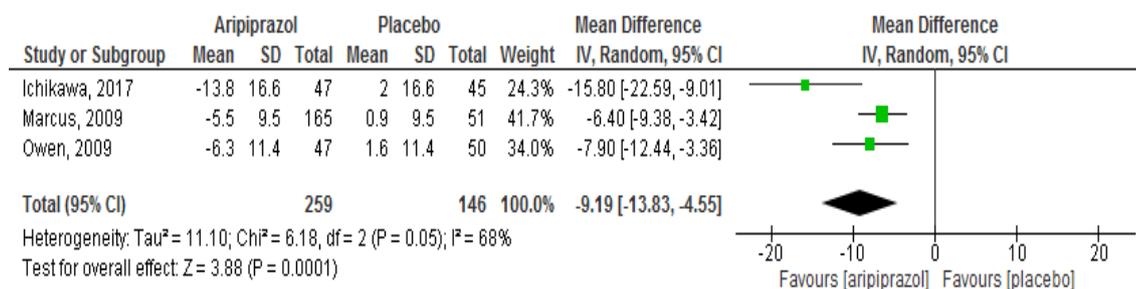
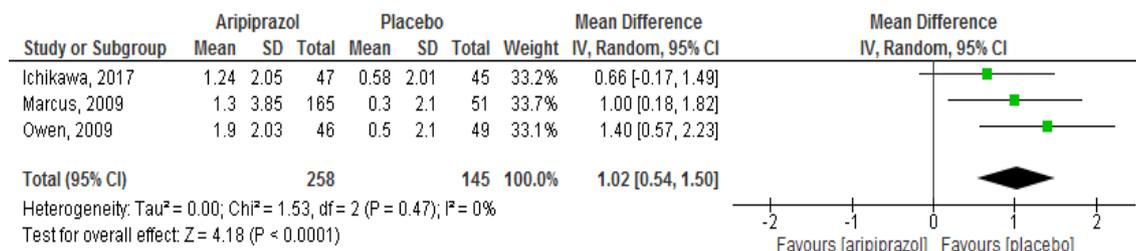
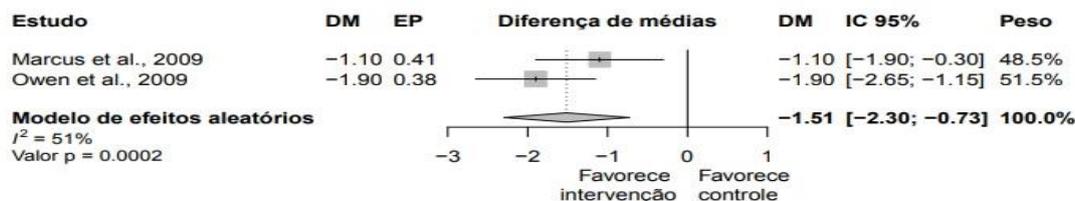


Figura K - Ganho de peso (kg)



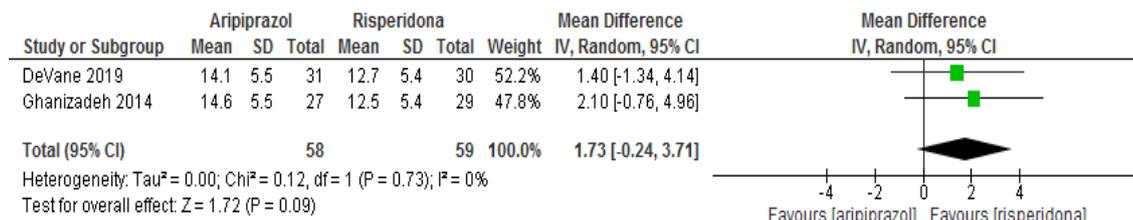
Foi realizada a imputação de dados com base no erro padrão do estudo Marcus (2009). Como as diferenças entre os grupos eram semelhantes, o erro padrão foi utilizado para calcular o desvio padrão considerando a amostra de cada um dos estudos.

Figura L - Qualidade de vida avaliada com CGSQ



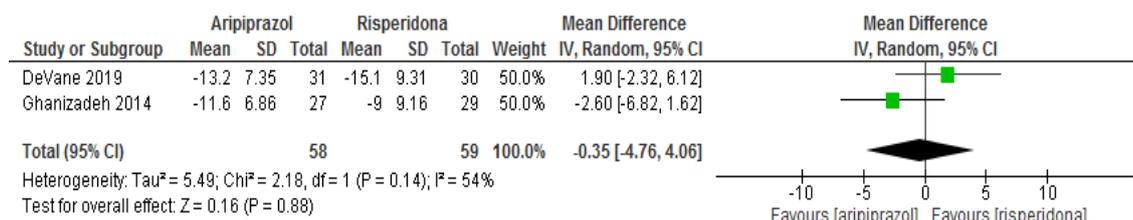
Comparação entre aripiprazol e risperidona

Figura M - Melhora mensurada por meio da escala ABC-I



Considerando que as médias iniciais e finais dos estudos eram semelhantes, foi considerado a média final e foi imputado o valor do desvio padrão para o estudo DeVane (2019).

Figura N - Melhora mensurada por meio da escala CGI-I



Para o estudo Ghanizadeh (2014) foi calculada a diferença entre a média final e inicial, para o desvio padrão foi utilizado o seguinte cálculo: $[SD \text{ linha de base}^2 + SD \text{ pontuação final}^2]^{1/2}$. Como o estudo DeVane (2019) não forneceu desvio padrão, o mesmo foi imputado a partir do cálculo de erro padrão do estudo Ghanizadeh (2014) e considerando a amostra do estudo.

Perfil de evidências:

Em relação aos ECRs que comparavam aripiprazol a placebo, os resultados para os desfechos de melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (escalas ABC-I e CGI-I), qualidade de vida (CGSQ Global Score) e eventos adversos (mudança de peso e nível de prolactina), assim como a avaliação da qualidade do conjunto dos estudos realizada com o GRADE, são apresentados na **Tabela C**.

Os dois ECRs que compararam aripiprazol à risperidona avaliaram o desfecho de melhora de sinais/sintomas do comportamento agressivo, utilizando as escalas ABC-I e CGI-I e, de forma geral, não parece haver diferença clinicamente relevante na eficácia desses dois medicamentos (baixa certeza de evidência). Somente o estudo de DeVane (2019)³¹ avaliou os EAM de maior interesse (ganho de peso e aumento do nível sérico de prolactina) tendo sido relatado maior ganho de peso médio com risperidona no início do estudo, mas essa diferença não se manteve significativa após 12 semanas (certeza de evidência muito baixa). Sobre o nível de prolactina, o resultado sugere que o aripiprazol pode ser mais seguro do que risperidona uma vez que no grupo tratado com aripiprazol os níveis médios de prolactina diminuíram de 9,3 para 2,8 ng/mL, enquanto no grupo tratado com risperidona a prolactina aumentou de 9,8 para 40,4 ng/mL - no entanto, cabe destacar que este resultado é baseado neste único ensaio clínico que esse apresenta limitações metodológicas, o que configurou baixa certeza da evidência. Detalhes sobre a avaliação da qualidade das evidências são apresentados na **Tabela D**.

Considerações:

O aripiprazol não tem registro sanitário aprovado para TEA no Brasil. Nos Estados Unidos, seu uso é aprovado para o tratamento da irritabilidade em crianças com TEA (acima de 6 anos). De maneira geral, pode-se concluir que o aripiprazol é eficaz comparado à placebo e apresenta eficácia similar à risperidona, sendo um medicamento bem tolerado. A risperidona tem sido amplamente usada e seria o comparador ideal ao invés de placebo. A principal questão seria se o aripiprazol apresenta eventos adversos menos graves que a risperidona, justificando sua substituição ou uma alternativa a este medicamento para pacientes que apresentem ganho de peso ou aumento dos níveis séricos de prolactina. Foram identificados apenas dois ECRs^{30,31} comparando os medicamentos, com 59 e 61 pacientes e algumas limitações metodológicas, principalmente por informações faltantes sobre o processo de randomização, sigilo de alocação, cegamento e dados. Sobre os resultados: a) os dois ECRs não demonstram diferença relevante para desfechos de eficácia; b) os resultados de um ECR não confirmam que há menor ganho de peso com aripiprazol (resultados semelhantes ao final do período de avaliação, embora a proporção de pacientes com ganho de peso significativa pareça ser maior com risperidona); mas c) os resultados de um ECR sugere que há aumento de nível sérico de prolactina com risperidona e redução com aripiprazol, considerando os valores médios para a amostra.

