

Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros

Autistic disorder: current psychopharmacological treatments and areas of interest for future developments

Roumen Nikolov,¹ Jacob Jonker,² Lawrence Scahill³

Resumo

O transtorno autista e o grupo de condições relacionadas definidas como transtornos invasivos do desenvolvimento são transtornos de neurodesenvolvimento crônicos que começam na infância precoce e afetam um número significativo de crianças e suas famílias. Ainda que as causas e muito da fisiopatologia do transtorno sejam desconhecidas, em anos recentes, vários tratamentos medicamentosos disponíveis têm sido identificados como contendo a promessa de aliviar alguns dos comportamentos mal-adaptativos mais comprometedores associados aos transtornos invasivos do desenvolvimento. No entanto, esses tratamentos não enfocam os sintomas nucleares da enfermidade e, geralmente, seus efeitos colaterais excedem os benefícios. Portanto, há uma necessidade substancial de novas medicações que sejam mais seguras e mais eficazes em tratar os sintomas comportamentais do autismo. O objetivo desta revisão é o de destacar as farmacoterapias correntes disponíveis e aquelas emergentes e que tenham potencial de melhorar as opções de tratamento de pacientes com transtornos invasivos do desenvolvimento.

Descritores: Transtorno autístico; Agentes antipsicóticos; Anticonvulsivantes; Agentes antidepressivos; Gerenciamento; Manejo clínico

Abstract

Autistic disorder and the group of related conditions defined as pervasive developmental disorders are chronic neurodevelopmental disorders starting in early childhood and affecting a significant number of children and families. Although the causes and much of the pathophysiology of the disorder remain unknown, in recent years a number of available medication treatments have been identified as holding promise in alleviating some of the most disabling maladaptive behaviors, associated with pervasive developmental disorders. However these treatments do not address the core symptoms of the disease and oftentimes their side effects outweigh their benefits. Therefore there is substantial need for new medications that are safer and more effective in addressing the behavior symptoms of autism. The aim of this review is to highlight the available current pharmacotherapies and those emerging treatments with potential to enhance the treatment options of patients with pervasive developmental disorders.

Keywords: Autistic disorder; Antipsychotic agents; Anticonvulsants; Antidepressant agents; Disease management

¹ Child Study Center, Yale University School of Medicine

² University of Groningen, Netherlands

³ Yale University School of Nursing, Child Study Center, Yale University School of Medicine

Child Study Center, Yale University School of Medicine

Correspondência

Yale Child Study Center
230 South Frontage Road
PO. Box 207900
New Haven, CT 06520-7900

Financiamento: Inexistente

Conflito de interesses: Lawrence Scahill é consultor de Janssen, Pfizer, Bristol Myers Squibb

Introdução

O autismo é um transtorno neuropsiquiátrico que se desenvolve na infância precoce. É parte de um grupo de condições definidas como transtornos invasivos do desenvolvimento (TIDs), geralmente referidas também como transtornos do “espectro do autismo”. Uma característica comum dos TIDs é um comprometimento global nas várias áreas do funcionamento, a saber: a interação social, a comunicação e a presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos. Esses déficits se desenvolvem com relação à idade mental do indivíduo e, geralmente, tornam-se evidentes no terceiro ano de vida. Eles normalmente estão acompanhados por algum grau de retardo mental. Há vários tipos de TID definidos pelo DSM-IV da *American Psychiatric Association*.¹ Eles incluem transtorno autista, transtorno de Rett, transtorno desintegrativo da infância, transtorno de Asperger e TID – Sem Outra Especificação (TID-SOE). Na CID-10,² eles recebem títulos similares, ainda que não idênticos. O CID-10 inclui também outras duas categorias, Autismo Atípico e Transtorno Hiperativo Associado com Retardo Mental e Movimentos Estereotipados.

