

Agradecimentos

À minha mãe e ao meu pai, por me acompanharem e apoiarem de forma incansável ao longo de todo o meu percurso acadêmico, sempre com uma palavra ou um gesto de conforto e motivação.

Ao meu namorado, pela sua compreensão e companheirismo durante todos estes anos. Mesmo nos momentos mais difíceis deste projeto, pude sempre contar com a sua força e dedicação.

Às minhas amigas mais próximas, por todo o apoio que me deram ao longo desta etapa, por terem sempre acreditado em mim e nunca me terem deixado desistir.

Acima de tudo, a todas as crianças e jovens com autismo e às suas famílias pela sua colaboração neste estudo.

RESUMO

Introdução: A perturbação do espectro do autismo (PEA) é uma patologia complexa do neurodesenvolvimento, muito prevalente, que surge precocemente na infância. Refere-se a uma disfunção neurológica, que clinicamente se manifesta por atraso ou desvio nas aquisições do neurodesenvolvimento e alterações do comportamento. A PEA caracteriza-se por défice na comunicação e interação social e por um padrão de comportamento repetitivo e limitado nos interesses. O recurso à farmacoterapia justifica-se quando existem comportamentos disruptivos, que interferem negativamente no sucesso educativo e na qualidade de vida das crianças e suas famílias. A risperidona foi o primeiro antipsicótico autorizado na PEA e é o mais vezes prescrito. Embora sendo um fármaco seguro e eficaz, preocupações relacionadas com o seu efeito no aumento do peso e distribuição anómala da gordura e a sua interferência no metabolismo da glicose com aumento do nível de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) têm emergido, sobretudo durante o crescimento e o processo evolutivo do neurodesenvolvimento.

Objetivos: Caracterizar o efeito da risperidona no aumento do peso e distribuição da gordura e nos níveis de HbA1c.

Métodos: Procedeu-se um estudo prospetivo de um grupo de 39 crianças e jovens com uma idade que variou entre os 3 a 21,5 anos (média \pm DP, $9 \pm 4,2$) (trinta do sexo masculino (30/39; 77 %) com o diagnóstico de autismo e indicação para tratamento com risperidona por comportamentos disruptivos com significado clínico. A caracterização dos efeitos adversos, através da avaliação do índice de massa corporal, perímetro abdominal e HbA1c, foi realizada no tempo 0 (sem terapêutica) e nos tempos 1, 3, 6 e 12 meses de terapêutica.

Resultados: A risperidona associa-se a uma elevação significativa e mantida dos valores de índice de massa corporal e perímetro abdominal, ao longo do tratamento. No entanto, não se verificou um aumento significativo nos níveis de HbA1c.

Palavras-chave: Risperidona, Autismo, Perturbação Espectro Autismo, HbA1c, Índice de massa corporal

ABSTRACT

Background: *Autism* spectrum disorder (ASD) is a complex neurodevelopment disorder, very prevalent, that appears very early in childhood. It is a neurological dysfunction, clinically manifested by a delay or a deviation in neurodevelopment acquisitions and changes in behaviour. ASD is characterized by difficulties in social interaction, limiting on verbal and nonverbal communication and rigid behaviour with repetitive and limited interests. The use of pharmacotherapy is justified when there are disruptive behaviours that negatively interfere with the successful education and quality of life of children and their families. Risperidone is the first antipsychotic authorized in ASD and more often prescribed. Although apparently safe and effective, concerns about its effects on the weight distribution and HbA1c levels have emerged, especially during growth and the evolutionary process of neurodevelopment.

Objective: Analyze the impact on weight gain, adipose tissue distribution and HbA1c levels in patients medicated with risperidone.

Methods: 39 patients, children and adolescents 3 to 21.5 years old (mean \pm SD, 9 ± 4.2) and female/male ratio of 3/10, with previous diagnosis of autism and indication for treatment with risperidone for significant disruptive behaviour were evaluated at time 0 (no treatment) and on 1, 3, 6 and 12 months of therapy, using body mass index (BMI), waist circumference and HbA1c levels.

Results: Risperidone was associated with a significant and sustained elevation of BMI values and waist circumference throughout the treatment. However, there was not a significant increase in HbA1c.

Key-words: Risperidone, Autism, Autism Spectrum Disorder, HbA1c, Body Mass Index

LISTA DE ABREVIATURAS

AIQ – Amplitude interquartil

ASG – Antipsicóticos de segunda geração/atípicos

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DM2 – Diabetes *Mellitus* Tipo 2

DP – Desvio padrão

HbA1c – Hemoglobina A1c ou hemoglobina glicada

HP – Hospital Pediátrico

IMC – Índice de massa corporal

PA – Perímetro abdominal

PEA – Perturbação do Espectro do Autismo

UNDA - Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo

Introdução

A Perturbação Espectro Autismo (PEA) é uma perturbação global e complexa do neurodesenvolvimento, crónica e muito frequente^{1,2}, caracterizada por um défice/limitação na comunicação e interação social e um padrão de comportamento e interesses limitado, restrito e repetitivo³.

O diagnóstico de PEA é clínico baseado em alterações identificadas após observação cuidada e detalhada durante as várias fases de desenvolvimento, não havendo ainda um marcador biológico específico⁴.

Não existem fármacos ou planos de intervenção específicos que curem o autismo. Apesar dos esforços realizados para identificar substâncias farmacológicas efetivas, nenhuma terapêutica curativa está disponível, como demonstrado por Bachmann *et al.*⁵ e Baribeau *et al.*⁶. É, porém, consensual que uma intervenção psicoeducacional precoce, intensiva e personalizada favorece o prognóstico⁷⁻⁹.

A farmacoterapia continua a ser, atualmente, uma intervenção adjuvante, como demonstrado por Kirino¹⁰ e Politte *et al.*¹¹ em 2014 e por Dinnissen¹² em 2015, reservada para os casos em que intervenções comportamentais são insuficientes ou inexecutáveis devido à gravidade de sintomas como ansiedade, irritabilidade, auto e heteroagressividade, hiperatividade e comportamento compulsivo^{6,10,12,13}.

