



Os efeitos da risperidona nos níveis de prolactina numa amostra de crianças e adolescentes com autismo

Maria João Tarroso¹, Joana Almeida², Raquel Lontro², Carla Marques², Teresa S Miguel², Cristina Lobo², Cátia Café², Susana Mouga², Lúgia Lapa², Frederico Duque², Catarina Correia³, Astrid Vicente³, Guiomar Oliveira²

1 - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

2 - Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo, Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar Coimbra

3- Instituto Nacional Saúde Ricardo Jorge

Resumo

Introdução. O autismo é uma patologia complexa do neurodesenvolvimento, sem terapia curativa disponível, consistindo o tratamento de base na planificação educativa e comportamental. 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. Neste contexto, a risperidona tornou-se o antipsicótico mais vezes prescrito. Embora aparentemente segura e eficaz, preocupações relacionadas com o seu efeito nos níveis de prolactina têm emergido, sobretudo durante o crescimento e o processo evolutivo do neurodesenvolvimento.

Objectivos. Teve-se como objectivo, para além da confirmação da efectividade da risperidona, evidenciar a sua repercussão nos níveis de prolactina. Pretendeu-se ainda, averiguar os efeitos da hiperprolactinémia a curto e a longo prazo, na tentativa de abordar uma conduta terapêutica.

População e métodos. Procedeu-se ao estudo prospectivo de um grupo de 34 crianças e adolescentes (idade média 8,75 anos \pm 3,7; 26 do sexo masculino) com o diagnóstico de autismo e problemas de comportamento de significado clínico, com indicação para tratamento com risperidona. A avaliação da resposta comportamental e dos níveis de prolactina foi realizada no tempo 0 (sem terapêutica) e nos tempos 1, 3, 6 e 12 meses após a introdução do fármaco.

Resultados. A risperidona foi efectiva no tratamento dos comportamentos disruptivos, mas associou-se a uma elevação significativa e mantida dos níveis de prolactina. No entanto, relatou-se apenas um caso de galactorreia, não se tendo verificado outros sintomas ou sinais relacionados com a hiperprolactinémia.

Conclusão. Na amostra estudada, a risperidona revelou grande efectividade no controlo dos comportamentos disruptivos. Contudo, a hiperprolactinémia secundária ao tratamento não

deve ser negligenciada. As implicações clínicas de índices permanentemente aumentados de prolactina, designadamente durante o crescimento e o neurodesenvolvimento, continuam pouco claras. Dada a lacuna de evidência nesta área, recomenda-se uma prescrição criteriosa e monitorizada deste fármaco.

Palavras-chave: Autismo, antipsicóticos atípicos, risperidona, hiperprolactinémia

Acta Pediatr Port 2010;41(3):111-6

The effects of risperidone on prolactin levels in a sample of children and adolescents with autism

Abstract

Introduction. Autism is a complex neurodevelopmental disorder with no curative therapies available. Treatment approaches to autism generally focus on educational and behavioral interventions. However, drug therapy may be used to treat specific disruptive behaviors usually associated with autism, which negatively interfere with the success of educational treatments and quality of children and family life. Risperidone became one of the most popular atypical antipsychotics prescribed in autism, and it appears to be well tolerated and effective. However, concerns related to its effect in prolactin levels have emerged, particularly during growth and developmental process.

Objectives: We aimed to analyze the response to treatment, both in terms of effectivity and side effects, particularly in prolactin levels. We also studied the effects of short-term and long-term hyperprolactinemia, in an attempt to suggest a therapeutic conduct.

Methods. Thirty four children with autism (mean age 8,75 years \pm 3,7; 26 male) with clinical indication for risperidone therapy were recruited. Drug effectivity and prolactin levels

Recebido: 08.05.2009

Aceite: 18.03.2010

Correspondência:

Guiomar Oliveira
Hospital Pediátrico de Coimbra
Av Bissaya Barreto
3000-076 Coimbra, Portugal
guiomar@chc.min-saude.pt

assessments were performed at baseline and at defined times after the start of risperidone therapy (1, 3, 6 and 12 months).

Results: Risperidone was effective for treating disruptive behavior. However, it was associated to significant increase in prolactin levels, which were maintained during the 12 months of treatment. Only one child presented clinical symptoms related with hyperprolactinemia, namely galactorrhoea.