O transtorno autista, por definição, começa antes da idade de três anos.¹ O diagnóstico requer a presença de distúrbio em três domínios: 1) interação social; 2) comunicação; 3) interesses restritos e padrões estereotipados do comportamento. Os déficits sociais se manifestam como falta de interesse espontâneo em partilhar alegria, incapacidade de utilizar meios não-verbais de comunicação (linguagem corporal, gestos, expressão facial, contato visual) para regular as interações sociais e a incapacidade de desenvolver relacionamentos com os pares apropriados à idade e ao nível de desenvolvimento. O distúrbio de comunicação é evidenciado pela falta de linguagem verbal ou por linguagem atrasada ou desviada. Pode ocorrer uso estereotipado, repetitivo ou idiossincrático da linguagem, sem intenção comunicativa. Se existe capacidade de linguagem adequada, há falta de interesse em iniciar ou manter uma conversação. O brincar está comprometido. Brincadeiras imaginativas espontâneas e brincadeiras sociais imitativas apropriadas para o nível de desenvolvimento estão ausentes ou substancialmente retardadas. Interesses e atividades restritos envolvem, geralmente, uma preocupação geral com um ou vários tópicos, que podem ser anormais no foco, intensidade ou ambos (e.g. horários de trens, números primos, detergentes de roupas, etc). Uma adesão incapacitante a rotinas não-funcionais também é comum. Movimentos estereotipados e maneirismos, tais como agitar as mãos, balançar o corpo ou encarar as pessoas, estão presentes.

O autismo e os TIDs relacionados são uma das causas principais de incapacitação do desenvolvimento. Mais de 300.000 indivíduos nos EUA foram diagnosticados com transtornos do espectro do autismo.³ A condição possui graves consequências socioeconômicas, pois começa na infância, é crônica e a incapacitação pode ser substancial. Os custos para a sociedade são significativos em termos de programas de educação especial, serviços de apoio, instituições residenciais e perda de produtividade para os indivíduos afetados, e também para os familiares. A sobrecarga financeira e, mais importante que isso, emocional, sobre os pais e famílias de crianças afetadas pode também ser substancial. Não existem tratamentos definitivos estabelecidos, mas há uma plethora de tratamentos com apoio limitado e no máximo empírico ou “tratamentos alternativos” sem qualquer evidência científica. A natureza incapacitante do transtorno e a falta de tratamentos suficientemente efetivos continuam a despertar vivo interesse públi-

co, algumas vezes impulsionando novos tratamentos não comprovados para usufruírem de fama e publicidade instantâneas. Infelizmente, o entusiasmo inicial geralmente leva ao desapontamento de muitos pacientes esperançosos e dedicados.

Geralmente, os tratamentos de primeira linha para crianças com autismo incluem tratamentos psicossociais e intervenções educacionais, com o objetivo de maximizar a aquisição da linguagem, melhorar as habilidades sociais e comunicativas e acabar com os comportamentos mal-adaptativos. Não existem, atualmente, tratamentos medicamentosos-padrão disponíveis, que tratem os sintomas nucleares do autismo. Atualmente, não existem tratamentos medicamentosos aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*, dos EUA) para o autismo. Apesar do limitado suporte empírico, o tratamento psicofarmacológico de crianças e adultos com autismo parece ser comum na prática clínica. Quando utilizadas, as intervenções farmacológicas geralmente têm como alvo sintomas específicos que acompanham os sintomas nucleares e que incapacitam gravemente o funcionamento do indivíduo, comumente não permitindo que ocorram intervenções educacionais e comportamentais de “primeira linha” (e.g. agressão, comportamento autodestrutivo, rituais compulsivos, baixa tolerância à frustração com acessos explosivos, hiperatividade, etc.). Os agentes freqüentemente utilizados na prática clínica pertencem a grupos de medicação diversos, não sendo específicos para os sintomas-alvo e afetam um amplo espectro de funções neurológicas e cerebrais, não necessariamente afetadas pelo autismo. Ainda que os medicamentos possam melhorar a qualidade de vida de alguns pacientes, seus benefícios podem ser restritos em seu escopo. Além disso, os dados disponíveis tornam difícil prever quais pacientes responderão positivamente a qual medicamento. Finalmente, benefícios de longo prazo de qualquer dos agentes utilizados em autismo são em grande parte desconhecidos e uma significativa parte dos pacientes os descontinua quando percebem a perda de eficácia do uso dos medicamentos ou os efeitos colaterais. Estão em andamento estudos para determinar a utilidade do uso por tempo mais longo de alguns dos agentes mais populares.

A pesquisa atual na área de tratamentos psicofarmacológicos para o autismo utiliza tratamentos para condições psiquiátricas em sintomas que poderiam ser relevantes para o autismo. Os psicotrópicos mais recentes, particularmente os antipsicóticos atípicos e os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), possuem perfis mais benignos de efeitos colaterais do que seus correspondentes mais antigos. No entanto, há urgente necessidade de desenvolvimento de novos agentes, específicos para o autismo, e que possivelmente ataquem os sintomas nucleares da enfermidade. A esperança é que os avanços no conhecimento dos substratos biológicos do autismo levem ao desenvolvimento desses novos compostos.