Tabela C - Resultados da comparação entre aripiprazol e placebo para os desfechos de interesse

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisões	Outras considerações	aripiprazol	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (seguimento: 8 semanas; avaliado com: ABC-I)												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	257	143	-	DM menor (7,92 para menor) 5,57 3,21	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (seguimento: 8 semanas; avaliado com: CGI-I)												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	257	143	-	DM menor (1,36 para menor) 0,95 0,53	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Mudança de peso												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	258	145	-	DM maior (0,54 para maior) 1,02 1,5	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisões	Outras considerações	aripiprazol	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Nível de prolactina

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	259	146	-	DM menor (13,83 para menor)	9,19 menor 4,55 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	-----------------------------	------------------------	------------------	------------

Qualidade de vida (avaliado com: *Caregiver Strain Questionnaire* (CGSQ))

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	99	98	-	DM menor (2,30 para menor)	1,51 menor 0,73 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----	----	---	----------------------------	------------------------	---------------	---------

ABC-I: *Autistic Behavior Checklist – Irritability*; **CGI-I:** *Clinical Global Impressions – Irritability*; **CGSQ:** *Caregiver Strain Questionnaire*; **CY-BOCS:** *Children’s Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale*; **IC:** Intervalo de confiança; **DM:** Diferença média; **RR:** risco relativo; a. Os estudos (Marcus e Owen) apresentaram algumas preocupações na avaliação do risco de viés, uma vez que não apresentam informações suficientes sobre o processo de randomização, sigilo de alocação ou cegamento, e o estudo Ichikawa apresenta desfechos além dos citados no protocolo; b. Os estudos (Marcus e Owen) apresentaram algumas preocupações na avaliação do risco de viés, uma vez que não apresentam informações suficientes sobre o processo de randomização, sigilo de alocação ou cegamento; c. Intervalo de confiança amplo e apenas dois estudos.

Tabela D - Resultados da comparação entre aripiprazol e risperidona para os desfechos de interesse

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Melhoras dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (avaliado com: ABC-I)									
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	De acordo com o estudo conduzido por DeVane (2019) ³¹ , todos os participantes apresentaram melhora com ambos os medicamentos, tanto no período de 10 semanas, quanto na fase opcional de extensão do estudo. Até a décima semana a pontuação de irritabilidade diminuiu de 27,3 para 14,1 no grupo aripiprazol (31 participantes) e diminuiu de 27,8 para 12,7 no grupo tratado com risperidona (30 participantes). Na fase de extensão, a pontuação de irritabilidade diminuiu de 27,3 para 14,1 no grupo aripiprazol e diminuiu de 27,8 para 12,7 no grupo tratado com risperidona. O estudo de Ghanizadeh (2014) ³⁰ demonstrou que não houve diferença significativa entre os dois grupos após 2 meses de tratamento. A pontuação de irritabilidade diminuiu de 26,2 (4,1) para 14,6 (5,5) no grupo aripiprazol (27 participantes) e diminuiu de 21,5 (7,4) para 12,5 (5,4) no grupo tratado com risperidona (29 participantes).	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (avaliado com: CGI-I)									

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	<p>No estudo DeVane (2019)³¹, os pacientes apresentaram melhora com o uso dos medicamentos, mas não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos (-13,2 entre os 31 participantes do grupo tratado com aripiprazol e -15,1 entre os 30 participantes do grupo tratado com risperidona).</p> <p>Ghanizadeh (2014)³⁰ demonstrou que no grupo tratado com aripiprazol, 9 dos 27 participantes foram classificados como “muito melhor”, enquanto no grupo tratado com risperidona foram apenas 5 dos 29 participantes. No entanto, os autores ressaltam que o tamanho da amostra pode ter sido insuficiente para essa análise.</p>	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Incidência de eventos adversos a medicamentos - ganho de peso

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	<p>O ganho de peso médio no grupo tratado com aripiprazol foi significativamente menor do que no grupo da risperidona na semana 4 (0,62 vs 1,38 kg, p = 0,033) e na semana 10 (1,61 vs 3,31 kg, p <0,001). No entanto, a diferença não foi significativa para os 31 pacientes que completaram a fase de extensão de 12 semanas (4,36 vs 5,55 kg, p = 0,26).</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	--	------------------------	------------

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Incidência de eventos adversos a medicamentos - ganho de peso >7% (seguimento: 10 semanas)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	O estudo relatou que oito pacientes que tomaram aripiprazol (26%) experimentaram um aumento de mais de 7% do peso inicial. Entre os pacientes que tomam risperidona, 21 (70%) experimentaram ganho de peso significativo.	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	---	------------------------	------------

Incidência de eventos adversos a medicamentos - nível de prolactina (seguimento: 10 semanas)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	Foi demonstrado que entre os pacientes do grupo em uso de aripiprazol, os níveis médios de prolactina diminuíram de 9,3 para 2,8 ng/mL (p <0,001). Entre os pacientes do grupo da risperidona, a prolactina sérica aumentou de 9,8 para 40,4 ng/mL (p <0,001).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	--	------------------------	------------

ABC-I: *Autistic Behavior Checklist – Irritability*; **CGI-I:** *Clinical Global Impressions – Irritability*; a. O estudo DeVane (2019) apresentou algumas preocupações no processo de randomização e sobre dados faltantes. O estudo Ghanizadeh (2014) apresentou alto risco de viés, principalmente devido ao processo de randomização e desvio da intervenção pretendida. b. Foram considerados poucos estudos, com um n pequeno. c. Randomização em um braço apenas, sem detalhes sobre o processo de randomização, sem informações completas sobre sigilo de alocação e características basais dos pacientes; Aplicadores das intervenções e pais dos pacientes não estavam cegados ou não foi informado o cegamento. d. Foi considerado um único estudo (DeVane (2019)) com um n pequeno (61 participantes).

QUESTÃO 3: CANNABIS SATIVA OU CANABINOIDES SÃO EFICAZES E SEGUROS PARA TRATAMENTO DO COMPORTAMENTO AGRESSIVO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO?

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes diagnosticados com Transtorno do Espectro do Autismo que apresentam comportamento agressivo.

Intervenção: *Cannabis sativa* ou canabinoides, tais como, canabidiol (CBD), canabidivarin (CBDV), delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) e outros derivados, administrados em qualquer dose e sob qualquer forma.

Comparador: Placebo ou outras alternativas terapêuticas (principalmente antipsicóticos).

Desfechos: Redução da incidência de episódios de agressão/autoagressão; melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (agitação, irritabilidade, agressividade e comportamentos repetitivos) de acordo com escala validada; incidência de eventos adversos ao medicamento; melhora da qualidade de vida relacionada à saúde, de acordo com escala validada.