Conclusion. In this sample, risperidone appears to be effective and safe for treating disruptive behavior. However, risperidone treatment was associated with significant increase in serum prolactin levels, fact that we cannot neglect. The consequences of maintained hyperprolactinemia, during growth and neurodevelopmental process, remains unknown. Due to the lack of clarity in this area, a careful and vigilante prescription of the drug is recommended.

Key Words: Autism, atypical antipsychotics, risperidone, hyperprolactinaemia.

Acta Pediatr Port 2010;41(3):111-6

Abreviaturas

PEA - Perturbação do espectro do autismo
FDA - Food and Drug Administration
HPC - Hospital Pediátrico de Coimbra
ADI-R - Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS - Autism Diagnostic Observation Schedule
ATEC - Autism Treatment Evaluation Checklist
DP – Desvio padrão
DM – Deficiência mental
SPSS - Statistical Package for Social Sciences
LH - Luteinizing hormone
FSH – Follicle-stimulating hormone
GH - Growth hormone
IGF-I - Insuline-like growth factor I

Introdução

O autismo é uma patologia complexa do neurodesenvolvimento, muito prevalente¹, que se manifesta precocemente na infância. Da tríade semiológica que o caracteriza faz parte o défice na comunicação verbal e não verbal, a dificuldade na interação social e o padrão de interesses e actividades que é restrito e repetitivo. Trata-se de um distúrbio de gravidade clínica variável e por isso denominado de perturbação do espectro do autismo (PEA). Frequentemente, ao quadro primário associa-se défice intelectual, alterações sensoriais e comportamento disruptivo. O autismo não tem medicação específica, pelo que a intervenção terapêutica baseia-se essencialmente na planificação educativa e comportamental. O recurso a fármacos justifica-se nos casos em que alterações do comportamento como a ansiedade, a hiperactividade, a irritabilidade, a agitação psicomotora, os distúrbios do sono e a auto e heteroagressividade dificultam o sucesso educativo e interferem na qualidade de vida das crianças e suas famílias. Neste contexto, os neurolépticos são os fármacos mais vezes prescritos. Uma revisão recente revela que mais de metade das crianças com PEA nos Estados Unidos estão medicadas com psicotrópicos².

A risperidona tem sido o antipsicótico atípico mais aconselhado e o único com eficácia clínica comprovada, sendo considerado um fármaco de primeira linha no tratamento de comportamentos disruptivos associados ao autismo. Foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da irritabilidade nas crianças e adolescentes com autismo. Estudos randomizados duplamente cegos^{3,4,5} reportaram melhoria significativa no tratamento da agressividade, hiperactividade, irritabilidade, estereotipias, isolamento social e falta de interesse. Embora habitualmente bem tolerada e com um risco de efeitos adversos extrapiramidais inferior ao dos neurolépticos tradicionais, inúmeras preocupações relacionadas com o seu uso na população pediátrica têm emergido, entre elas, as implicações clínicas da exposição prolongada a níveis elevados de prolactina, sobretudo durante o crescimento e o processo evolutivo do neurodesenvolvimento⁶. Para além da hiperprolactinemia, os efeitos colaterais mais comumente observados são a sedação, o excessivo ganho ponderal e os sintomas extra piramidais^{7,8}. Contudo, tanto os efeitos benéficos quanto os adversos estão sujeitos a uma variabilidade individual clinicamente bem estabelecida, cuja explicação genética começa agora a ser conhecida⁹.

A prolactina é uma hormona com acção endócrina em diversos tecidos e órgãos, sendo sintetizada pelas células lactotróficas da adenohipófise. O hipotálamo controla os seus níveis séricos através da dopamina, que é o principal *prolactin-inhibiting factor*, e se liga a receptores específicos (D₂) das membranas dos lactotrofos, bloqueando a secreção desta hormona. Embora não se conheça completamente o mecanismo de actuação da risperidona, sabe-se que este medicamento tem um efeito antagonista sobre os receptores D₂ da dopamina e 5-HT_{2A} da serotonina, resultando assim no aumento da secreção de prolactina. De facto, estudos revelam que crianças tratadas com risperidona exibem frequentemente um aumento modesto a marcado dos níveis desta hormona^{6,10}, o que poderá associar-se a uma variedade de complicações. A ginecomastia, a galactorreia, as irregularidades do ciclo menstrual e a disfunção sexual são atribuídas à hiperprolactinemia a curto prazo¹¹. Mais tardiamente, por disfunção do eixo neuroendócrino, o excesso de prolactina poderá conduzir a osteoporose, a doença cardiovascular e a depressão^{11,12,13}. Simultaneamente, estudos alertam que a exposição constante a uma dose elevada desta substância poderá determinar o aparecimento de algumas neoplasias, como o cancro da mama e do endométrio¹¹.