Tratamentos existentes

Esta seção fornecerá uma visão geral sobre as grandes categorias de fármacos comumente utilizados no tratamento de crianças e adultos com autismo e condições relacionadas.

Os antipsicóticos atípicos (AAPs) são um grupo de fármacos originalmente desenvolvidos para tratar psicose. O grupo inclui compostos que foram introduzidos no mercado nos dez últimos anos como alternativas mais seguras e mais bem toleradas do que os antipsicóticos “típicos” existentes. Os medicamentos nesse grupo incluem a clozapina, a risperidona, a olanzapina, a quetiapina, a ziprazidona e o aripiprazol. Esses compostos são amplamente utilizados no autismo e outros TIDs

para tratar graves comportamentos mal-adaptativos e substituíram em grande parte os antipsicóticos tradicionais (típicos), como o haloperidol e a clorpromazina. Os sintomas-alvo para farmacoterapia com AAP geralmente incluem agressão, automutilação, destruição de propriedade ou crise de ira. O ímpeto para estudar esses agentes em TIDs derivou principalmente das pesquisas com haloperidol, realizadas pelo grupo de Magda Campbell, em Nova York.⁴ Os AAPs, no entanto, oferecem vantagens particulares em relação aos antipsicóticos típicos representados pelo haloperidol. Os AAPs têm menor risco de induzir efeitos colaterais neurológicos de curto prazo, como Parkinsonismo, e talvez discinesia tardia (DT) no longo prazo. Além disso, já que tem sido relatado que os compostos mais recentes melhoram os sintomas “negativos” da esquizofrenia (abulia, afeto embotado), há interesse na noção de que isso pode ser relevante para o retraimento social e a falta de interação espontânea no autismo. O fato de que os AAPs sejam também eficazes para o tratamento de tiques⁵ com magnitude similar de efeito comparado a um antipsicótico típico de alta potência também sugere que os AAPs podem ser benéficos no tratamento das estereotipias associadas aos TIDs.

A ocorrência reduzida de discinesias e a suposta melhora nos sintomas negativos da esquizofrenia pode ser relacionada à ação dual da 5-hidroxitriptamina (5-HT) para bloquear o receptor de dopamina (DA).⁶ Alternativamente, tem sido sugerido que os AAPs não se vinculam tão fortemente aos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos, permitindo que eles sejam deslocados pela dopamina endógena no estriado.⁷ Até hoje, a clozapina, a risperidona, a olanzapina, a quetiapina, a ziprazidona e o aripiprazol têm sido examinados no tratamento do autismo e de outros TIDs, embora com níveis variados de suporte empírico. Dados recentes sugerem que a risperidona está emergindo como o tratamento padrão para agressão, acessos de ira e automutilação em crianças, adolescentes e adultos com TIDs.

1. Clozapina

A clozapina foi o primeiro antipsicótico atípico a ser introduzido nos EUA. A capacidade da droga de bloquear os receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ e DA D₁-D₄ tem sido proposta como seu mecanismo de ação. Dois relatos descreveram o uso da clozapina no autismo em quatro indivíduos. No primeiro estudo, três crianças que apresentaram marcada hiperatividade, inquietação ou agressão foram tratadas por até 8 meses, com doses de 200 a 450 mg/dia. Duas das três crianças apresentaram melhora contínua, ainda que a terceira tenha tido um retorno dos sintomas aos níveis da linha de base após uma resposta inicial. Chen et al. relataram o caso de um menino de 17 anos com autismo e grave retardamento

mental que apresentou uma significativa redução nos sinais de “tensão expressa”, hiperatividade e movimentos repetitivos em resposta à clozapina, 275 mg/dia, durante uma hospitalização de 15 dias.⁸ Esses estudos de caso forneceram suporte limitado para o uso de clozapina.

O baixo uso da clozapina no autismo provavelmente reflete preocupações sobre o risco de discrasia sanguínea e convulsões que estão associadas à droga. Além disso, coletas frequentes de sangue (semanais) são necessárias para monitorar a agranulocitose, que pode ser desafiadora em crianças com autismo.