Há evidência^{5,10,14} que os antipsicóticos promovem melhoria clínica nos comportamentos disruptivos, reduzindo o impacto destes no neurodesenvolvimento e consequentemente melhorando a integração social e a qualidade de vida das crianças e seus familiares^{14,15}.

Inicialmente¹¹ foi demonstrado que os antipsicóticos típicos ou de primeira geração apresentavam uma resposta positiva em distúrbios comportamentais graves no autismo, quando comparado com placebo. Contudo, a identificação de uma taxa relativamente elevada de efeitos adversos importantes, nomeadamente sintomas extrapiramidais, limitou a sua prescrição e impulsionou a utilização de antipsicóticos atípicos ou de segunda geração (ASG). Estes diferem dos típicos pois apresentam, adicionalmente ao bloqueio dopaminérgico, um antagonismo para os recetores 5-HT₂ da serotonina¹². Esta propriedade confere menor taxa de sintomas extrapiramidais e maior eficácia na melhoria de comportamentos disruptivos associados ao autismo¹², o que justifica que esta classe de fármacos seja considerada, desde a última década, a mais eficaz no tratamento da irritabilidade associada ao autismo^{5,10,11,14,15}.

Nos EUA, em 2006, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a risperidona¹⁶, um antipsicótico atípico, para o tratamento farmacológico na irritabilidade e agressividade associadas ao autismo, tendo sido posteriormente aprovada também pela Agência Europeia de Medicamentos⁶. O aripiprazole, outro antipsicótico da mesma geração, foi aprovado pela FDA três anos depois, com a mesma indicação, após ter demonstrado eficácia semelhante¹⁷.

A risperidona é o antipsicótico mais prescrito^{5,10,12,18,19}. É um antagonista monoaminérgico seletivo que apresenta afinidade elevada para os recetores 5-HT₂ da serotonina, α_1 e α_2 adrenérgicos, D₂ da dopamina e H₁-histaminérgicos; baixa a moderada para os recetores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} e 5-HT_{1D} serotoninérgicos e baixa para os recetores de D₁ da dopamina e local sigma sensível ao haloperidol¹². Não apresenta afinidade para recetores muscarínicos colinérgicos e β_1 ou β_2 adrenérgicos¹².

Apesar da sua eficácia comprovada^{5,11-13,20}, continuam a ser reportados efeitos adversos do seu uso^{10,20-22}. O mais comum é a sedação e sonolência^{12,23,24}, hiperprolactinémia¹⁵, aumento de apetite com ganho ponderal²¹⁻²⁷, fadiga^{12,28} e sintomas extrapiramidais¹². A maioria destes efeitos é transitória ou tratável e de intensidade ligeira a moderada^{10,12,29}.

Vários estudos demonstraram associado à terapêutica com risperidona em crianças com graves comportamentos disruptivos e quociente de inteligência abaixo da média, comparativamente a uma população não medicada, um ganho de peso rápido e significativo^{23-25,28,30-33}. Crianças e jovens medicados com ASG apresentam ainda maior taxa deste efeito adverso, comparativamente a uma população adulta^{21,22,27,34}, o que tem repercussões importantes no crescimento e síndrome metabólico^{22,27}.

O uso de risperidona está associado não só a ganho ponderal mas também a alterações metabólicas como aumento da resistência à insulina^{35,36}, hiperglicémia^{29,37}, hipertensão arterial^{21,38} e dislipidémia²¹. A desregulação no metabolismo da glicose observada nestes doentes relaciona-se com a combinação entre fatores genéticos e ambientais²⁷.

Alguns estudos^{39,40} demonstraram que a frequência da intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) é superior em doentes tratados com ASG, comparativamente a doentes não tratados, e que este risco é ainda maior em doentes com idades abaixo dos 24 anos^{27,41}. As alterações metabólicas referidas têm um impacto negativo no risco de síndrome metabólico^{35,42} e doença cardiovascular^{10,21,35}. A sua evolução é ainda influenciada pela duração e idade de aparecimento²¹. O impacto negativo que os efeitos metabólicos descritos têm na qualidade de vida, sobretudo em

idades mais jovens, pode ter consequências clínicas, pelo que existe uma preocupação crescente sobre a manutenção desta terapêutica a longo prazo^{13,15,36,43}.

Neste trabalho pretende-se caracterizar os efeitos adversos da risperidona nos níveis de hemoglobina A1c e no aumento e distribuição de peso em crianças e jovens com PEA medicadas com este fármaco durante um ano.

População e Métodos

Procedeu-se a um estudo prospetivo com uma amostra constituída por 47 crianças e jovens com diagnóstico de PEA e problemas de comportamento com significado clínico, com indicação para tratamento com risperidona. Trinta e nove dos 47 (83%) indivíduos tratados com risperidona concluíram a avaliação de todos os tempos pré-definidos de seguimento. Oito destes indivíduos não concluíram o estudo por incumprimento (n = 3), apatia (n = 1), má resposta (n = 1), melhoria insuficiente (n = 1) ou doença somática concomitante (n = 2). A amostra final ficou constituída por 39 indivíduos, trinta do sexo masculino (77%) com idade variando de 3 a 21,5 anos ($9 \pm 4,2$).

As crianças e os jovens incluídos no estudo eram seguidos na Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo (UNDA) do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP – CHUC).

O diagnóstico de PEA foi realizado tendo em conta o seguinte critério: a) diagnóstico de autismo (cotação para autismo em simultâneo na versão portuguesa da entrevista *Autism Diagnostic Interview-Revised* – ADI-R⁴⁴ e na escala de observação - *Autism Diagnostic Observation Schedule* – ADOS)⁴⁵.

Como critérios de inclusão no estudo, para além de cumprirem a alínea a), os indivíduos também tinham de cumprir os seguintes critérios: b) sem défice intelectual profundo (quociente de desenvolvimento global superior a 30 ou nível funcional superior a 18 meses); c) com alterações comportamentais de significado clínico (classificação de problemas moderados ou graves em pelo menos dois dos seguintes itens da *Autism Treatment Evaluation Checklist* – ATEC⁴⁶ – problemas de sono,

hiperatividade, auto ou heteroagressividade, comportamento destrutivo, medo/ansiedade, tristeza/choro, agitação e gritos), resistentes à intervenção educativa e comportamental adequada; d) sem outra medicação há pelo menos três meses; e) consentimento informado e por escrito do representante legal da criança.