Neste estudo pretende-se avaliar a efectividade da risperidona, assim como o seu efeito nos níveis de prolactina, numa população de crianças e adolescentes com autismo, durante o período longo de um ano. Discute-se ainda a dicotomia vantagem clínica e efeitos adversos nos níveis de prolactina e o reflexo na saúde posterior de uma população pediátrica, na expectativa de se propor cuidados específicos e alternativas terapêuticas.

Material e métodos

Fazem parte deste estudo 34 crianças e adolescentes com autismo submetidas a monoterapia com risperidona durante um ano, seguidas na Unidade de Neurodesenvolvimento e

Autismo, do Hospital Pediátrico Coimbra (HPC). A média de idades foi de 8,75 anos \pm 3,7 (variando de 3 a 18 anos), 26 eram do sexo masculino, com uma relação masculino/feminino de 3,3/1. O diagnóstico de autismo foi realizado seguindo as orientações gerais anteriormente descritas¹. Os pacientes foram incluídos neste estudo tendo em conta os seguintes critérios: a) diagnóstico de autismo (cotação para autismo na versão portuguesa da entrevista *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R)¹⁵ e na escala de observação *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS)¹⁶; b) sem deficiência mental (DM) profunda (quociente de desenvolvimento global > 30 ou nível funcional > 18 meses); c) com alterações comportamentais de significado clínico (classificação de problemas moderados a graves em pelo menos dois dos seguintes itens da *Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC)¹⁷ - problemas de sono, hiperactividade, auto ou heteroagressividade, comportamento destrutivo, medo ou ansiedade, tristeza ou choro, agitação e gritos), resistentes à intervenção educativa e comportamental adequada; d) sem outra medicação há pelo menos 3 meses; e) consentimento informado do representante legal.

A risperidona foi introduzida com aumento gradual da dose diária, num período de duas semanas, de acordo com o efeito clínico desejado e com o peso inicial: < 20 Kg (de 0,25 a 1 mg); entre 20 a 45 kg (de 0,5 a 2,0 mg); > 45 Kg (de 0,5 a 3 mg). Ao longo de um ano de seguimento, dentro dos limites referidos, foram ajustadas as doses, de acordo com a resposta clínica.

A efectividade e a segurança do medicamento foram monitorizadas no tempo 0 (sem terapêutica) e em tempos definidos após o início do tratamento (1, 3, 6 e 12 meses). A efectividade foi avaliada utilizando o questionário ATEC, dirigido aos cuidadores do utente e especificamente delineado para avaliar as intervenções terapêuticas em indivíduos com autismo. A ATEC avalia quatro subescalas do desenvolvimento e comportamento, nomeadamente: discurso/linguagem e comunicação; sociabilidade; consciência cognitiva/sensorial; saúde física e comportamento. O Autism Research Institute desenvolveu a cotação deste instrumento, que permite a avaliação parcelar das quatro subescalas, variando o score total entre 0 e 180. A diminuição deste resultado significa melhoria clínica. A aplicação da escala ATEC foi realizada ao longo do estudo e em todos os casos pelo mesmo observador.

O doseamento sérico da prolactina foi realizado no serviço de Patologia Clínica – Laboratório de Imunoquímica do HPC, pelo método de quimioluminescência, *Immulite 2000*. Não se procedeu ao doseamento selectivo das diferentes formas circulantes de prolactina, uma vez que não é realizado de rotina.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética do Hospital Pediátrico de Coimbra.

Foi utilizado o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, EUA), versão para *Microsoft Windows*[®], recorrendo-se ao teste Shapiro-Wilk para conhecer a distribuição normal das variáveis de interesse (scores totais e das subescalas da ATEC e níveis de prolactina). Para avaliar a significância da variação dos valores da resposta entre os diferentes tempos de avaliação recorreu-se ao teste t de student para amostras emparelhadas ou ao teste Mann-Whitney, para variá-

veis de distribuição normal ou não normal, respectivamente. Para análise da associação linear entre duas variáveis quantitativas recorreu-se ao coeficiente de correlação de Spearman. Considerou-se o nível de significância (α) = 0,05 ($p < 0,05$).