2. Risperidona

A risperidona possui altas afinidades com os receptores DA D₂-D₄, 5HT_{2A}, 5-HT_{2C}.⁹ Múltiplos estudos abertos e séries de casos, da mesma forma que ensaios clínicos duplo-cegos controlados por placebo em crianças, adolescentes e adultos, descreveram os efeitos benéficos da risperidona em indivíduos com autismo e outros TIDs. O *Research Units in Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network* completou, recentemente, um ensaio clínico multicêntrico que avaliou a eficácia de curto e de longo prazo da risperidona em crianças e adolescentes com autismo acompanhado de graves acessos de ira, agressão e/ou comportamento automutilatório.¹⁰ A primeira fase do estudo foi um ensaio clínico randômico duplo-cego de oito semanas com risperidona versus placebo. A segunda fase foi uma extensão aberta de quatro meses para todos os indivíduos que tiveram uma resposta positiva. Os benefícios da risperidona foram marcadamente estáveis, sem a necessidade de aumento da dose. Em uma terceira fase, os indivíduos foram randomicamente sorteados para medicação ativa contínua ou a um descontinuação gradativo para placebo por um período de três semanas. A terceira fase finalizou após ficar claro por meio de análise interina, que o índice de recaída era significativamente maior no grupo placebo. As medidas de desfecho principais foram a subescala de Irritabilidade da *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) (Tabela 1) e o item Melhoria da escala de Impressão Clínica Global (CGI-I) (Figura 1).

A grande magnitude do efeito do tratamento encontrada (43% de diferença entre risperidona e placebo na alteração média da medida principal de desfecho) contrasta com os efeitos do tratamento com haloperidol (diferenças de 15-20% em estudos similares).⁴ Além disso, os efeitos colaterais associados à risperidona foram menores do que os obtidos com haloperidol em estudos prévios. Ainda que tenha havido uma melhora significativa na hiperatividade e nas estereotipias, houve pouca evidência de benefícios nas características nucleares do autismo no curto prazo. Análises secundárias dos efeitos de longo prazo na função adaptativa estão em andamento.

Tabela 1 – Escores na linha de base e no ponto final da Aberrant Behavior Checklist por grupo de tratamento¹

Subescala ABC	Risperidona		Placebo		F ²	p ³	Tamanho ⁴
	Média	Média	Média	Média			
	na linha de base (DP)	no ponto final (DP)	na linha de base (DP)	No ponto final (DP)			
Irritabilidade	26,2 (7,9)	11,3 (7,4)	25,5 (6,6)	21,9 (9,5)	27,57	< 0,0001	1,2
Retraimento social	16,4 (8,2)	8,9 (6,4)	16,1 (8,7)	12,0 (8,3)	4,89	< 0,03	0,4
Estereotipia	10,6 (4,9)	5,8 (4,6)	9,0 (4,4)	7,3 (4,8)	11,32	< 0,0001	0,8
Hiperatividade	31,8 (9,6)	17,0 (9,7)	32,3 (8,5)	27,6 (10,6)	25,56	< 0,0001	1,0
Fala inapropriada	4,8 (4,1)	3,0 (3,1)	6,5 (3,6)	5,9 (3,8)	6,68	< 0,03	0,3

¹ RUPP Autism Network, 2002. Utilizado com autorização.

² Graus de liberdade = 1,262.

³ Derivado de análise de regressão randômica utilizando dados da linha de base, semanas 2, 4, 6 e 8.

⁴ Calculado somente com os escores da linha de base e ponto final: diferença no ativo menos a diferença no placebo, dividida pelo desvio padrão global.

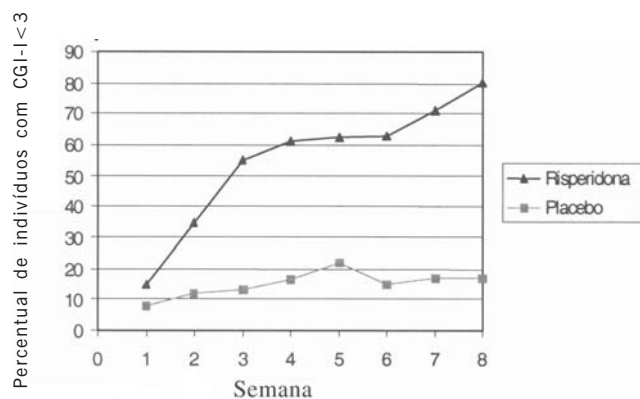


Figura 1 – Grande melhora ou muito grande melhora na CGI-I

3. Olanzapina

A olanzapina possui uma alta afinidade pelos receptores DA D1, D2 e D4, e pelos receptores 5-HT2A, 5-HT2C e 5-HT3.¹¹ Não foi estudada de forma randômica controlada por placebo em crianças ou adultos com TID. Vários estudos de caso relataram resultados positivos;¹²⁻¹³ um ensaio clínico aberto¹⁴ e um ensaio clínico randomizado com desenho de grupo paralelo com haloperidol¹⁵ relataram resultados positivos em geral, ainda que tenha ocorrido significativo ganho de peso. Relatos recentes de diabetes induzida por fármacos em adultos tratados com olanzapina¹⁶ podem tornar os clínicos reticentes a continuar utilizando-a no autismo.