A dose diária inicial de risperidona (mg) foi calculada com base no peso inicial em kg: <20 (0,25-1mg), entre 20 e 45 (0,5 a 2,0mg); > 45 (0, 5-3,0mg). Foi introduzida gradualmente, com um ajuste da dose de acordo com a resposta positiva e efeitos adversos ao longo de um período de duas semanas. Durante os doze meses de terapêutica, e de acordo com os limites definidos, a dosagem foi ajustada com base em critérios clínicos, efeitos benéficos e reações adversas.

A segurança da risperidona foi monitorizada em todos os momentos através da observação direta e medições antropométricas específicas como o perímetro abdominal (PA), utilizando uma fita métrica, no ponto médio entre o rebordo inferior da costela e a crista ilíaca⁴⁷, o índice de massa corporal (IMC), calculado pela fórmula peso, em quilogramas, dividido pelo quadrado da altura⁴⁷ e percentil de IMC adequado ao gênero e idade, segundo as curvas-padrão do *Centers for Disease Control and Prevention*⁴⁸.

Recorreu-se também ao doseamento de um parâmetro bioquímico, a hemoglobina glicada (HbA1c), utilizada preferencialmente para avaliação da concentração média de glicose no plasma durante períodos prolongados de tempo. O seu valor é proporcional à concentração média de glicose no sangue, durante o período compreendido entre 4 semanas e 4 meses prévios à medição. A medição da HbA1c para monitorização dos valores de glicemia, em doentes com diagnóstico ou em risco de desenvolver diabetes mellitus, é recomendada pela *American Diabetes Association* uma vez que proporciona informações de maior validade, comparativamente ao valor de

glicose no sangue em jejum⁴⁹. O seu valor foi obtido com base em métodos certificados pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), rastreáveis à referência do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e calibrados de acordo com a padronização da *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC)⁵⁰ cumprindo a Norma nº33/2011 da Direção Geral de Saúde, atualizada em 6/12/2012.

O registo destas variáveis foi realizado no tempo 0 (sem terapêutica) e nos tempos 1, 3, 6 e 12 meses de terapêutica.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e realizado em conformidade com a Declaração de Helsínquia.

A informação foi recolhida na base de dados informatizada em *FileMaker-Pro 5*® da UNDA, autorizada pela Comissão Nacional de Proteção de Dados.

Todos os dados obtidos foram analisados estatisticamente, com recurso ao *Microsoft Excel*® e ao *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 20.0 (*SPSS Inc, Chicago, Illinois, EUA*).

A avaliação da normalidade das variáveis quantitativas de interesse (IMC, Percentil de IMC, perímetro abdominal e HbA1c) foi realizada com recurso ao teste Shapiro-Wilk. A comparação de variáveis quantitativas (IMC, Percentil de IMC, perímetro abdominal e HbA1c) entre diferentes tempos foi realizada segundo o teste não paramétrico de Friedman, visto não existir normalidade na sua distribuição. As comparações múltiplas foram realizadas segundo o teste de Wilcoxon, com correção de Bonferroni. A análise de correlação entre variáveis quantitativas (percentil IMC –

perímetro abdominal e percentil IMC – HbA1c) foi realizada recorrendo-se ao coeficiente de correlação de Spearman. Considerou-se o nível de significância (α) de 0,05 ($p < 0,05$) para todas as comparações.

Resultados

Trinta e nove dos 47 indivíduos (83%) tratados com risperidona concluíram a avaliação de todos os tempos pré-definidos de seguimento.

Amostra final constituída por 39 crianças e jovens de raça caucasiana com idade variando de 3 a 21,5 anos (média \pm DP, $9 \pm 4,2$). Trinta do sexo masculino (77 %).

A dose média (mg/dia) de risperidona nos diferentes tempos variou de $1,3 \pm 0,54$ no 1º mês até ao máximo de $1,45 \pm 0,67$ no 12º mês. A dose mínima ministrada foi de 0,25 mg e a máxima diária atingida foi de 3,50 mg.

Tabela 1 – Dose média diária (mg) de risperidona de T1 a T12

Tempo	N	Dose mínima (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)	Dose média \pm DP (mg/dia)
T1	39	0,50	3,00	$1,27 \pm 0,62$
T3	39	0,25	3,50	$1,29 \pm 0,71$
T6	39	0,50	3,00	$1,36 \pm 0,66$
T12	39	0,50	3,00	$1,39 \pm 0,65$

Durante o período de um ano foi calculado o IMC de T0 a T12. Como se pode observar na Figura 1, houve um aumento progressivo do IMC ao longo do estudo.

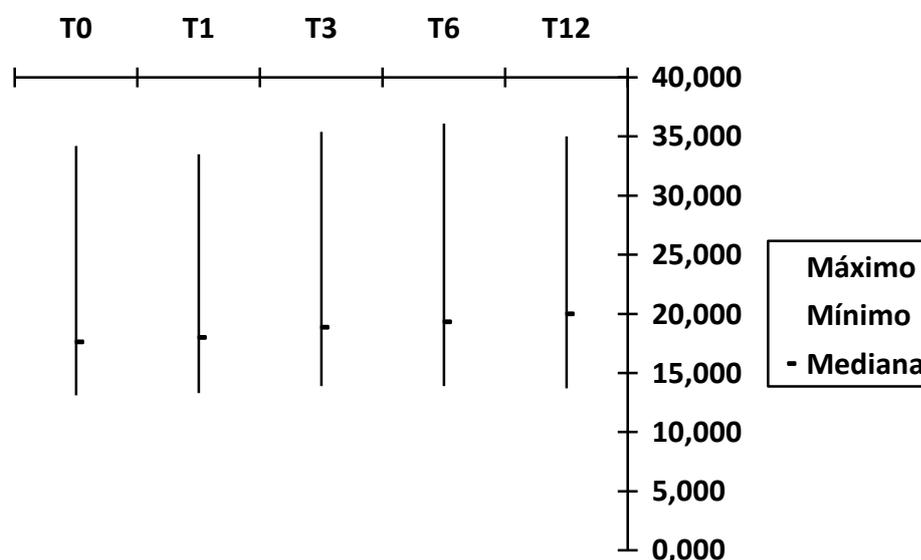


Figura 1 – Variação do IMC entre os tempos T0-T12

Os valores de mediana do IMC no início (T0) e fim de terapêutica (T12) foram, respectivamente, de 17,60 kg/m² e 20,00 kg/m². Entre o início e fim do estudo verificou-se um aumento de 2,40 (13,6%).