Resultados

Trinta e quatro pacientes completaram um ano de tratamento com risperidona, estando as características desta população resumidas no Quadro I.

Quadro I – Características da amostra do estudo.

	Média \pm DP	Nº (%)
Idade (anos)	8,75 A \pm 3,7	
Sexo		
Masculino		26/34 (76,5%)
Feminino		8/34 (23,5%)
Raça		
Caucasiana		34/34 (100%)
Idade de diagnóstico de autismo (anos)	4,54 A \pm 2,47	
Etiologia		
Casos idiopáticos		30/34 (88%)
Síndrome de X Frágil		2/34 (6%)
Doença mitocondrial provável		1/34 (3%)
EBP/Prematuridade		1/34 (3%)
Nível intelectual		
Normal		15/34 (44%)
DM Ligeira		7/34 (21%)
DM Moderada		12/34 (35%)

A-anos; DP- desvio-padrão; EBP- extremo baixo peso; DM- deficiência mental.

A dose média (mg/dia) de risperidona nos diferentes tempos variou de 1,25 \pm 0,54 no 1º mês até ao máximo de 1,45 \pm 0,67 no 12º mês (Figura 1). A dose máxima diária atingida foi de 3,5 mg e a mínima de 0,25 mg.

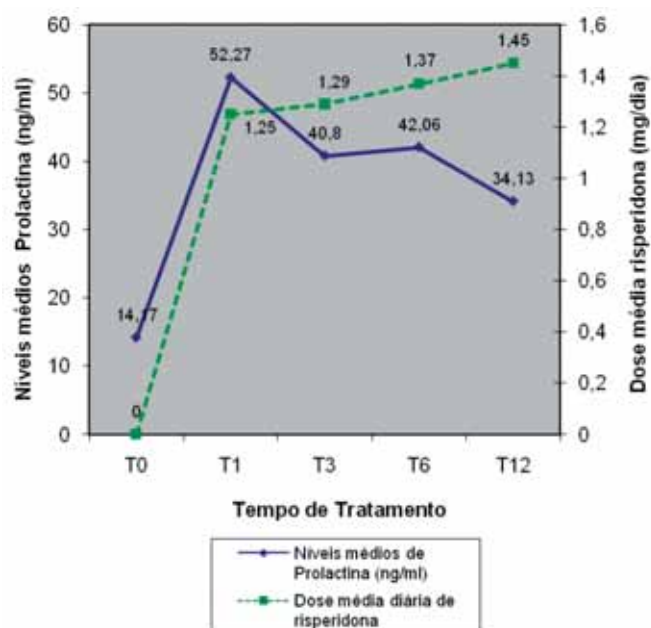


Figura 1 – Dose média diária de risperidona (mg/dia) e valores séricos prolactina (ng/ml) nos diferentes tempos de tratamento (T0 a T12).

Quadro II – Significância da variação das respostas das variáveis (ATEC e níveis de prolactina) durante os diferentes tempos de medicação com risperidona, avaliada com o teste t de student de amostras emparelhadas (de acordo com a distribuição normal).

	T1-T0		T3-T0		T6-T0		T12-T0	
	Teste Estatístico ^a	p	Teste Estatístico	p	Teste Estatístico	p	Teste Estatístico	p
ATEC total	7,287	0,000	9,561	0,000	12,091	0,000	13,949	0,000
ATEC socialização	5,675	0,000	4,606	0,000	8,586	0,000	12,219	0,000
ATEC linguagem	2,656	0,012	4,259	0,000	5,379	0,000	6,100	0,000
ATEC cognição	0,000	1,000	4,379	0,000	4,668	0,000	5,317	0,000
ATEC comportamento	8,708	0,000	9,697	0,000	9,254	0,000	11,689	0,000
Prolactina (ng/ml)	-7,521	0,000	-5,717	0,000	-5,502	0,000	-4,414	0,000

^a Teste t de student para amostras emparelhadas.