Métodos e resultados da busca:

Optou-se por realizar uma nova revisão sistemática considerando que se trata de nova tecnologia e que as revisões identificadas na busca exploratória demonstraram que a maior parte dos estudos clínicos citados em revisões anteriores estavam em andamento¹⁻³. Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library e Epistemonikos, em 28/03/2021, usando as estratégias descritas no **Quadro K**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status da publicação (resumo ou texto completo). Também foi realizada busca no website Opengrey (<https://opengrey.eu>), na plataforma de pré-prints Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>), na plataforma de protocolos de estudos clínicos *Clinical Trials* (www.clinicaltrials.gov) e busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Quadro K - Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas ou estudos clínicos sobre o uso de canabidiol no tratamento de comportamento agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo

Bases de dados	Estratégia de busca
MEDLINE (via Pubmed)	("Cannabidiol"[Mesh] OR (1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans-)) OR (Epidiolex) OR "Cannabis"[Mesh] OR (Cannabi) OR (Marijuana) OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR (Plant, Hemp) OR (Plants, Hemp) OR (Marihuana) OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR (Hemp) OR (Hempes) OR (Hashish) OR (Hashishes) OR (Bhang) OR (Bhangs) OR (Ganja) OR (Ganjas) OR "Dronabinol"[Mesh] OR (delta(9)-THC) OR (9-ene-Tetrahydrocannabinol) OR (9 ene Tetrahydrocannabinol) OR (THC) OR (delta(1)-Tetrahydrocannabinol) OR (delta(1)-THC) OR (delta(9)-Tetrahydrocannabinol) OR (Tetrahydrocannabinol) OR (Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer) OR (Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer) OR (Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer) OR (Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer) OR (Tetrahydrocannabinol, Trans-(+-)-Isomer) OR (Marinol) OR (Tetrahydrocannabinol, (6aR-cis)-Isomer)) AND (((("Autistic Disorder"[Mesh] OR "Autism Spectrum Disorder"[Mesh]) OR "Child Development Disorders, Pervasive"[Mesh]) OR "Asperger Syndrome"[Mesh]) OR (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR (Autism) OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autistic Spectrum) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders) OR (Syndrome,

	Asperger) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Aspergers Disease) OR (Disease, Asperger's) OR (Diseases, Asperger's) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Disease, Asperger) OR (Diseases, Asperger) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Disorder, Asperger) OR (Disorders, Asperger) OR (Asperger's Disorder) OR (Aspergers Disorder) OR (Disorder, Asperger's) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Syndrome) OR (Syndrome, Asperger's))
EMBASE	('cannabis'/exp OR 'cannabidiol'/exp OR 'dronabinol'/exp OR marijuana OR tetrahydrocannabidiol) AND ('autism'/exp OR 'autistic spectrum disorder' OR 'autistic disorder' OR 'pervasive developmental disorder not otherwise specified'/exp OR 'asperger syndrome'/exp) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Autistic Disorder] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Asperger Syndrome] explode all trees #4 autism #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Dronabinol] explode all trees #8 cannabidiol #9 tetrahydrocannabidiol #10 marijuana #11 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12 #5 AND #11
Epistemonikos	(title:(title:(cannabidiol OR cannabis OR dronabiol OR marijuana OR tetrahydrocannabidiol) AND (autism OR "autistic disorder" OR asperger)) OR abstract:(cannabidiol OR cannabis OR dronabiol OR marijuana OR tetrahydrocannabidiol) AND (autism OR "autistic disorder" OR asperger)))) OR abstract:(title:(cannabidiol OR cannabis OR dronabiol OR marijuana OR tetrahydrocannabidiol) AND (autism OR "autistic disorder" OR asperger)) OR abstract:(cannabidiol OR cannabis OR dronabiol OR marijuana OR tetrahydrocannabidiol) AND (autism OR "autistic disorder" OR asperger))))

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI^{®4}. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou discutidas com um terceiro pesquisador.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participante

Pacientes com diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), em qualquer idade.

(b) Tipo de intervenção

Cannabis sativa ou canabinoides, tais como canabidiol (CBD), canabidivarin (CBDV), delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e outros derivados, administrados em qualquer dose e sob qualquer forma.

(c) Tipos de estudos

Foram incluídos estudos clínicos randomizados, protocolos de estudos clínicos com resultados disponíveis e estudos observacionais de qualquer tipo, incluindo relato ou série de casos.

(d) Desfechos

Redução da incidência de episódios de agressão/auto-agressão; melhora dos sinais/sintomas de comportamento agressivo (agitação, irritabilidade, agressividade e comportamentos repetitivos) de acordo com escala validada; Incidência de eventos adversos ao medicamento; melhora da qualidade de vida relacionada à saúde, de acordo com escala validada.

(e) Idioma

Foram mantidos apenas os textos publicados em inglês, português ou espanhol.

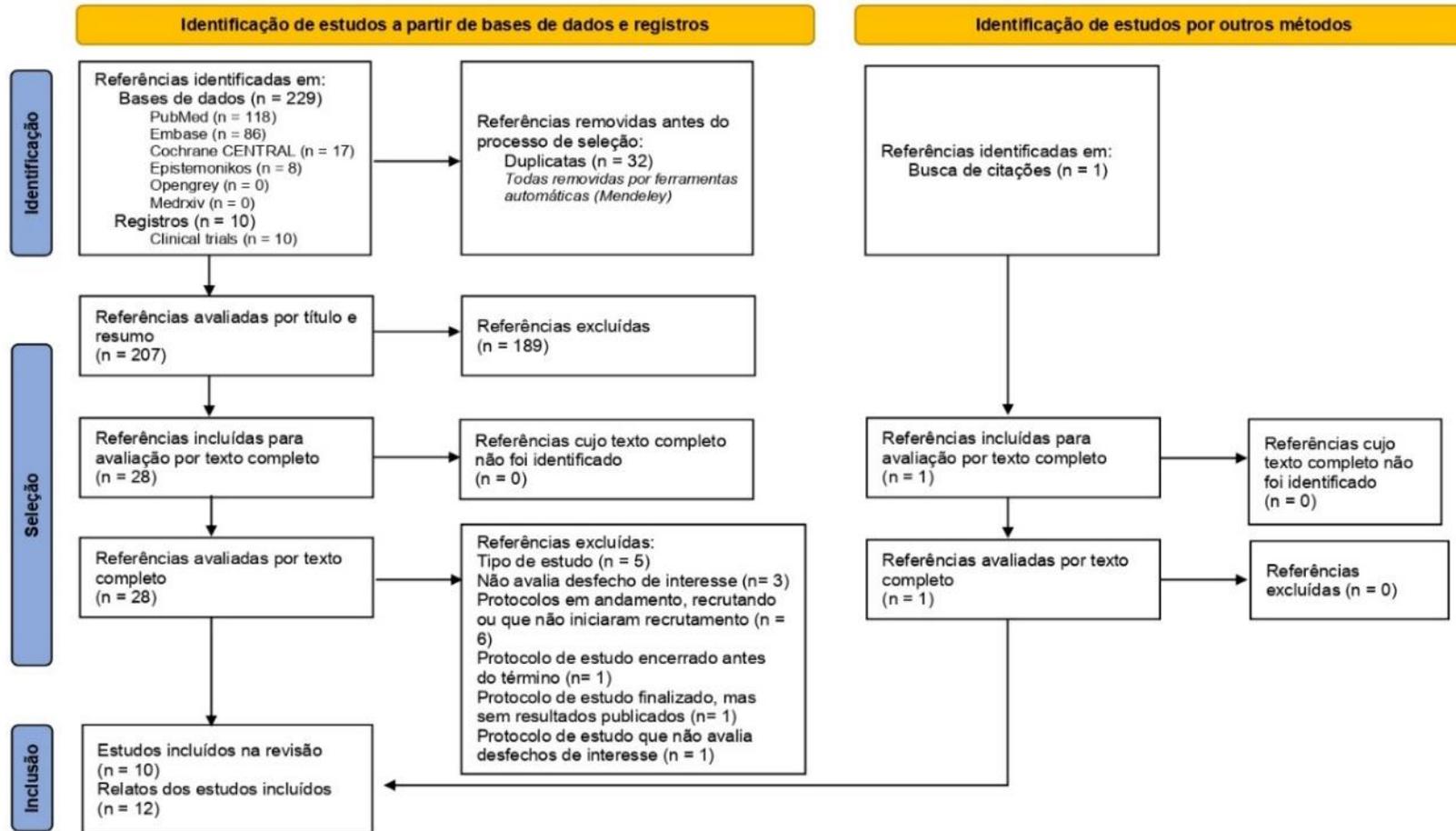
Análise e apresentação dos resultados

A avaliação da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos foi realizada utilizando instrumento validado, sendo empregado a ferramenta de avaliação de Risco de Viés da Cochrane (RoB 2.0) para estudos clínicos randomizados²² e a ferramenta ROBINS-I da Cochrane para estudos clínicos não-randomizados³⁸. Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final do PCDT seria utilizada a metodologia GRADE²³.