4. Quetiapina

A quetiapina possui uma afinidade relativamente baixa a moderada pelos receptores D1 e D2, afinidade moderada por receptores 5HT2A e maior afinidade por receptores alfa1-adrenérgicos, H1-histaminicos.¹⁷ Um ensaio aberto com pequeno número de indivíduos concluiu que a quetiapina foi pouco tolerada e ineficaz em sua amostra.¹⁸

5. Ziprazidona

A ziprazidona é um potente antagonista dos receptores 5-HT2A e D2, ainda que tenha uma afinidade relativamente maior pelos receptores 5-HT2A. Ao contrário da quetiapina, possui baixa afinidade por receptores adrenérgicos e histaminérgicos.¹⁹ Um estudo clínico aberto e um estudo retrospectivo de revisão de prontuários clínicos apresentaram resultados promissores quanto a utilidade em TID.²⁰⁻²¹ Estudos duplo-cegos controlados com placebo são necessários para substanciar esses achados.

6. Aripiprazol

O aripiprazol é o mais recente acréscimo na lista de AAPs disponíveis. É classificado como um agonista parcial da dopamina devido a um novo mecanismo de ação.²² Possui a capacidade de ligar-se com os receptores pré-sinápticos (D2 e D3) e com a serotonina 5HT1A, atuando como um agonista parcial e como um antagonista ao 5HT2A. Também se liga aos receptores alfa1A, muscarínicos e histaminérgicos com mínimo antagonismo. Estudos em adultos com esquizofrenia demonstraram que ele é um antipsicótico eficaz, com baixo risco de efeitos colaterais, sem causar ganho de peso.²³ Um ensaio clínico aberto com cinco pacientes de 5 a 18 anos de idade diagnosticados com TID relatou melhora no comportamento mal-adaptativo associado a TID nos cinco indivíduos.²⁴

Os sujeitos receberam aripiprazol por no mínimo oito semanas e a resposta foi de “grande melhora” ou “muito grande melhora”, determinada por uma avaliação da escala Melhoria da Escala de Impressão Clínica Global (CGI-I).

Mais estudos-piloto com aripiprazol estão em andamento em vários locais.

Inibidores da recaptação da serotonina (IRSs)

Os inibidores da recaptação da serotonina (IRSs), tais como a clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram, são um grupo de compostos não relacionados quimicamente que inibem fortemente a recaptação da serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) no sítio do transportador pré-sináptico. A clomipramina é um antidepressivo tricíclico (ATC) que inibe a recaptação da norepinefrina e da serotonina. Os outros compostos são mais seletivos quanto à recaptação da serotonina e são coletivamente denominados inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS). Ainda que sejam utilizados comumente na prática clínica, os IRSs não têm sido sistematicamente estudados nos TIDs.

ISRSs em TID

1. Clomipramina

Dois estudos com desenho cruzado (com desipramina) forneceram algumas evidências de que a clomipramina pode ser superior à desipramina na redução dos comportamentos repetitivos e estereotípias.²⁵ Um indivíduo tratado com clomipramina teve uma convulsão; outros efeitos colaterais da clomipramina incluíram intervalo QT prolongado (alteração de ECG) em um indivíduo e taquicardia em outro. Estudos abertos com clomipramina, incluindo crianças e adultos, relataram efeitos benéficos em populações mistas de pacientes de TID.²⁶⁻²⁸ Um estudo mostrou resposta pobre em geral à clomipramina.²⁹ Os efeitos colaterais que incluíram retenção urinária, tontura, comportamento agressivo e labilidade de humor foram comuns. Preocupações sobre um menor limiar convulsivo nesta população predisposta a convulsões, a necessidade de monitoramento eletrocardiográfico e no nível sanguíneo, e a evidência inconsistente de benefícios fizeram com que muitos clínicos relutassem em utilizar a clomipramina em crianças com TID.