A melhoria clínica documentada pela redução significativa do resultado médio do score total da ATEC e das suas subescalas está representada na Quadro II e Figura 2. O score total médio da ATEC reduziu, de um modo progressivo, de 66,27 na fase pré-tratamento até ao mínimo de 30,87 no 12º mês, tendo-se registado uma redução superior a 50%. Esta redução revelou significado estatístico $t(30) = 13,949$ e $p < 0,000$ (Quadro II).

Embora a redução dos scores médios se verifique em todas as subescalas da ATEC, essa melhoria foi mais evidente na área do comportamento. Nesta última, a redução do score médio de T0 (21,61) para o T1 (12,61) foi de 42%, assistindo-se posteriormente a uma redução contínua até T12 (6,07). Assim, verificou-se uma melhoria de 72%, estatisticamente significativa $t(30) = 11,689$ e $p < 0,000$ (Quadro II e Figura 2). Ainda na área do comportamento, verifica-se uma correlação significativa entre os scores da ATEC e a dose de risperidona, visto que a significância obtida foi inferior a 0,05 ($p < 0,000$), sendo que esta correlação tem um sentido negativo ($r < 0$), isto é, ao aumento de risperidona corresponde uma diminuição do comportamento disruptivo (Figura 3).

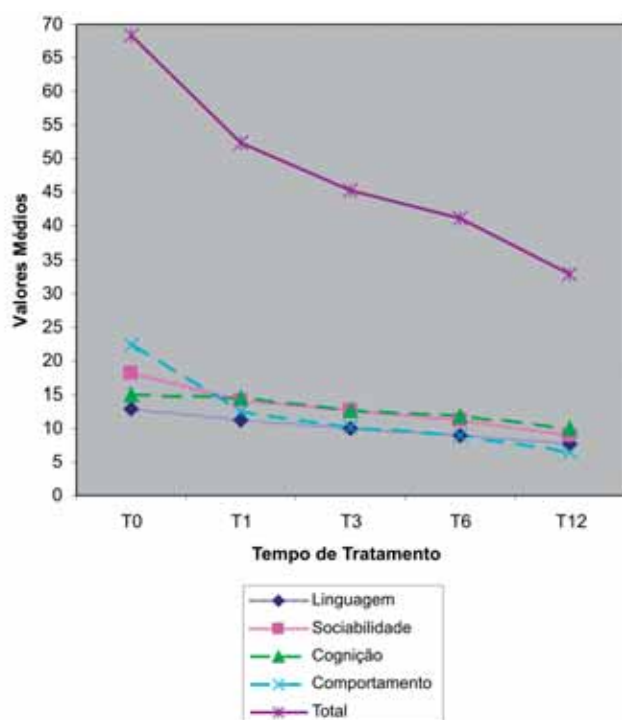


Figura 2 – Evolução das cotações médias do score total e dos vários parâmetros (linguagem, sociabilidade, cognição e comportamento) avaliados pela ATEC nos diferentes tempos de tratamento (T0-T12).

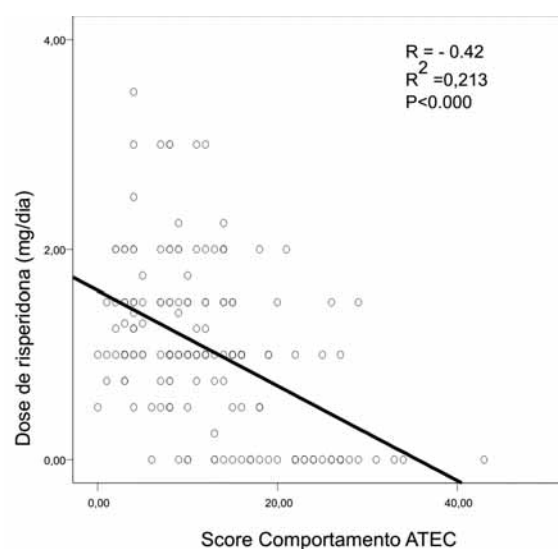


Figura 3 – Correlação da dose da risperidona (mg/dia) com o score do comportamento da ATEC.

Os níveis médios de prolactina no início (T0) e final do tratamento (T12) eram de 14,17 ng/ml \pm 13,16 e 34,13 ng/ml \pm 22,13, respectivamente. Um aumento de 3.7 vezes do nível de base verificou-se logo no 1º mês, tendo-se constatado uma redução progressiva deste incremento ao longo do tempo (Quadro III, Figura 1).