Logo após o primeiro mês de exposição ao fármaco este aumento foi de 0,40, entre o primeiro e terceiro mês de 0,85 e entre o terceiro e sexto mês de 0,45 e por fim, do sexto ao 12º mês, um aumento de 0,70. Em todos os períodos o aumento do IMC foi significativo, ($p < 0,05$), excepto nos períodos compreendidos entre T0-T1 bem como entre T1-T3, T3-T6 e T6-T12 (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise comparativa de IMC entre T0 – T12 (teste Friedman)

Período de tempo	Estatística de teste padronizada	<i>p</i>
T0-T1	-1,677	0,935
T0-T3	-4,435	< 0,001
T0-T6	-6,224	< 0,001
T0-T12	-7,416	< 0,001
T1-T3	-2,758	0,058
T1-T6	-4,547	<0,001
T1-T12	-5,739	<0,001
T3-T6	-1,789	0,736
T3-T12	-2,981	0,029
T6-T12	-1,193	1,000

A Tabela 3 apresenta os valores de mediana, mínimo, máximo e amplitude interquartil referentes à variável percentil IMC.

Tabela 3 – Estatísticas descritivas relativas ao Percentil de IMC de T0 a T12

Tempo	Mediana	Mínimo	Máximo	AIQ
T0	57,5	3	97	57
T1	67,0	3	97	53
T3	70,5	3	97	54
T6	80,0	3	97	54
T12	84,0	5	97	53

Legenda:* AIQ - Amplitude interquartil

O valor da mediana do percentil IMC entre o início (T0) aumenta de 57,50, um valor esperado para uma população normal, para 84,00 no final do estudo (T12). Todavia, apesar deste aumento, o valor final encontra-se abaixo do valor definido para excesso de peso. No período do estudo (12 meses) verificou-se um aumento de 26,50 (46,09%) do valor de percentil de IMC. Logo após o primeiro mês o valor da mediana de percentil de IMC aumentou 9,50, 2,50 entre o primeiro e terceiro mês, 9,50 entre o

terceiro e sexto mês e por fim um aumento de 4,00 entre o sexto e o décimo segundo mês (Tabela 3). O aumento do percentil de IMC foi significativo nos períodos T0-T3, T0-T6 e T0-T12 bem como T1 e T6 e T1 e T12 ($p < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise comparativa de percentil IMC entre T0 – T12 (teste Friedman)

Período de tempo	Estatística do teste padronizada	<i>p</i>
T0-T1	-1,789	0,736
T0-T3	-3,913	0,001
T0-T6	-4,470	< 0,001
T0-T12	-5,926	< 0,001
T1-T3	-2,124	0,336
T1-T6	-2,298	0,029
T1-T12	-4,137	< 0,001
T3-T6	-0,857	1,000
T3-T12	-2,012	0,442
T6-T12	-1,155	1,000

Na Figura 2 podemos observar um aumento progressivo do perímetro abdominal ao longo do estudo.

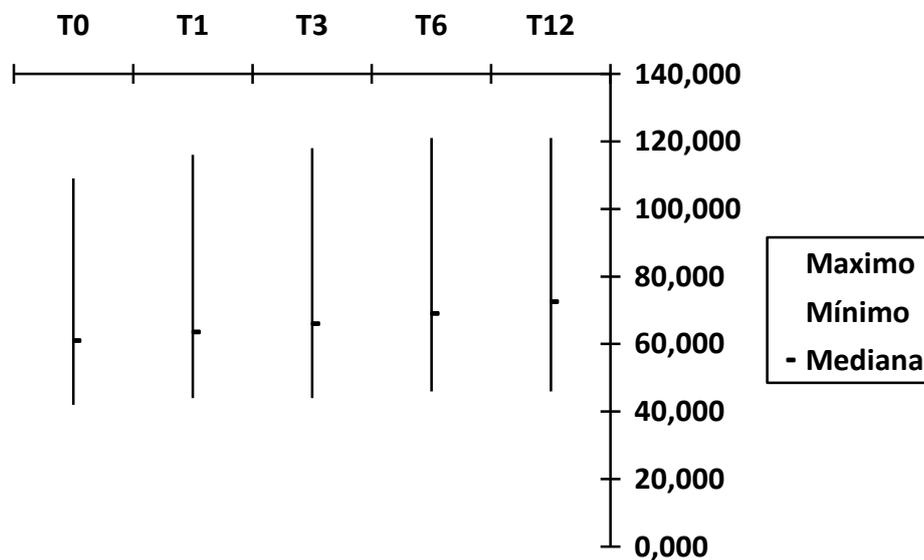


Figura 2 – Variação do Perímetro Abdominal entre T0 – T12

Os valores de mediana do PA no início (T0) e fim do tratamento (T12) eram, respectivamente, de 61,00 cm e 72,50 cm. Entre o início e o fim do estudo verificou-se um aumento absoluto de 11,50 cm. Logo após o primeiro mês de exposição ao fármaco houve um aumento de 2,50 cm, bem como entre o primeiro e terceiro mês, entre este e o sexto mês de 3,00 cm e nos últimos seis meses (T6-T12) um aumento de 3,50 cm.