2. Fluoxetina

Um ensaio clínico cruzado, controlado com placebo, examinou os efeitos de fluoxetina líquida nos comportamentos repetitivos em 45 crianças e adolescentes diagnosticados com TIDs.³⁰ As medidas de desfecho incluíram medidas de comportamento repetitivo e melhora global. A fluoxetina líquida em pequenas doses foi mais efetiva do que placebo para tratar comportamentos repetitivos com tamanhos de efeito na faixa de moderados a grandes. O efeito da fluoxetina não se diferenciou significativamente do placebo na medida de melhora global. A fluoxetina líquida não diferiu significativamente do placebo na frequência de efeitos colaterais emergentes com o tratamento. Um estudo aberto também apresentou indicações de um benefício potencial da fluoxetina no tratamento dos comportamentos repetitivos no autismo.³¹ Ressalte-se que os respondedores tenderam a situar-se no grupo etário mais jovem (menos de 15 anos). O estudo observou uma alta frequência de ativação caracterizada por hiperatividade, insônia e irritabilidade.

3. Fluvoxamina

A Fluvoxamina foi útil no comportamento compulsivo e agressão bem como no maior comportamento pró-social nos

adultos com autismo que participaram de um estudo duplo-cego controlado com placebo.³² Um estudo similar em crianças, no entanto, mostrou resultados negativos com efeitos colaterais de ativação de comportamento (hiperatividade, desinibição, insônia e agressão) em 12 entre 16 sujeitos.* Outro estudo aberto com crianças com TID e ansiedade ou TOC, em que foram utilizadas doses diárias menores, não mostrou benefícios estatisticamente significativos para o grupo de estudo como um todo, mas 8 dos 14 indivíduos apresentaram uma “resposta positiva”.³³ Ativação levando ao descontinuação ocorreu somente em três indivíduos, sugerindo que a ativação é relacionada à dose.

4. Sertralina

Não foram publicados estudos controlados com sertralina em indivíduos com autismo. Vários estudos abertos demonstraram benefícios quanto a agressão, comportamento repetitivo e automutilatório em adultos com TID.³⁴⁻³⁵ Em um estudo de série de casos,³⁶ oito entre nove crianças com autismo tiveram com a sertralina melhora significativa na ansiedade, irritabilidade e capacidade de gerenciar transições. Dois exibiram agitação quando a dose foi elevada para 75 mg/dia.

5. Paroxetina

Não foram publicados estudos controlados com paroxetina no tratamento de indivíduos com autismo. Dois relatos de casos únicos descreveram menor comportamento auto-agressivo em um caso, e redução na irritabilidade, malcriações e preocupações em outro.³⁷⁻³⁸ Um estudo aberto de adultos com retardo mental, alguns deles com TID, descreveu a eficácia da paroxetina no tratamento da agressão em um mês, mas não no acompanhamento de quatro meses.³⁹

6. Citalopram e escitalopram

Uma revisão retrospectiva de prontuários médicos de 15 crianças e adolescentes diagnosticados com TIDs avaliou a eficácia e a tolerabilidade do tratamento com citalopram.⁴⁰ Os sintomas de ansiedade e humor, bem como os sintomas de TID, tiveram uma melhora significativa em uma medida de melhora global avaliada pelos clínicos. Cinco dos pacientes (33%) relataram “efeitos colaterais leves”. Não foram ainda

publicados nos EUA estudos sobre o uso de escitalopram no tratamento de TIDs. Está em andamento nos EUA um estudo multicêntrico com financiamento federal de citalopram em crianças com TID com alvo no comportamento repetitivo.

7. Mirtazapina

A mirtazapina é um antidepressivo atípico que possui atividade serotoninérgica e adrenérgica. Um ensaio clínico aberto que tratou 26 crianças com autismo relatou modesta eficácia nos sintomas que incluíram agressão, autodestrutividade, irritabilidade, hiperatividade, ansiedade, depressão e insônia. Os efeitos adversos foram mínimos e incluíram maior apetite, irritabilidade e sedação transitória.⁴¹

Em resumo, as evidências disponíveis fornecem somente suporte limitado ao uso de IRSs em crianças com TID. Os estudos realizados tiveram pequenas amostras com sintomas-alvo mal descritos. As evidências para o uso desses compostos no tratamento de comportamentos repetitivos em crianças, adolescentes e adultos com TID é mais forte. Geralmente, seguros em ensaios clínicos de curto prazo, esses agentes parecem ter maior probabilidade de causar a ativação do comportamento em crianças, mais comumente em crianças mais jovens.