Resultados da busca

Foram identificados 229 registros inicialmente. Após a exclusão das duplicatas (n = 32) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 29 referências foram triadas pela leitura dos textos completos. Foram excluídas 17 referências, sendo incluídos 12 relatos referentes a 10 estudos: 1 estudo clínico (incluindo 2 publicações e um registro de protocolo)³⁸⁻⁴⁰ e 9 estudos observacionais⁴¹⁻⁴⁹, como pode ser observado na **Figura O**. A lista dos registros excluídos e razões para exclusão é apresentada no **Quadro L**.

Figura O - Fluxograma de seleção dos estudos



Quadro L - Lista de registros excluídos na fase de elegibilidade por leitura de texto completo dos estudos clínicos para canabinoides

Referência
Delineamento de estudo
Ganesh A, Shareef S. Safety and Efficacy of Cannabis in Autism Spectrum Disorder. <i>Pediatr Neurol</i> 2020; 34: 25.
Nelson T, Liu YH, Bagot KS, et al. Weeding Out the Justification for Marijuana Treatment in Patients with Developmental and Behavioral Conditions. <i>J Dev Behav Pediatr</i> 2017; 38: 446–448.
Mostafavi M, Gaitanis J. Autism Spectrum Disorder and Medical Cannabis: Review and Clinical Experience. <i>Semin Pediatr Neurol</i> 2020; 35: 100833.
Poleg S, Golubchik P, Offen D, et al. Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> 2019; 89: 90–96.
Salgado CA, Castellanos D. Autism Spectrum Disorder and Cannabidiol: Have We Seen This Movie Before? <i>Glob Pediatr Heal</i> 2018; 5: 2333794X18815412-2333794X18815412.
Protocolos em andamento, recrutando ou que não iniciaram recrutamento
NCT04745026. Trial to Investigate the Safety and Efficacy of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P; CBD-OS) in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04745026 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02218356/full (2021).
NCT04517799. Trial of Cannabidiol to Treat Severe Behavior Problems in Children With Autism. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04517799 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02162910/full (2020).
NCT04520685. Cannabidiol Study in Children With Autism Spectrum Disorder. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04520685 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02162969/full (2020).
NCT03202303. Cannabidivarin (CBDV) vs. Placebo in Children With Autism Spectrum Disorder (ASD). NIH. U.S. National Library of Medicine, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03202303 (2018).
NCT03900923. Cannabidiol for ASD Open Trial, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03900923 (2019).
NCT03944447. Outcomes Mandate National Integration With Cannabis as Medicine for Prevention and Treatment of COVID-19, https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=NCT03944447 (2020).
Protocolo de estudo encerrado antes do término
NCT03849456. Safety and Tolerability of Cannabidivarin (CBDV) in Children and Young Adults With Autism Spectrum Disorder, https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=NCT03849456 (2019).
Protocolo de estudo finalizado, mas sem resultados publicados
NCT03699527. Medical Cannabis Registry and Pharmacology. NIH. U.S. National Library of Medicine, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03699527 (2018).
Não avalia desfecho de interesse
NCT03537950. Shifting brain excitation-inhibition balance in autism spectrum disorder. NIH. U.S. National Library of Medicine., https://clinicaltrials.gov/ct2/show/%0ANCT03537950 (2018).
Pretzsch CM, Voinescu B, Lythgoe D, et al. Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy. <i>Transl Psychiatry</i> 2019; 9: 313.

Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, et al. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *J Psychopharmacol* 2019; 33: 1141–1148.

Resumo das evidências:

Os resultados do estudo, cujo protocolo registrado no *ClinicalTrials.Gov* é o NCT02956226, foram relatados em duas publicações, tendo sido conduzido por Aran et al., testando duas soluções de derivados de *cannabis* em 150 participantes (5–21 anos) com TEA^{38,39}. O grupo intervenção recebeu uma das duas composições de canabinoides: a) solução de extrato integral de *cannabis* contendo canabidiol e delta-9-tetrahydrocannabinol em razão 20:1; ou b) canabidiol purificado e delta-9-tetrahydrocannabinol em razão de 20:1. O grupo controle recebeu placebo. Os grupos foram tratados por 12 semanas (fase de eficácia) seguidas de 4 semanas de *washout* com subsequente *crossover* por mais 12 semanas para testar a tolerabilidade. O desfecho primário foi a melhora de problemas comportamentais, medido pelo *Home Situation Questionnaire-ASD* (HSQ-ASD) e pelo escore *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I). Os desfechos secundários foram a diferença na pontuação na escala *Social Responsiveness Scale* (SRS-2) e o *Autism Parenting Stress Index* (APSI). Os autores não encontraram diferença nos escores HSQ-ASD e APSI. O comportamento agressivo medido pelo CGI-I foi melhorado em 49% no grupo que usou extrato integral (n = 45) *versus* 21% no grupo placebo (n = 47; P= 0,005). A mediana do escore SRS-2 melhorou em 14,9 pontos no grupo que usou extrato integral (n = 34) *versus* 3,6 pontos no grupo placebo (n = 36; P = 0,009). Não foram observados eventos adversos graves. Eventos adversos leves comumente observados incluíram sonolência e perda de apetite, nesta ordem, relatados por 28% e 25% no grupo extrato integral (n = 95); 23% e 21% no grupo canabinoide purificado (n = 93); e 8% e 15% no grupo placebo (n = 94).

Foram identificados ainda nove estudos observacionais em nove referências^{41–49}. Destes, cinco foram estudos de coorte, sendo os demais ou relatos ou série de casos. As características e principais achados dos estudos observacionais estão descritos no **Quadro M**. Os resultados dos estudos sugerem possível benefício do uso de *cannabis* em pacientes com TEA, mas usam diferentes apresentações e produtos, e diferentes formas de mensurar a eficácia e segurança, sendo geralmente usado autorrelato de melhora de sintomas. Todos os autores reconhecem as limitações desses estudos para recomendar o uso clínico, reforçando que estudos clínicos randomizados são necessários.

O maior estudo de coorte (n=188)⁴³, que representaria a melhor evidência observacional entre os estudos incluídos, foi financiado pelo fornecedor do produto em teste e seus principais achados são baseados no autorrelato subjetivo dos pais, o que pode ser influenciado pelas percepções e expectativas dos mesmos ou até mesmo pelo fato de receberem o produto durante o estudo. Além disso, apresenta limitações metodológicas que comprometem o uso de seus resultados para a tomada de decisão clínica, como o fato de que o progresso de pacientes que receberam doses extras de canabinoides não foi avaliado de maneira diferenciada do restante dos participantes do estudo^{43,50}. Destaca-se também a grande perda de pacientes no estudo: dos 188 recrutados inicialmente, 155 foram participantes ativos e apenas 93 voltaram para o seguimento de seis meses. Estudos retrospectivos e também aqueles com desfechos avaliados por autorrelato sem que haja um grupo controle apresentam limitação metodológica importante, já que há um amplo potencial de efeito placebo relatado em estudos avaliando crianças com TEA⁵¹.

Foi identificado somente um estudo clínico randomizado, Aran et al. (2021)³⁸, apresentando resultados para desfechos de interesse. Os estudos observacionais identificados são na grande maioria com poucos participantes e com relato de resultados apenas no formato de resumos de congresso ou relato breve. Todas as coortes apresentaram risco de viés crítico no ROBINS-I (**Quadro N**) e a avaliação do risco de viés do estudo clínico, realizada por RoB 2, está no **Quadro O**.