Podemos verificar que o aumento do PA foi progressivamente crescente ao longo do período de medicação com risperidona (Figura 2), sendo este aumento do perímetro abdominal significativo nos períodos T0-T3, T0-T6 e T0-T12, bem como T1-T6, T1-T12 e T3-T12 ($p < 0,05$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Análise comparativa do Perímetro Abdominal de T0 a T12 (teste Friedman)

Período de tempo	Estatística do teste padronizada	p
T0-T1	-2,332	0,197
T0-T3	-4,941	< 0,001
T0-T6	-6,799	< 0,001
T0-T12	-8,854	< 0,001
T1-T3	-2,609	0,091
T1-T6	-4,467	< 0,001
T1-T12	-6,522	< 0,001
T3-T6	-1,858	0,632
T3-T12	-3,913	0,001
T6-T12	-2,055	0,398

Os valores de HbA1c no início (T0) e no fim do tratamento (T12) eram, respetivamente, de 4,30% e 4,40%, verificando-se um aumento de 0,10% ao longo dos 12 meses de estudo (Figura 3).

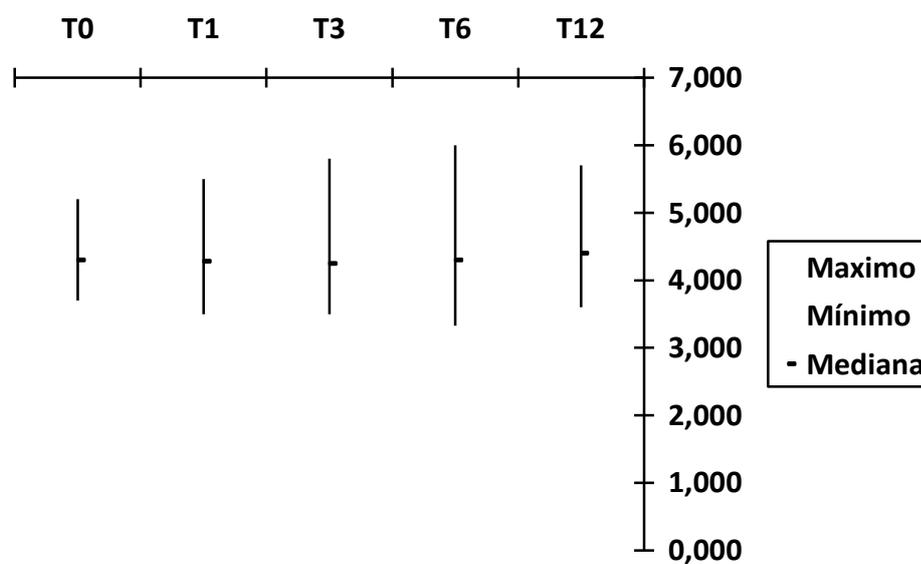


Figura 3 – Variação dos níveis de HbA1c entre T0 – T12

Durante o estudo verificaram-se aumentos e reduções nos valores de HbA1c. Não há, no entanto, variação estatisticamente significativa entre a mediana em T0 e as medianas nos restantes tempos de estudo (T1, T3, T6, T12).

Verifica-se uma correlação significativa e expectável entre os valores de percentil de IMC e os valores de perímetro abdominal em todos os tempos (T0, T1, T3, T6, T12) ($p < 0,001$). Esta correlação tem um sentido positivo ($p > 0$), isto é, ao aumento do percentil de IMC corresponde um aumento do perímetro abdominal (Tabela 6).

Tabela 6 – Correlação entre a variável percentil de IMC e os valores de perímetro abdominal e níveis de HbA1c de T0 a T12 (correlação de Spearman's)

	T0		T1		T3		T6		T12	
	ρ	p								
Percentil IMC - PA	0,646	<0,001	0,589	<0,001	0,680	<0,001	0,661	<0,001	0,601	<0,001
Percentil IMC - HbA1C	-0,367	0,030	-0,324	0,061	0,992	-0,002	0,091	0,592	0,445	-0,133

Entre o percentil de IMC e os níveis de HbA1c não se verifica nenhuma correlação entre os tempos de avaliação (T1, T3, T6 e T12).

Discussão

O presente estudo demonstrou um aumento significativo e mantido do valor de percentil de IMC nos períodos de T0 a T3, T0 a T6 e T0 a T12 bem como T1 a T6 e T1 a T12 ($p < 0,05$), com uma transição do valor de mediana inicial de 57,50 para 84,00 após 12 meses de terapêutica. O pico máximo ocorreu logo após o primeiro mês. Apesar do aumento registrado, o percentil IMC manteve-se abaixo dos limites definidos de excesso de peso e obesidade⁴⁷.

Apesar da ampla utilização de terapêutica com risperidona em populações pediátricas, atualmente persistem lacunas no conhecimento do impacto dos seus efeitos adversos nesta população. Estão publicados estudos randomizados, duplamente cegos, controlados por placebo^{23,25,28,30,32,33,51} que procuraram avaliar a segurança da risperidona em crianças e jovens com comportamentos disruptivos. É consensual quer nos de curta duração^{28,33,51} (entre 3 e 8 semanas) bem como nos de longa duração como o nosso (12 meses)^{25,30,32} a referência ao aumento de peso como um importante efeito adverso da risperidona. Hellings *et al.*²⁵ demonstrou que este efeito é mais marcado numa população mais jovem, ao comparar uma amostra de indivíduos com idades compreendidas entre os 6 e os 65 anos durante 12 meses e que existe uma relação dose-efeito, associando risperidona ao ganho ponderal.

Foi também observado um aumento progressivo e significativo do valor de mediana do perímetro abdominal ao longo do estudo, de 61,00 cm para 72,50 cm. Outros autores^{34,43} defendem uma incidência superior de acumulação de tecido adiposo visceral associado ao uso de ASG, com tradução no aumento do PA, o que também se verificou no nosso estudo. O modelo experimental apresentado por Auger *et al.*⁴³ defende que a exposição à risperidona está associada a um aumento de peso bem como

a outros componentes do síndrome metabólico como o aumento dos níveis de glicémia e colesterol não-*High Density Lipoprotein*, o aumento de tecido adiposo na região inguinal e abdominal e a hepatomegália associada a esteatose precoce.