Verificou-se ainda, que quando se comparava a média em T0 com as médias nos restantes tempos do estudo (T1, T3, T6 e T12), a diferença era significativa ($p < 0,05$), sendo que os valores de prolactina eram significativamente inferiores em T0 quando comparados com os dos outros tempos do estudo (Quadros II e III).

Quadro III – Estatísticas descritivas relativamente aos níveis séricos de prolactina (ng/ml) nos diferentes tempos de tratamento.

Níveis de Prolactina (ng/ml) Tempos	\bar{X}	DP	Mínimo	Máximo
T0	14.17	13.16	2.41	55.60
T1	52.27	28.29	7.20	128.00
T3	40.80	26.24	2.00	99.70
T6	42.06	28.08	5.20	113.00
T12	34.13	22.13	3.90	84.10

\bar{X} – média; DP – desvio padrão

Curiosamente, não verificámos correlação significativa entre os níveis de prolactina e a idade quer em T0 ($r_2 = -0,245$; $p = 0,163$) ou T12 ($r_2 = -0,225$; $p = 0,13$), também não detectámos diferença nos seus valores em relação ao sexo em T0 ($z = -0,106$; $p = 0,915$) ou T12 ($z = -1,275$; $p = 0,202$).

De efeitos adversos imediatos apenas uma adolescente apresentou galactorreia, logo no início do tratamento. Com os devidos ajustes de dose, em nenhum caso se verificou sedação excessiva nem sinais extrapiramidais.

Discussão

Os resultados quantitativos obtidos com a monitorização sequencial com a ATEC revelam que a risperidona melhora significativamente alguns sintomas associados ao autismo, sobretudo no domínio do comportamento e que este benefício continua em ascensão durante o período de um ano, correlacionando-se de um modo significativo com a dose administrada. Existe também uma melhoria significativa nas aptidões comunicativas, sociais e cognitivas, embora de menor grandeza. Espera-se que crianças com níveis inferiores de ansiedade, agitação psicomotora, irritabilidade, falta de atenção e agressividade estejam mais predispostas para a aprendizagem. Assim, os dados obtidos corroboram os de pesquisas anteriores, comprovando a efectividade deste antipsicótico no tratamento de comportamentos disruptivos em indivíduos com autismo^{7,18}. A constatação qualitativa e quantitativa de que a risperidona condiciona uma resposta rápida e uma melhoria continuada do comportamento disruptivo, desencoraja a sua suspensão.

A variação dos níveis de prolactina ao longo dos tempos de estudo, permitiu constatar que toda a amostra sofreu uma elevação significativa e mantida dos mesmos, tendo o pico máximo ocorrido um mês após a introdução do fármaco, momento a partir do qual se verificou uma redução progressiva desta hormona. Ainda assim, após um ano de tratamento, os níveis de prolactina continuavam muito aumentados, cerca do triplo dos valores basais. Curiosamente, esta elevação não teve correlação com os níveis pré-tratamento, nem com o sexo ou a idade dos indivíduos. O facto de os valores séricos desta hormona reduzirem após um mês de tratamento poderá relacionar-se com fenómenos fisiológicos como a saturação e sob regulação (*down-regulation*) dos receptores específicos da risperidona ou do seu metabolito a 9 – hidroxirisperidona.

Nesta amostra observou-se apenas um caso de galactorreia (3%), efeito de carácter benigno, comumente associado à hiperprolactinémia. Em indivíduos sujeitos a níveis de prolactina muito acima dos basais, durante um longo período de tempo, seria de esperar uma ocorrência maior de efeitos adversos. Está descrito que os níveis séricos de prolactina nem sempre se correlacionam com os achados clínicos¹⁹. A explicação para essa discrepância poderá residir no facto de o aumento isolado da prolactina não ser suficiente para causar efeitos colaterais, de a sensibilidade dos receptores variar consoante o subtipo de prolactina ou ser modulada por outros factores neurobiológicos¹⁹ ou ainda depender de respostas genéticas individuais⁹. Existem diferentes formas circulantes de prolactina, sendo as principais a prolactina monomérica, a dimérica e a de alto peso molecular. As duas últimas foram descritas como

tendo uma actividade biológica reduzida ou mesmo nula, como resultado da sua fraca afinidade para os seus receptores específicos^{19,20}. Nesse sentido, tem sido sugerido que a ausência de efeitos adversos associados a níveis aumentados de prolactina possa relacionar-se com a predominância das variantes dimérica e de alto peso molecular. Futuramente, o doseamento selectivo das diferentes formas circulantes de prolactina poderá ter interesse, com o objectivo de identificar os pacientes sob risco acrescido de efeitos relacionados com esta hormona.