Quadro M - Resultados dos estudos observacionais sobre canabinoides

Estudo	Desenho e população de interesse	Produto	Principais achados Eficácia	Principais achados Segurança	Observações
Aran <i>et al.</i> 2019 ¹¹	Estudo de coorte retrospectivo de factibilidade que avaliou a eficácia e tolerabilidade do canabidiol em 60 crianças com Transtorno de Espectro do Autismo e problemas de comportamento grave (idade= 11.8 ± 3.5 anos, faixa 5 a 17 anos; 77% com baixa funcionalidade; 83% gênero masculino).	<p>Extrato de planta inteira dissolvido em azeite de oliva.</p> <p>Dose diária total média foi de 3,8 ± 2,6 mg/kg/dia de CBD e 0,29 ± 0,22 mg/kg/dia de THC para crianças que receberam três doses diárias (n=44); e 1,8 ± 1,6 mg/kg/dia de CBD e 0,22 ± 0,14 mg/kg/dia de THC para crianças que receberam duas doses diárias (n = 16).</p>	<p>61% dos problemas comportamentais entre participantes foram “muito melhorado” ou “muitíssimo melhorado” de acordo com os relatos dos pais. A melhoria foi também encontrada nos níveis de ansiedade de crianças (39%) e na comunicação (47%).</p> <p>Comportamentos perturbadores avaliados pela ferramenta <i>Home Situations Questionnaire - Autism Spectrum Disorder</i> e pela <i>Autism Parenting Stress Index</i> mostraram melhoria de 29% e 33%, respectivamente.</p> <p>Um benefício adicional após o tratamento com cannabis foi a redução na ingestão de medicamentos; 24% dos</p>	<p>Eventos adversos foram relatados por 57 pais. Os eventos adversos observados incluíram distúrbios do sono (14%), irritabilidade (9%) e perda de apetite (9%). Uma menina que usou tetrahydrocannabinol teve um evento psicótico transitório que necessitou de tratamento antipsicótico. Após o tratamento com <i>cannabis</i>, surtos comportamentais foram melhorados em 61% dos pacientes.</p>	<p>Os autores concluem que é factível que um ensaio clínico seja realizado sobre o tema e esse estudo foi incluído na síntese de evidências.</p>

Estudo	Desenho e população de interesse	Produto	Principais achados Eficácia	Principais achados Segurança	Observações
			participantes pararam de usar medicamento, por volta de 30% de crianças receberam menos medicamentos ou uma dose menor, e 8% recebeu mais dose adicional ou uma dose maior do esquema atual do paciente.		
Barchel <i>et al.</i> 2019 ¹²	Estudo de coorte retrospectivo que relatou as experiências de pais que administraram óleo de canabinoides orais para suas crianças com TEA, sob supervisão, Informações sobre sintomas e segurança foram prospectivamente anotados quinzenalmente nas entrevistas de acompanhamento. Um grupo independente de especialistas analisou os dados sobre mudanças nos sintomas de TEA e sobre segurança do medicamento. Não há relato de uso de questionário específico validado. Foram avaliadas 53 crianças (mediana de idade de 11 anos) que receberam	Óleo de canabinoides orais - 1:20 de canabidiol e THC, na concentração de 30%, com uma dose diária recomendada de 16 mg/kg para CBD e 0,8 mg/kg para THC (dose máxima diária de 600mg e 40mg, respectivamente	Auto-infringimento e ataques de fúria (n = 34) melhoraram em 67.6% e pioraram em 8.8%. Sintomas de hiperatividade (n = 38) melhoraram em 68.4%, não mudaram em 28.9% e pioraram em 2.6%. Distúrbios do sono (n = 21) melhoraram em 71.4% e pioraram em 4.7%. Ansiedade (n = 17) melhorou em 47.1% e piorou em 23.5%.	Eventos adversos, a maioria sonolência e mudança de apetite foram leves.	Os autores concluíram que os relatos dos pais sugerem que o canabidiol pode melhorar sintomas de TEA. Entretanto, reforçam que os efeitos de longo prazo precisam ser estudados em estudos de larga escala.

Estudo	Desenho e população de interesse	Produto	Principais achados Eficácia	Principais achados Segurança	Observações
	canabidiol por em média 66 dias (30-588).				
Bar-Lev Schleider <i>et al.</i> 2019 ¹³	<p>Estudo de coorte retrospectivo que caracterizou a epidemiologia de paciente com TEA que receberam tratamento médico com <i>cannabis</i> e descreveu sua segurança e eficácia. Os autores analisaram dados coletados de registros de 188 pacientes tratados com <i>cannabis</i> entre 2015 e 2017.</p> <p>Os desfechos primários foram um inventário de sintomas. Avaliação global dos pacientes e eventos adversos com 6 meses, por meio da aplicação de questionários estruturados (<i>Global Assessment Approach</i> para eficácia, uma escala likert para qualidade de vida e um questionário próprio para avaliação da gravidade dos sintomas do TEA).</p>	O tratamento da maioria dos pacientes foi baseado em óleo de <i>cannabis</i> contendo 30% de canabidiol e 1,5% de tetrahydrocannabinol.	Após 6 meses de tratamento, 82.4% dos pacientes (n=155) estavam em tratamento ativo e 60.0% (n=93) foram avaliados; 28 pacientes (30.1%) relataram melhora significativa, 50 (53.7%) relataram melhora moderada, 6 (6.4%) relataram melhora pequena e 8 (8.6%) não observaram mudança em sua condição.	Vinte e três pacientes (25.2%) experimentaram ao menos um evento adverso; o mais comum foi inquietação (6.6%).	Os autores concluíram que o uso de <i>cannabis</i> em TEA aparentemente é uma opção bem tolerada, segura e efetiva para alívio dos sintomas. Somente 93 pais dos 155 participantes ativos voltaram para o seguimento de seis meses.
Fibert <i>et al.</i> 2015 ¹⁴	Relato de caso com intuito de descrever tratamento de paciente de 16 anos, portador de dislexia, síndrome de Asperger e Transtorno	O paciente recebeu diluições ultramoleculares de <i>cannabis</i> .	Ao início do tratamento, o escore DSMIV total era 90+ (o maior possível); depois de 18 meses foi 59 (dentro da		Os autores concluíram que o tratamento por 6 meses foi associado à melhora do TDAH, mas reconheceram

Estudo	Desenho e população de interesse	Produto	Principais achados Eficácia	Principais achados Segurança	Observações
	do Déficit de Atenção e Hiperatividade submetido à exposição in útero à <i>cannabis</i> . Os pais avaliaram o desfecho por meio de preenchimento de escala <i>Conner's Parent Rating Scale-Revised-Long version</i> (CPRS:R-L) a cada 4 meses, com o <i>DSMIV total score</i> selecionado para a análise; e o <i>Measure Your Own Medical Outcome Measure</i> (MYMOP) a cada 6 semanas, preenchido pelos pais e pelo paciente.		faixa normal). O escore MYMOP no início do tratamento era 4,5 e caiu para 1,75 após 18 meses.		que estudos maiores são necessários.
Fleury <i>et al.</i> 2019 ¹⁵	Estudo de coorte prospectivo de 18 pacientes com TEA	Tratamento com uso compassivo de extrato de <i>cannabis</i> enriquecido com canabidiol.	Entre os 15 pacientes que aderiram ao tratamento, (10 não-epiléticos e 5 epiléticos) apenas um deixou de mostrar melhora nos sintomas do TEA. Depois de 6–9 meses de tratamento, a maioria dos pacientes, incluindo epiléticos ou não, mostraram alguma melhora em mais de uma das oito categorias de sintomas	Em decorrência de eventos adversos, três pacientes suspenderam o uso do extrato de <i>cannabis</i> antes de 1 mês.	