Tal como expectável, foi demonstrada uma correlação significativa entre o aumento do valor de percentil de IMC e o valor de perímetro abdominal em todos os tempos de terapêutica ($p < 0,001$), o que significa que o ganho de peso poderá estar relacionado não só com o normal processo de crescimento mas também com um aumento do tecido adiposo visceral⁴³.

A mediana dos níveis de HbA1c aumentou de 4,3% em T0 para 4,4% em T12, sendo o valor máximo registado de 5,7%. Esta variação não foi estatisticamente significativa, contrariamente ao observado em estudos retrospectivos que demonstraram um aumento do risco de DM2 associado ao uso de ASG numa população mais jovem^{36-38,41}, bem como um aumento dos níveis de hemoglobina A1c⁴⁹.

Contrariamente ao observado nas variáveis de percentil de IMC e perímetro abdominal, não existe correlação entre percentil de IMC e níveis de HbA1c entre o valor inicial e T1, T3, T6 e T12. Apesar de estatisticamente não significativo, o aumento do valor de HbA1c registado poderá ter um significado clínico, sobretudo se exposição mantida à risperidona, pelo que será interessante uma reavaliação dos níveis de hemoglobina glicada, nomeadamente após 36 meses de terapêutica.

Estudos têm demonstrado que populações medicadas com risperidona apresentam ganho ponderal^{22,27} significativo e associado ao aumento dos níveis de glicémia^{27,41}.

Os mecanismos celulares e moleculares subjacentes aos efeitos metabólicos adversos não estão totalmente esclarecidos²⁷. No entanto, Giskes *et al.*³⁴ e Auger *et al.*⁴³

demonstraram que a risperidona induz ou agrava o desequilíbrio entre ingestão calórica e energia despendida³⁴. Desregulação na homeostasia do tecido adiposo foi proposta como causa possível, uma vez que se verificou maior acumulação de tecido adiposo visceral em doentes medicados com ASG, comparativamente com doentes não-tratados³⁴. Gonçalves *et al.*²⁷ apresentam dados que corroboram a relação dose-dependente entre antipsicóticos e ganho de peso²⁷.

O uso de risperidona está associado não só a ganho ponderal mas também a alterações metabólicas como aumento da resistência à insulina^{35,36}, hiperglicémia^{29,37}, hipertensão arterial^{21,38} e dislipidémia²¹. A desregulação no metabolismo da glicose observada nestes doentes relaciona-se com a combinação entre fatores genéticos e ambientais²⁷.

Os ASG interferem com a entrada de glicose nas células e a ação ao nível dos tecidos periféricos⁵², ao inibir a ação de transportadores de glicose (GLUT), como GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3 e GLUT-4^{27,53,54}. Os mecanismos responsáveis por este efeito inibitório e consequente aumento nos valores de glicose no sangue^{27,55} decorrem da estimulação de um complexo²⁷ composto por β -arrestina, fosfatase 2A e proteína quinase B (PKB) e da inibição de importantes vias de sinalização no metabolismo da glicose, como fosfoinositol 3-quinase (PI3K)⁵⁵ por ativação da família de recetores dopamina D₂ pelos ASG.

Hagg *et al.*³⁹ e Henderson⁴⁰ demonstraram que a frequência da intolerância à glicose e DM2 é superior em doentes tratados com ASG, comparativamente a doentes não tratados. Hammerman *et al.*⁴¹ refere que este risco é ainda mais evidente em doentes com idades abaixo dos 24 anos²⁷. De fato, vários autores^{29,36-38,49,56} salientam que intolerância à glicose, a cetoacidose e DM2 ocorrem com maior frequência em doentes

expostos a ASG, nomeadamente a risperidona. Guo *et al.*⁴⁹ demonstraram, no período compreendido entre 2002 e 2006, que doentes com doses cumulativas de risperidona apresentam um aumento significativo de HbA1c, comparativamente com outros ASG com menos efeitos metabólicos, como o aripiprazole e ziprazidona, e que existe uma relação entre a dose de risperidona e elevação de HbA1c, não corroborado pelos nossos resultados.

Efeitos adversos como obesidade e alterações no metabolismo da glicose são particularmente preocupantes devido à sua estreita relação com o desenvolvimento de doença cardiovascular, síndrome metabólico, DM2, morbidade e mortalidade cardiovascular na idade adulta. O seu impacto é amplificado nesta população mais jovem devido ao seu início precoce^{21,22,35,37,42}.

A elevação de fatores de risco metabólico a curto prazo parece ter um impacto ligeiro. Todavia, sendo a PEA uma doença crónica com recurso frequente a prescrição de terapêutica antipsicótica por longos períodos de tempo, a persistência de fatores adversos como os descritos poderá ter implicações no risco metabólico da população pediátrica com fortes repercussões na idade adulta, ainda pouco esclarecidas.

Nenhuma terapêutica é isenta de efeitos adversos. Uma boa prática clínica exige uma vigilância adequada a longo prazo e educação em saúde da família e criança/jovem, de forma a alertar e incentivar a prática de uma dieta restrita em calorias e a fomentar a prática de exercício físico regular. O que se propõe é uma terapêutica eficaz aliada a medidas complementares de longa duração que reduzam o impacto negativo, social e emocional, que os efeitos adversos têm numa população tão jovem.

Apesar do tamanho limitado da amostra, que impõe cautela na interpretação dos resultados obtidos, o estudo apresenta vários pontos fortes. Os indivíduos envolvidos no estudo foram medicados pela primeira vez com risperidona, sem associação com outros fármacos. O acompanhamento longitudinal dos participantes durante o período de um ano, bem como a realização de medições em cinco momentos de terapêutica constitui outro ponto forte do nosso estudo. Estudos longitudinais têm várias vantagens: cada participante surge como controlo de si próprio; medidas repetidas da mesma variável permitem reduzir os erros de medição; é possível focar em mudanças que ocorrem dentro da mesma variável; não é tão sensível à variação interindividual e fornece informações sobre a mudança individual, mitigando a limitada ausência de grupo de controlo.