Estimulantes

As medicações estimulantes (metilfenidato, d-anfetamina, e d,l-anfetamina - somente a primeira disponível no Brasil (NT)) são um tratamento bem estabelecido para o transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) em crianças com desenvolvimento normal. Forte evidência sobre os benefícios no longo prazo da medicação estimulante bem administrada foi fornecida por um recente grande estudo multicêntrico patrocinado pelo *National Institute for Mental Health* (NIMH).⁴² Agitação motora, hiperatividade, distraibilidade e comportamento disruptivo são sintomas comuns em crianças com TIDs. O uso de estimulantes na população de crianças com TID tem sido o foco de interesse recente (Tabela 2).

Pesquisas comunitárias e clínicas indicam que os estimulantes são comumente utilizados em crianças com TID. Os dados publicados sugerem que a medicação estimulante pode ser efetiva em crianças com comprometimento no desenvolvimento e sintomas de TDAH. No entanto, as crianças com comprometimento

Tabela 2 – Estudos controlados por placebo de metilfenidato em populações com prejuízo de desenvolvimento

Autor, ano	n	Idade	População	Desenho	Dose	Medida do professor	Medida do pai
Varley et al., 1982	10	4-15	ADHD+ MR	Crossover	5-60 mg/dia 15-120 mg/dia	13% ² 19% ²	14% ³ 20% ³
Hagerman et al., 1988	15	4-12	ADHD+ Fra-X	Crossover (d-anfetamina)	0.3 mg/kg/dose	21% ²	11% ²
Handen et al., 1990	12	6-9	ADHD+ MR	Crossover	0.3 mg/kg/dose 0.6 mg/kg/dose	44% ² 58% ²	- -
Aman et al., 1991	30	4-16	ADHD+ MR	Crossover (tioridazina)	0.4 mg/kg/dose	18% ²	-
Aman et al., 1993	28	5-13	ADHD+ MR	Crossover (fenfluramina)	0.4 mg/kg/dose	35% ¹	20% ¹
Aman et al., 1997	30	5-14	ADHD+ MR	Crossover (fenfluramina)	0.4 mg/kg/dose	23% ¹	21% ¹
Quintana et al., 1995	10	7-11	Autism	Crossover	10-20 mg tentativos	11% ²	31% ¹
Handen et al., 1999	10	4-6	ADHD+ MR	Crossover	0.3 mg/kg/dose 0.6 mg/kg/dose	32% ² 47% ²	- -
Handen et al., 2000	13	5-11	ADHD+ PDD	Crossover	0.3 mg/kg/dose 0.6 mg/kg/dose	43% ² 56% ²	- -
Pearson et al., 2003	24	10.9 (mean)	ADHD+ MR	Crossover	0.15 mg/kg/dose 0.3 mg/kg/dose 0.6 mg/kg/dose	13% ² 27% ² 58% ²	7% ³ 12% ³ 16% ³

¹ Hiperatividade ABC; ² Conners Teacher Hyperactivity Index; ³ Conners Parent Hyperactivity Index

Nota: Alteração percentual = (alteração no tratamento ativo - alteração no placebo) / linha de base, ou (placebo no ponto final - ponto final ativo) / placebo

* [McDougle, unpublished 2002]

no desenvolvimento e TDAH têm maior risco de sofrerem os efeitos adversos do tratamento estimulante do que as crianças com desenvolvimento normal com TDAH. O índice dos respondedores e o percentual médio de melhora são também um pouco menores. Resultados preliminares do *RUPP Autism Network* são consistentes com essas conclusões gerais. No estudo RUPP, 66 crianças participaram em um estudo cruzado que envolveu três níveis de doses de metilfenidato e placebo.

Compostos diversos

1. Estabilizadores do humor

Os anticonvulsivantes são geralmente utilizados, na prática clínica, no tratamento de crianças e adultos autistas. Isso tem a ver, em parte, com a alta incidência de convulsões em indivíduos autistas. No entanto, essa classe de compostos também foi avaliada em vários estudos de caso e pequenos estudos abertos no tratamento da agressão e do descontrole do comportamento associados ao autismo. Casos únicos têm sido relatados sobre o uso de carbonato de lítio no tratamento de agressão refratária em adultos com autismo.⁴³⁻⁴⁴ Uma série retrospectiva de casos sobre o uso de divalproato sódico no tratamento de crianças e adultos com autismo relatou alterações favoráveis na instabilidade, comportamentos repetitivos e agressão.⁴⁵ Um estudo com lamotrigina em 28 crianças com autismo não demonstrou diferença entre o fármaco ativo e placebo em medidas de estereotípias, letargia, irritabilidade, hiperatividade, reciprocidade emocional, prazeres compartilhados e na linguagem e comunicação, socialização e nas habilidades da vida diária, observados após 12 semanas.⁴⁶ A preocupação com reações cutâneas adversas em crianças – erupções cutâneas e síndrome Steven-Johnson – faz com que muitos clínicos relutem em usar este medicamento em crianças.⁴⁷