Os efeitos colaterais da hiperprolactinémia a curto prazo parecem discretos e são bem conhecidos. No entanto, a sua elevação sistemática e por períodos prolongados, terá certamente implicações clínicas no crescimento e neurodesenvolvimento da população pediátrica, que ainda estão pouco clarificados. Estas implicações podem decorrer não só do efeito directo da prolactina nos órgãos e tecidos, como também do hipogonadismo resultante da hiposecreção de *Luteinizing hormone* (LH) e de *Follicle-stimulating hormone* (FSH). Nesse sentido, podem surgir alterações como amenorreia ou oligomenorreia, ginecomastia, galactorreia, diminuição da libido, disfunção erétil e infertilidade^{11,14}. Acredita-se ainda, que este distúrbio hormonal possa comprometer o crescimento pubertário, particularmente ao nível dos ossos longos e das vértebras, na medida em que estas hormonas têm um papel fundamental na estimulação da secreção de *Growth hormone* (GH) e *Insuline-like growth factor* (IGF-I). A longo prazo, a supressão mantida da secreção de estrogénio poderá inibir o processo de mineralização óssea, conduzindo a osteopenia, a osteoporose e a risco aumentado de fracturas^{11,13}. Simultaneamente, o défice de estrogénio tem sido relacionado com a disfunção endotelial, geralmente implicada na patogenia da aterosclerose, da hipertensão arterial e da diabetes mellitus, associando-se desta forma a um maior risco de doença cardiovascular²¹. Por outro lado, a disfunção do eixo neuroendócrino, designadamente o hipogonadismo e as alterações na secreção de GH e IGF-1, têm sido relacionadas com a depressão e a perturbação do humor. Destaca-se ainda que o excesso de prolactina poderá ter um papel preponderante no aparecimento de algumas neoplasias, como o cancro da mama e do endométrio¹¹. Estudos epidemiológicos têm revelado que a incidência do cancro da mama em mulheres submetidas a tratamento com antipsicóticos atípicos é superior à da população geral, pelo que se especula que esta medicação possa conferir de facto um risco acrescido deste tipo de neoplasia^{14,22}.

O exercício da clínica é uma actividade dinâmica e exigente, que coloca constantemente o médico na difícil posição de avaliar o binómio risco/benefício, a fim de oferecer ao seu paciente um tratamento individualizado, eficaz e seguro. Actualmente, a risperidona continua a ser o único fármaco aprovado para o tratamento de comportamentos disruptivos em crianças com autismo. Contudo, os seus potenciais efeitos colaterais a curto e a longo prazo não podem ser descuidados.

Neste contexto, assumindo a necessidade do paciente manter a terapêutica por períodos longos, a substituição da risperidona por outro neuroléptico atípico, com uma afinidade inferior para os receptores D₂ da dopamina, poderá ser uma alternativa válida. A clozapina e a quetiapina não condicionam subida dos níveis de prolactina²³, no entanto a primeira associa-se a risco de agranulocitose e a segunda a uma eficácia

inferior relativamente à risperidona. A olanzapina, em doses elevadas, também se associa a hiperprolactinémia e a ganho ponderal²³. O ziprasidone ainda não reuniu consenso quanto à sua eficácia no autismo^{24,25}. O aripiprazol apresenta características singulares, em virtude da sua actividade agonista parcial nos receptores D₂ da dopamina e 5HTA_{1A} da serotonina, não se associando a aumentos significativos da prolactina¹¹. Paralelamente, têm sido descritas melhorias significativas nos sintomas comportamentais mal adaptativos, bem como efeitos colaterais ténues e bem tolerados em indivíduos com autismo²³. No entanto, a escassa experiência com este medicamento fragiliza o conhecimento relativo à sua segurança, pelo que se devem aguardar mais estudos.