Apesar dos efeitos adversos associados ao uso da risperidona, como demonstrado neste trabalho, a sua acessibilidade e eficácia comprovada justificam a sua prescrição em crianças e jovens com autismo. Perante esta realidade, é imperativa uma monitorização cuidada, após introdução do fármaco, do IMC, percentil de IMC, perímetro abdominal, bem como uma avaliação laboratorial dos níveis de glicémia, HbA1c, colesterol e triglicéridos para avaliar o risco metabólico associado a cada indivíduo.

Apesar da eficácia demonstrada e do impacte mínimo no perfil metabólico de crianças e jovens medicados com risperidona é crucial a continuação de estudos, preferencialmente multicêntricos, de monitorização dos efeitos adversos da risperidona e outros ASG em populações com PEA.

Tanto os efeitos benéficos quanto os adversos estão sujeitos a uma variabilidade individual. A terapêutica ideal para controlo de comportamentos disruptivos em

crianças e jovens com diagnóstico de PEA seria um neuroléptico atípico, de eficácia igual ou superior à risperidona mas associado a maior segurança e adequado ao perfil farmacogenético de cada doente^{57,58}, permitindo no futuro uma prescrição definida e adaptada à variabilidade genética e à resposta metabólica de cada indivíduo.

Financiamentos

Este trabalho foi parcialmente financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) com o projeto (POCTI/FCB/44706/2002).

Referências:

1. Oliveira G, Ataíde A, Marques C, S Miguel T, Coutinho AM, Mota-vieira L, et al. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev. Med. Child Neurol.* 2007;49:726-33.
2. Report MW. Prevalence of Autism Spectrum Disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2012;61(3):1-19.
3. Barton ML, Robins DL, Jashar D, Brennan L, Fein D. Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder in toddlers. *J. Autism Dev. Disord.* 2013;43(5):1184-95. doi:10.1007/s10803-013-1817-8.
4. Oliveira G. Autismo: diagnóstico e orientação. Parte I-Vigilância, rastreio e orientação nos cuidados primários de saúde. *Acta Pediátrica Port.* 2009;40(6):278-87.
5. Bachmann CJ, Manthey T, Kamp-Becker I, Glaeske G, Hoffmann F. Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany. *Res. Dev. Disabil.* 2013;34(9):2551-63. doi:10.1016/j.ridd.2013.05.028.
6. Baribeau DA, Anagnostou E. An update on medication management of behavioral disorders in autism topical collection on child and adolescent disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 2014;16:437. doi:10.1007/s11920-014-0437-0.

7. Crowe B, Salt A. Autism: The management and support of children and young people on the autism spectrum. *Natl. Inst. Heal. Clin. Excell.* 2013;(Clinical guideline no:170). doi:10.1136/archdischild-2013-305468.
8. Sukhodolsky DG, Bloch MH, Panza KE, Reichow B. Cognitive-behavioral therapy for anxiety in children with high-functioning autism: a meta-analysis. *Pediatrics* 2013;132(5):1341-50. doi:10.1542/peds.2013-1193.
9. McDougle CJ, Stigler KA, Erickson CA, Posey DJ. Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. *J. Clin. Psychiatry* 2008;69 Suppl 4:15-20.
10. Kirino E. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy options for the treatment of irritability in autistic children. *Clin. Med. Insights Pediatr.* 2014;8:17-30. doi:10.4137/CMPed.S8304.
11. Politte LC, McDougle CJ. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231:1023-36. doi:10.1007/s00213-013-3068-y.
12. Dinnissen M. Clinical and pharmacokinetic evaluation of risperidone for the management of autism spectrum disorder. *Expert Opin. Drug Metabolism Toxicology* 2015;11(1):111-24.
13. 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. doi:10.1089/cap.2012.0058.
14. Murray ML, Hsia Y, Glaser K, Simonoff E, Murphy DGM, Asherson PJ, et al. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231:1011-21. doi:10.1007/s00213-013-3140-7.
15. Tarroso M, Almeida J, Lontro R. Os efeitos da risperidona nos níveis de prolactina numa amostra de crianças e adolescentes com autismo. *spp.pt* 2010:111-6.
16. Updates--January-February 2007 FDA Consumer. 2007. Available at: http://permanent.access.gpo.gov/lps1609/www.fda.gov/fdac/departs/2007/107_udp.html#autism. Accessed March 16, 2015.
17. Ghanizadeh A, Haghghi A. Aripiprazole Versus Risperidone for Treating Children and Adolescents with Tic Disorder: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 2013;45:596-03. doi:10.1007/s10578-013-0427-1.
18. Khasawneh FT, Shankar GS. Minimizing cardiovascular adverse effects of atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Cardiol. Res. Pract.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/273060.

19. Pringsheim T, Lam D, Ching H, Patten S. Metabolic and Neurological Complications of Second-Generation Antipsychotic Use in Children. *Drug Saf.* 2011;34(8):651-68. doi:10.2165/11592020-000000000-00000.
20. Aman MG, Arnold LE, Lindsay RL, Nash PL, McCracken JT, Shah B, et al. Risperidone treatment of autistic disorder: Longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am. J. Psychiatry* 2005;162(July):1361-69. doi:10.1176/appi.ajp.162.7.1361.
21. Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2011;21:517-35. doi:10.1089/cap.2011.0015.
22. Bak M, Fransen A, Janssen J, Van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: A meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(4):10-12. doi:10.1371/journal.pone.0094112.
23. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J. Child Neurol.* 2006;21:450-5. doi:10.2310/7010.2006.00099.
24. Aman MG, Arnold LE, McDougale CJ, Vitiello B, Scahill L, Davies M, et al. Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2005;15:869-84. doi:10.1089/cap.2005.15.869.
25. Hellings JA, Zarcone JR, Crandall K, Wallace D, Schroeder SR. *Weight Gain in a Controlled Study of Risperidone in Children, Adolescents and Adults with Mental Retardation and Autism.*; 2001. doi:10.1089/10445460152595559.
26. Shams TA, Müller DJ. Antipsychotic Induced Weight Gain: Genetics, Epigenetics, and Biomarkers Reviewed. *Current Psychiatry Reports.* 2014.
27. Gonçalves P, Ricardo J, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations : Focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015;25(1):1-16. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.11.008.
28. Buitelaar JK, Van der Gaag RJ, Cohen-Kettenis P, Melman CTM. A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J. Clin. Psychiatry* 2001;62:239-48. doi:10.4088/JCP.v62n0405.
29. Boon-yasidhi V, Jearnarongrit P, Tulayapichitchock P, Tarasuga J. Adverse Effects of Risperidone in Children with Autism Spectrum Disorders in a Naturalistic Clinical Setting at Siriraj Hospital, Thailand. *Hindawi Publ. Corp. Psychiatry J.* 2014;(ID 136158). doi:10.1155/2014/136158.
30. Findling RL, Aman MG, Eerdeken M, Derivan A, Lyons B. Long-Term, Open-Label Study of Risperidone in Children with Severe Disruptive Behaviors and