Estudo	Desenho e população de interesse	Produto	Principais achados Eficácia	Principais achados Segurança	Observações
			<p>avaliados: Déficit de Atenção e Hiperatividade; Alterações comportamentais; déficit motor; déficit autonômicos; déficit de comunicação e interação social; Déficit cognitivo; Distúrbio do sono e convulsões, com eventos adversos raros e leves. A maior melhora foi relatada em Déficit de Atenção e Hiperatividade; déficit de comunicação e interação social; Distúrbio do sono e convulsões.</p>		
Kuester <i>et al.</i> 2017 ¹⁶	<p>Estudo de coorte retrospectiva que avaliou pacientes consecutivos entre junho de 2016 e março de 2017, com diagnóstico de TEA feito pelo DSM-V, tratados por ao menos 3 meses. Os autores analisaram dados clínicos e demográficos, imagens, EEG, testes visuais/auditivos/metabólicos e</p>	<p>Extrato integral de <i>cannabis</i>, apresentação sublingual Quase 72% dos participantes usaram um tetrahidrocanabinol equilibrado para o extrato de canabidiol, 19% usaram uma opção de alto canabidiol e quase 10%</p>	<p>No total, 66,7% dos pacientes tiveram melhora significativa de acordo com o CGI-I e o APSI. A maioria dos casos referiu melhora em ao menos um sintoma principal de TEA, incluindo comunicação social, linguagem ou comportamento repetitivo. Adicionalmente, distúrbios</p>	<p>O extrato oral de <i>cannabis</i> foi bem tolerado. Dois pacientes tiveram mais agitação e um teve mais irritabilidade.</p>	<p>Os autores concluíram que nesta série de casos os efeitos foram dramáticos, mas reconheceram que ensaios clínicos randomizados maiores são necessários.</p>

Estudo	Desenho e população de interesse	Produto	Principais achados Eficácia	Principais achados Segurança	Observações
	<p>genéticos, e relatos de pais/escola/neuropsicólogos. As alterações clínicas foram estimadas usando o <i>Clinical Global Impression of Improvement</i> (CGI-I) e o <i>Autism Parenting Stress Index</i> (APSI).</p> <p>Vinte crianças e um adulto foram selecionados. Idade média: 9 anos, 10 meses (variação: 26 meses-22 anos), 15 pacientes do gênero masculino. Tempo médio de seguimento: 7,6 meses.</p>	<p>usaram extratos de alto tetrahydrocannabinol.</p>	<p>sensoriais, do apetite e do sono ou convulsões foram melhoradas na maioria dos pacientes.</p>		
<p>Kurz <i>et al.</i> 2010¹⁷</p>	<p>Relato de caso de criança com TEA que usou dronabinol (delta-9-THC) como terapia suplementar. A criança foi diagnosticada por meio dos critérios do <i>DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)</i>. Os sintomas foram avaliados usando o <i>Aberrant Behavior Checklist</i> (ABC) antes e após 6 meses de tratamento.</p>	<p>Dronabinol (delta-9-THC)</p>	<p>Comparado com o início do tratamento, foram observados melhora importante da hiperatividade, letargia, irritabilidade do estereótipo e do distúrbio de fala (p=0.043).</p>		<p>Os autores concluem que o uso do dronabinol pode reduzir sintomas de autismo.</p>

Estudo	Desenho e população de interesse	Produto	Principais achados Eficácia	Principais achados Segurança	Observações
McVige <i>et al.</i> 2020 ¹⁹	Revisão retrospectiva dos prontuários de 20 pacientes com TEA (6 com epilepsia e 14 com dor) em tratamento com <i>cannabis</i> medicinal para avaliar eficácia e segurança no tratamento da dor e epilepsia em pacientes com TEA. Utilizou a escala Autism/Caregiver Global Impression of Change (ACGIC).	<i>Cannabis</i> medicinal	Pacientes com epilepsia tiveram melhora na frequência das crises ($p = 0,0032$) e na gravidade ($p = 0,0332$). Os pacientes com dor apresentaram melhora no grau de dor geral ($p < 0,0001$). Na escala ACGIC, revelou melhora em todas as áreas ($p < 0,0001$): qualidade de vida, limitações de atividades, sintomas e humor. Pacientes experimentaram melhora no sono ($p < 0,0001$), humor ($p < 0,0001$) e agressão ($p < 0,0001$). Melhoria também foi observada nas habilidades de comunicação do paciente ($p = 0,0001$) e atenção / concentração ($p = 0,0002$).	3 pacientes relataram eventos adversos leves, sendo que nenhum causou a suspensão do tratamento.	Os autores concluem que há uma escassez de pesquisas sobre o tratamento de TEA utilizando <i>cannabis</i> medicinal e que este estudo apoia pesquisas anteriores no tratamento de dor e epilepsia.
Ponton <i>et al.</i> 2020 ¹⁸	Relato de caso de menino de 15 anos com TEA, mutismo seletivo, ansiedade e epilepsia tratada, cujos pais procuraram atendimento para	Dose baixa de extrato de canabidiol			Os autores concluem que o relato de caso fornece evidências de que o fitocanabidiol melhora os

Estudo	Desenho e população de interesse	Produto	Principais achados Eficácia	Principais achados Segurança	Observações
	uso de <i>cannabis</i> substituindo anticonvulsivantes.				sintomas comportamentais do TEA, habilidades de comunicação, ansiedade, distúrbios de sono e controle do peso. Relatam que mais pesquisas são necessárias para a compreensão dos mecanismos biológicos de ação do canabidiol em pacientes com TEA.

CBD: canabidiol. **TDAH:** Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. **TEA:** Transtorno do Espectro do Autismo. **THC:** tetrahydrocannabinol.

Quadro N - Risco de viés dos estudos observacionais sobre canabionoides avaliado com ROBINS-I (uma vez que o risco seria o mesmo para todos os desfechos, os resultados são apresentados por estudo)

Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés devido a seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco de Viés	Comentários
Bar-Lev Schleider <i>et al.</i> 2019	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Sério	Crítico	Amostra retrospectiva, de grupo único, sem grupo controle, selecionada de um único país; Não foram definidos critérios de seleção e cálculo amostral que impossibilitassem viés de seleção; critérios de diagnóstico para inclusão dos pacientes não confirmados pelos autores; ausência de padronização das doses recebidas; Dos 188 pacientes incluídos, 119 responderam o questionário com seguimento de 1 mês e 93 pacientes responderam ao questionário com 6 meses. Os avaliadores do desfecho eram os pais de pacientes, que não eram cegos, com uso de desfechos subjetivos do tipo <i>patient-reported</i> . Ausência de protocolo do estudo.
Fleury <i>et</i>	Crítico	Crítico	Crítico	crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Amostra prospectiva, de grupo único,

Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés devido a seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco de Viés	Comentários
<i>al.</i> 2019									sem grupo controle, selecionada de um único centro em um único país; critérios de diagnóstico para inclusão dos pacientes não confirmados pelos autores; uso de cannabis por desejo de pais dos pacientes como critério de inclusão; ausência de padronização das doses recebidas; Nenhum desfecho incluiu os 18 pacientes da amostra. Os avaliadores do desfecho eram os pais de pacientes, que não eram cegos, com uso de desfechos subjetivos do tipo <i>patient-reported</i> . Amostra pequena (n=18). Ausência de protocolo do estudo.
Kuester <i>et al.</i> 2017	Crítico	Crítico	Crítico	crítico	Crítico	Sem informação	Sério	Crítico	Amostra retrospectiva, de grupo único, sem grupo controle, selecionada de um único centro em um único país; pôster de congresso com poucos detalhes sobre os domínios de risco de viés; Amostra

Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés devido a seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco de Viés	Comentários
									pequena (n=21). Ausência de protocolo do estudo.
Barchel <i>et al.</i> 2019	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Amostra retrospectiva, de grupo único, sem grupo controle, selecionada de um único centro em um único país; Não foram definidos critérios de seleção e cálculo de tamanho amostral; critérios de diagnóstico para inclusão dos pacientes não confirmados pelos autores; uso de cannabis por desejo de pais dos pacientes como critério de inclusão; terapia com cannabis foi coadjuvante, com 82% dos pacientes recebendo outras medicações; ausência de padronização das doses recebidas; 27% dos pacientes incluídos não completaram o estudo. Amostra pequena (n=60). Ausência de protocolo do estudo.
Aran <i>et al.</i>	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Amostra retrospectiva, de grupo

Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés devido a seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco de Viés	Comentários
2019									<p>único, sem grupo controle, selecionada de um único centro em um único país; Não foram definidos critérios de seleção e cálculo de tamanho amostral; critérios de diagnóstico para inclusão dos pacientes não confirmados pelos autores; uso de cannabis por desejo de pais dos pacientes como critério de inclusão; terapia com cannabis foi coadjuvante, com 82% dos pacientes recebendo outras medicações; ausência de padronização das doses recebidas; 27% dos pacientes incluídos não completaram o estudo. Amostra pequena (n=60). Ausência de protocolo do estudo.</p>

Quadro O - Avaliação do risco de viés com a ferramenta RoB 2 para o estudo Aran et al. (2021)³⁸ – o resultado foi semelhante para todos os desfechos avaliados no estudo

Domínio	Avaliação do risco	Comentários
Processo de Randomização	Baixo	Foi atribuído um número de inscrição em ordem sequencial para os indivíduos elegíveis. A alocação para o braço de tratamento foi baseada em uma lista de randomização, gerada por uma empresa externa de consultoria, realizada usando software bioestatístico. O esquema de randomização e as listas foram enviadas ao centro em ambos os períodos de estudo. A lista incluía números sequenciais e um código de 3 letras. A randomização foi mantida 1:1:1. A lista de randomização foi criptografada por senha e foi enviada antes da primeira administração ao investigador principal. O código foi mantido pela empresa até o final do estudo. Qualquer outro membro da equipe ou indivíduo não teve acesso ao código até o final do estudo. Os grupos comparados eram semelhantes.
Desvios das intervenções pretendidas	Baixo	Estudo duplo-cego, placebo controlado; foi realizada análise por intenção de tratar.
Dados de desfechos incompletos	Baixo	Houve perda em todos os grupos, menos de 10%, e os motivos para isso foram citados. É improvável que as perdas tenham potencial efeito no desfecho principal.
Mensuração do desfecho	Algumas preocupações	Os desfechos foram analisados da mesma maneira e utilizaram as escalas/questionários existentes sobre o assunto. O artigo não informa se o clínico que avaliou o desfecho não conhecia a qual grupo paciente o pertencia.
Seleção de resultados reportados	Baixo	Todos os desfechos pré-determinados foram avaliados e analisados conforme foram planejados.
Avaliação geral	Algumas preocupações	

Meta-análise (gráficos de floresta):

Não se aplica.

Perfil de evidências:

Os resultados do único ECR com resultados publicados incluindo os desfechos de interesse são apresentados na **Tabela E**. Sendo um estudo único, foi avaliado o nível de certeza da evidência de forma descritiva, sendo considerado BAIXO.

Considerações:

Estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, com metodologia e padrões adequados de relato são necessários para que se possa apoiar ou refutar a indicação de canabinoides para tratamento do comportamento agressivo em pacientes com TEA.

Tabela E - Avaliação da certeza das evidências no cuidado de transtorno do espectro autista com canabinoides

Tamanho da amostra (Nº de estudo*)	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza das evidências	Impacto
Desfechos primários							
HSQ-ASD (Home Situation Questionnaire-ASD)							
66 (1 ECR ³⁸)	não grave	não grave ^a	não grave	muito grave ^b	nenhum ^a	⊕⊕○○ BAIXA	<p>Extrato de planta inteira: mediana [intervalo] -1,1 [-3,8; 1,6] (n=40)</p> <p>Canabinoides puros: mediana [intervalo] -0,7 [-4,4; 3,8] (n=42)</p> <p>Placebo: mediana [intervalo] -0,5 [-3,7; 2,5] (n=39)</p> <p>Planta inteira comparado a placebo: valor P emparelhado = 0,575</p> <p>Canabinoides puros comparado a placebo: valor P emparelhado = 0,915</p> <p>Planta inteira comparado a canabinoides puros: valor P emparelhado = 0,508</p>
CGI-I (melhora grande ou muito grande) (Clinical Global Impression-Improvement Scale)							
89 (1 ECR ³⁸)	não grave	não grave ^a	não grave	muito grave ^b	nenhum ^a	⊕⊕○○ BAIXA	<p>Extrato de planta inteira: melhora de 49% na escala (n=45)</p> <p>Canabinoides puros: melhora de 38% na escala (n=45)</p> <p>Placebo: melhora de 21% na escala (n=47)</p> <p>Planta inteira comparado a placebo: valor P emparelhado = 0,005</p> <p>Canabinoides puros comparado a placebo: valor P emparelhado = 0,08</p> <p>Planta inteira comparado a canabinoides puros: valor P emparelhado = não relatado</p>
Desfechos secundários							
SRS-2 (Social Responsiveness Scale)							
56 (1 ECR ³⁸)	não grave	não grave ^a	não grave	muito grave ^b	nenhum ^a	⊕⊕○○ BAIXA	<p>Extrato de planta inteira: mediana [intervalo] -14,9 [-45; 15] (n=34)</p> <p>Canabinoides puros: mediana [intervalo] -8,2 [-69; 45] (n=28)</p>

Tamanho da amostra (Nº de estudo*)	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza das evidências	Impacto
							Placebo: mediana [intervalo] -3,6 [-63; 35] (n=36) Planta inteira comparado a placebo: valor P emparelhado = 0,009 Canabinoides puros comparado a placebo: valor P emparelhado = 0,801 Planta inteira comparado a canabinoides puros: valor P emparelhado = 0,002
APSI (Autism Parenting Stress Index)							
70 (1 ECR ³⁸)	não grave	não grave ^a	não grave	muito grave ^b	nenhum ^a	⊕⊕○○ BAIXA	Extrato de planta inteira: mediana [intervalo] -5,4 [-39; 13] (n=38) Canabinoides puros: mediana [intervalo] -4,9 [-19; 22] (n=42) Placebo: mediana [intervalo] -1,5 [-26; 20] (n=42) Planta inteira comparado a placebo: valor P emparelhado = 0,502 Canabinoides puros comparado a placebo: valor P emparelhado = 0,513 Planta inteira comparado a canabinoides puros: valor P emparelhado = 0,991
EAM (evento adverso ao medicamento) – sonolência							
282 (1 ECR ³⁸)	não grave	não grave ^a	não grave	muito grave ^b	nenhum ^a	⊕⊕○○ BAIXA	Extrato de planta inteira: ocorrência em 28% dos participantes (n=95) Canabinoides puros: ocorrência em 23% dos participantes (n=93) Placebo: mediana 8% dos participantes (n=94) 72% dos pacientes usavam medicamentos concomitantes.
EAM (evento adverso ao medicamento) – apetite reduzido							
282 (1 ECR ³⁸)	não grave	não grave ^a	não grave	muito grave ^b	não grave ^a	⊕⊕○○ BAIXA	Extrato de planta inteira: ocorrência em 25% dos participantes (n=95) Canabinoides puros: ocorrência em 21% dos participantes (n=93) Placebo: ocorrência em 15% dos participantes (n=94)

Tamanho da amostra (Nº de estudo*)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza das evidências	Impacto
							72% dos pacientes usavam medicamentos concomitantes.

ECR: estudo clínico randomizado. * O ECR para os resultados de todos os desfechos é o mesmo Aran et al. (2021)³⁸.

a. Não foi possível avaliar inconsistência e viés de publicação por incluir um estudo único.

b. É referente a um estudo único e ainda a amostra é pequena (92 participantes). Entre as cinco coortes, somente duas apresentaram resultados para as escalas CGI-I e APSI.^{41,46} Em uma delas, 20 crianças e um adulto foram acompanhados por cerca de 8 meses e os autores relatam que 66,7% dos pacientes tiveram melhora significativa de acordo com o CGI-I e o APSI⁴¹. Em uma coorte retrospectiva avaliando 60 crianças e foi relatado que 33% delas apresentou melhora na escala APSI⁴⁶.