Uma outra linha de raciocínio possível seria a associação de um agonista dopaminérgico, como a bromocriptina ou a carbegolina, à terapêutica com risperidona. Estes fármacos ligam-se a receptores dopaminérgicos existentes na superfície dos lactotrofos, inibindo a síntese e a libertação da prolactina. No entanto, existe risco desta medicação exacerbar a psicopatologia de base, o que aliado à diminuta eficácia na normalização dos valores séricos da hormona, torna o seu uso limitado e pouco tentador, sobretudo numa população pediátrica¹⁴.

Concluindo, a risperidona tem sido amplamente utilizada no tratamento de comportamentos disruptivos em crianças e adolescentes com autismo, sendo geralmente eficaz e aparentemente bem tolerada. No entanto, em tratamento prolongado, a manutenção de níveis elevados de prolactina levanta a preocupação das suas implicações clínicas a longo prazo, no crescimento, neurodesenvolvimento e oncogenese, especialmente numa população pediátrica. A prescrição de um agonista dopaminérgico com eficácia duvidosa nos níveis de prolactina e efeitos secundários conhecidos não é de considerar. Futuramente, é legítimo ponderar a substituição da risperidona por outro neuroléptico atípico, com igual eficácia, mas menos efeitos adversos. Esperam-se, contudo, novas pesquisas neste sentido e que o avanço da farmacogenética venha possibilitar uma prescrição neuroléptica adaptada ao metabolismo e variabilidade genética individual⁹.

Agradecimentos

Agradece-se a todos os pacientes com autismo e às suas famílias pela sua colaboração neste estudo. Este estudo foi parcialmente financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) com o projecto POCTI/FCB/44706/2002.

Referências

- Oliveira G, Ataíde A, Marques C., Miguel TS, Coutinho AM, Motavieira L, et al. Epidemiology of autism spectrum disorders in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:726-33.
- Mandel D, Morales K, Marcus S, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2008; 121: 441-8.
- McCracken J, 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: 314-21.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: long-term benefits and blind-ended discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1361-9.
- Shea S, A. Turgay, Carrol A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F. . Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004; 114: e634-41.
- Anderson G, Scahill L, McCracken J, 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: 545-50.
- West L, Waldrop J. Risperidone use in the treatment of behavioral symptoms in children with autism. *Pediatr Nurs* 2006; 32: 545-9.
- Jesner O, Aref-Adib M, Coren E, et al. . Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD005040.
- Correia C, Almeida J, Santos P, Sequeira AF, Marques CE, Miguel TS et al. Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: correlation of drug efficacy and occurrence of side effects with eight candidate genes. *Pharmacogenomics J*. 2009 Dec 8. [Epub ahead of print]
- Scott L, Dhillon S. Risperidone: a review of its use in the treatment of irritability associated with autistic disorder in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2007; 5: 343-54.
- Goodnick P, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin. Pharmacother* 2002; 3: 1381-91.
- Misra M, Papakostas G, Klíbamski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2002; 65: 1607-18.
- Veras A, Nardi A. Female sexual hormones and mood disorders. *J Bras Psiquiatr* 2005; 54: 57-68.
- Haddad P, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Drugs* 2004; 64: 2291-314.
- Lord C., Rutter M., Le Couter A., et al. (1994). 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: 659–85.
- Lord C, Rutter M, DiLavore P, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Devl Disord* 1989; 19:185-212.
- Rimland B, Edelson S. Autism treatment evaluation checklist (ATEC). Autism Research Institute, San Diego, CA. 1999
- Chavez B, Chavez-Brown M, Rey A. Role of risperidona in children with autism spectrum disorder. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 909-16.
- Findling R, Kusumakar V, Daneman D, Moshang T, De Smedt G, Binder C. Prolactin levels during long-term risperidone treatment in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1362-9.
- Gibney J, Smith T, McKenna T. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 633-43.
- Maturana, Irigoyen M, Spritzer P. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62: 77-86.
- Ali J, KhemKa M. Hyperprolactinemia: Monitoring children on long-term risperidone. *Curr Psychiat* 2008; 11: 64-72.
- Posey D, Stigler K, Erickson C, McDougle CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest* 2008; 118: 6-14.
- McDougle C, Kem D, Posey D. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 921–7.
- Cohen S., Fitzgerald B., Khan S., Khan A. The effect of a switch to ziprasidone in an adult population with autistic disorder: chart review of naturalistic, open-label treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 110–3.