- below-Average IQ. *Am. J. Psychiatry* 2004;161:677-84. doi:10.1176/appi.ajp.161.4.677.
31. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(5):314-21. doi:10.1056/NEJMoa013171.
 32. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-Term Safety and Efficacy of Risperidone for the Treatment of Disruptive Behavior Disorders in Children With Subaverage IQs. *Pediatrics* 2002;110:34. doi:10.1542/peds.110.3.e34.
 33. Haas M, DelBello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord.* 2009;11:687-700.
 34. Giskes K, van Lenthe F, Avendano-Pabon M, Brug J. A systematic review of environmental factors and obesogenic dietary intakes among adults: Are we getting closer to understanding obesogenic environments? *Obes. Rev.* 2011;12(7):95-106. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00769.x.
 35. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin. Ther.* 2004;26(12):1936-46. doi:10.1016/j.clinthera.2004.12.003.
 36. Galling B, Correll CU. Do antipsychotics increase diabetes risk in children and adolescents? 2015;14(2):219-41.
 37. Bobo W V., Cooper WO, Stein CM, Olfson M, Graham D, Daugherty J, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry* 2013;70(10):1067-75. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2053.
 38. Jerrell JM, Tripathi A, Rizvi AA, McIntyre RS. The risk of developing type 2 diabetes mellitus associated with psychotropic drug use in children and adolescents: a retrospective cohort analysis. *Prim. Care Companion to CNS dDsorders* 2012;14. doi:10.4088/PCC.11m01185.
 39. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J. Clin. Psychiatry Psychiatry* 1998;59:294-9.
 40. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS dDugs* 2002;16:77-89. doi:10.2165/00023210-200216020-00001.
 41. Hammerman A, Dreiherr J, Klang SH, Munitz H, Cohen AD, Goldfracht M, et al. Antipsychotics and diabetes: An age-related association. *Ann. Pharmacother.* 2008;42:1316-22. doi:10.1345/aph.1L015.

42. Pramyothin P, Khaodhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010;17:460-6. doi:10.1097/MED.0b013e32833de61c.
43. Auger F, Duriez P, Martin-nizard F, Durieux N, Bordet R, Pétrault O, et al. Long-Term Risperidone Treatment Induces Visceral Adiposity Associated with Hepatic Steatosis in Mice : A Magnetic Resonance Approach. *Hindawi Publ. Corp. Schizophr. Res. Treat.* 2014;2014(Article ID 429291). doi:10.1155/2014/429291.
44. Lord C, Rutter M, Couteur a. L. Autism diagnostic interview-revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 1994;24(5):659-85. doi:10.1007/BF02172145.
45. Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *J. Autism Dev. Disord.* 1989;19(2):185-212. doi:10.1007/BF02211841.
46. Magiati I, Moss J, Yates R, Charman T, Howlin P. Is the Autism Treatment Evaluation Checklist a useful tool for monitoring progress in children with autism spectrum disorders? *J. Intellect. Disabil. Res.* 2011;55(3):302-12. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01359.x.
47. Programa Nacional de Combate à Obesidade. Available at: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Bi52IhFR-CQJ:www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008253.pdf+&cd=1&hl=pt-PT&ct=clnk&gl=pt>. Accessed March 16, 2015.
48. Growth Charts - Homepage. Available at: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>. Accessed March 23, 2015.
49. Guo Z, L'Italien GJ, Jing Y, Baker R, Forbes R a, Hebden T, et al. A real-world data analysis of dose effect of second-generation antipsychotic therapy on hemoglobin A1C level. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 2011;35(5):1326-32. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.03.020.
50. Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c. Available at: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs.aspx?v=b5ef3dfe-6f5f-4ce3-8e86-fabad33830bf>. Accessed March 16, 2015.
51. 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.*; 2004. doi:10.1542/peds.2003-0264-F.
52. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806. doi:10.1038/414799a.

53. Ardizzone TD, Bradley RJ, Freeman AM, Dwyer DS. Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs risperidone and clozapine, and structural analogs of clozapine. *Brain Res.* 2001;923:82-90. doi:10.1016/S0006-8993(01)03026-8.
54. Dwyer DS, Donohoe D. Induction of hyperglycemia in mice with atypical antipsychotic drugs that inhibit glucose uptake. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003;75:255-60. doi:10.1016/S0091-3057(03)00079-0.
55. Peyrin-Biroulet L, Chamailard M, Gonzalez F, Beclin E, Decourcelle C, Antunes L, et al. Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander? *Gut* 2007;56:577-83. doi:10.1136/gut.2005.082925.
56. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad. Med. J.* 2004;80:253-61. doi:10.1136/pgmj.2002.004291.
57. Correia CT, Almeida JP, Santos PE, Sequeira AF, Marques CE, Miguel TS, et al. *Pharmacogenetics of Risperidone Therapy in Autism: Association Analysis of Eight Candidate Genes with Drug Efficacy and Adverse Drug Reactions.*; 2010. doi:10.1038/tpj.2009.63.
58. Buxbaum JD, Bolshakova N, Brownfeld JM, Anney RJ, Bender P, Bernier R, et al. The Autism Simplex Collection: an international, expertly phenotyped autism sample for genetic and phenotypic analyses. *Buxbaum al. Mol. Autism* 2014;5:34. doi:10.1186/2040-2392-5-34.