REFERÊNCIAS

2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE- Manual de Graduação Da Qualidade Da Evidência e Força de Recomendação Para Tomada de Decisão Em Saúde.; 2014.
3. Holger Schünemann, Jan Brožek, GordonGuyatt, Andrew Oxman. GRADE Handbook.; 2013. Disponível em: www.gradeworkinggroup.org
4. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers J, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham, ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(12):1308-1311.
5. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5: 210.
6. McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M. G., ... McMahon, D. (2002). Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems. *New England Journal of Medicine*, 347(5), 314–321. doi:10.1056/nejmoa013171
7. Arnold LE, Vitiello B, McDougle C, Scahill L, Shah B, Gonzalez NM, Chuang SZ, Davies M, Hollway J, Aman MG, Cronin P, Koenig K, Kohn AE, McMahon DJ, Tierney E. Parent-defined target symptoms respond to risperidone in RUPP Autism Study: Customer approach to clinical trials. *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42(12):1443-1450.
8. Anderson GM, Scahill L, McCracken JT, et al. Effects of short- and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 545-550.
9. McDougle CJ, Scahill L, Aman MG, McCracken JT, Tierney E, Davies M, Arnold LE, Posey DJ, Martin A, Ghuman JK, Shah B, Chuang SZ, Swiezy NB, Gonzalez NM, Hollway J, Koenig K, McGough JJ, Ritz L, Vitiello B. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the Autism Network of the Research Unit on Pediatric Psychopharmacology. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(6):1142-1148.
10. McAdam DB, Zarcone JR, Hellings J, Napolitano DA, Schroeder SR. Effect of risperidone on aberrant behavior in persons with developmental disabilities: social validity measures. *American Journal of mental retardation* 2002;107(4):261-269.
11. McCracken JT, McGough J, Shah B, et al. Risperidone was safe and effective for short term treatment of children with autism and serious behavioural disturbances. *Evid Based Med* 2003; 8: 22.
12. NCT00005014. Treatment of Autism in Children and Adolescents. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005014>, <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02024836/full> (2000).
13. Research Units in Pediatric Psychopharmacology. Arnold LE, Aman MG, Martin A, Collier-Crespin A, Vitiello B, Tierney E, Asarnow R, Bell-Bradshaw F, Freeman BJ, Gates-Ulanet P, Klin A, McCracken JT, McDougle CJ, McGough JJ, Posey DJ, Scahill L, Swiezy NB, Ritz L, Volkmar F. Assessment in multisite randomized clinical trials of patients with autistic disorder: the autism RUPP network. *Journal of autism and developmental disorders* 2000;30(2):99-111.
14. Shea, S. Risperidone in the Treatment of Disruptive Behavioral Symptoms in Children With Autistic and Other Pervasive Developmental Disorders. *PEDIATRICS*, 2014; 114(5), e634–e641. doi:10.1542/peds.2003-0264-f
15. NCT00261508. A Study of the Effectiveness and Safety of Risperidone Versus Placebo in the Treatment of Children With Autistic Disorder and Other Pervasive Developmental Disorders (PDD). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00261508>, <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01512697/full>.

16. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, Spitznagel E. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):575-87. doi: 10.1089/cap.2006.16.575. PMID: 17069546.
17. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*. 2006 Jun;21(6):450-5. doi: 10.1177/08830738060210060801. PMID: 16948927.
18. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7): 1361–1369.
19. Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP, et al. Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(11):1137–1144.
20. Kent JM, Kushner S, Ning X, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(8):1773–1783.
21. Kent JM, Hough D, Singh J, et al. An open-label extension study of the safety and efficacy of risperidone in children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 676-686.
22. NCT00576732. A Study of the Effectiveness and Safety of Two Doses of Risperidone in the Treatment of Children and Adolescents With Autistic Disorder. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00576732>, <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02024908/full> (2007).
23. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 14898.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–6.
25. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, et al. A Double-blind, Placebo-Controlled Study of Risperidone in Adults With Autistic Disorder and Other Pervasive Developmental Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 633.
26. Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005040. DOI: 10.1002/1465858.CD005040.pub2.
27. Maneeton N, Maneeton B, Putthisri S, Woottiluk P, Narkpongphun A, Srisurapanont M. Risperidone for children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1811-1820. Published 2018 Jul 11. doi:10.2147/NDT.S151802
28. Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al. A Placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48: 1110–1119, 2009.
29. Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 124:1533–1540, 2009.
30. Ichikawa H, Mikami K, Okada T, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorder in Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Child Psychiatry Hum Dev* 48:796–806, 2017.
31. Ghanizadeh A, Sahraeizadeh A, Berk M. A Head-to-Head Comparison of Aripiprazole and Risperidone for Safety and Treating Autistic Disorders, a Randomized Double Blind Clinical Trial. *Child Psychiatry Hum Dev* 2014; 45: 185–192.
32. DeVane CL, Charles JM, Abramson RK, et al. Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized <sc>BAART</sc> Clinical Trial. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2019; 39: 626–635.
33. Benton TD. Aripiprazole to treat irritability associated with autism: a placebo-controlled, fixed-dose trial. *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13: 77–79.
34. Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R, Kamen L, McQuade RD, et al. Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *J Clin Psychiatry*.

2011;72(9):1270–6.

35. Landsberg W, Loze JY, Lau G, et al. Safety and tolerability of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric patients: Results from a 52-week open-label study. *Eur Psychiatry*; 26. Epub ahead of print 2011. DOI: 10.1016/S0924-9338(11)72028-4.
36. Lewis DW, Couch DM, Marcus RN, et al. Efficacy and safety of flexibly-dosed aripiprazole for the treatment of irritability associated with autistic disorder in children and adolescents (6-17 years). *Ann Neurol* 2009; 66: S110–S111.
37. Ichikawa H, Hiratani M, Yasuhara A, et al. An open-label extension long-term study of the safety and efficacy of aripiprazole for irritability in children and adolescents with autistic disorder in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 72: 84–94.
38. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: i4919.
39. Aran A, Harel M, Cassuto H, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism* 2021; 12: 1–11.
40. Castellanos F. A placebo-controlled double-blind trial of cannabinoids in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44: 1–77.
41. NCT02956226. Cannabinoids for Behavioral Problems in Children With ASD. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02956226>, <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01559812/full> (2016).
42. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, et al. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems—A Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord* 2019; 49: 1284–1288.
43. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, et al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Front Pharmacol*; 9. Epub ahead of print 9 January 2019. DOI: 10.3389/fphar.2018.01521.
44. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, et al. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Sci Rep* 2019; 9: 200.
45. Fibert P. Case report of a 16 year old youth with diagnoses of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Asperger's syndrome and dyslexia receiving homoeopathic and tautopathic treatment. *Eur J Integr Med* 2015; 7: 312–317.
46. Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, da Silva LCR, et al. Effects of cbd-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: An observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Front Neurol* 2019; 10: 1–9.
47. Kuester G, Vergara K, Ahumada A, et al. Oral cannabis extracts as a promising treatment for the core symptoms of autism spectrum disorder: Preliminary experience in Chilean patients. *J Neurol Sci* 2017; 381: 932–933.
48. Kurz R, Blaas K. Use of dronabinol (delta-9-THC) in autism: A prospective single-case-study with an early infantile autistic child. 2010.
49. Ponton JA, Smyth K, Soumbasis E, et al. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report. *J Med Case Rep* 2020; 14: 162.
50. McVige J, Headd V, Alwahaidy M, et al. Medical Cannabis in the Treatment of Patients with Autism Spectrum Disorder (1648). *Neurology* 2020; 94: 1648.
51. Ganesh A, Shareef S. Safety and Efficacy of Cannabis in Autism Spectrum Disorder. *Pediatr Neurol Briefs*; 34. Epub ahead of print 24 December 2020.

52. King BH, Dukes K, Donnelly CL, et al. Baseline Factors Predicting Placebo Response to Treatment in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 1045.