2. Naltrexona

A naloxona e a naltrexona são antagonistas opióides que foram avaliados no autismo. A naloxona é de curta duração de ação e tem sido ministrada por via parenteral. Isto limita sua aplicação clínica. A meia-vida plasmática da naltrexona ministrada oralmente está entre 4 e 10 horas. O uso desses compostos no autismo baseia-se no possível papel substitutivo dos opióides endógenos, tais como a beta-endorfina e as encefalinas, na regulação do comportamento social. Os resultados de estudos animais sugerem que os opióides desempenham um papel na vinculação materno-infantil ao influenciar os sentimentos de conforto social e reduzir as reações de sofrimento com a separação. Os relatos iniciais de estudos abertos com naltrexona no autismo pareciam promissores,⁴⁸⁻⁴⁹ mas os resultados dos estudos controlados por placebo subsequentes foram desapontadores. Foram observados benefícios modestos na hiperatividade,⁵⁰⁻⁵¹ mas não houve efeitos positivos na função da linguagem ou na comunicação.⁵² Os efeitos colaterais comuns foram sedação e redução do apetite.

3. Secretina

Houve muita euforia inicial relacionada ao uso do peptídeo gastrointestinal secretina no tratamento do autismo.⁵³ Seguiu-se uma série de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, com a infusão intravenosa do agente. De fato, a secretina é a droga mais estudada para o tratamento do autismo, envolvendo cerca de 600 crianças. Os resultados desses estudos são notavelmente consistentes, não apresentando evidência de eficácia da secretina no autismo.

Ao todo, cerca de 500 crianças com autismo ou TID foram

estudadas durante os ensaios clínicos randomizados com secretina. Portanto, ainda que seja talvez o tratamento mais bem estudado no autismo, a secretina não é eficaz (Tabela 3).

Tabela 3 – Estudos investigando tratamento com secretina

Autor	n	Desenho	Resultado
Sandler et al. 1999	60	Dose única vs placebo	Nenhuma diferença
Dunn-Geier et al. 2000	95	Randomizado controlado com placebo	Nenhuma diferença
Coniglio et al. 2001	60	Dose única vs placebo	Não melhor do que placebo em sintomas avaliados pelos pais ou habilidades de linguagem seis semanas após a injeção
Carey et al. 2002	12	Sítio único	Nenhum benefício quanto à linguagem
Corbett et al. 2001	8	Sítio único	Nenhum benefício
Owley et al. 2001	56	Multicêntrico	Nenhum benefício

Várias novas direções promissoras originaram-se na pesquisa de fármacos para o autismo. As terapias neuroimunes estão baseadas nos mecanismos virais e auto-imunes propostos na etiologia do autismo. Um extenso corpo de literatura com relação às anormalidades auto-imunes no transtorno autista foi publicado.⁵⁴ Só um número limitado de estudos de tratamento foi realizado nessa área. DelGuidice-Asch et al. relataram que a imunoglobulina intravenosa, estudada de forma aberta, teve apenas um benefício limitado em uma minoria de indivíduos, se é que houve algum.⁵⁵ Sandler et al. relataram um ensaio clínico aberto de oito semanas com o antibiótico vancomicina em 10 crianças com transtorno autista de início “regressivo”, seguindo-se à exposição precedente a antibiótico de amplo espectro.⁵⁶ Em 8 das 10 crianças observou-se uma melhora na comunicação e no comportamento durante o estudo, com retorno à linha de base após a descontinuação da medicação. Os autores concluíram que há uma possível conexão entre a flora intestinal e o cérebro, que merece uma futura investigação. Estudos controlados de fármacos que tenham efeito direto na função imune não foram realizados no transtorno autista.

Recentemente, a função glutaminérgica tem sido pesquisada de forma intensa e se considera que seja afetada em vários transtornos neuropsiquiátricos.⁵⁷ Foram traçados paralelos entre a esquizofrenia, considerada como um transtorno hipoglutamatérgico, e o autismo, que também se sugere que represente um transtorno hipoglutamatérgico.⁵⁸ Os sintomas negativos da esquizofrenia, incluindo o retraimento social, assemelham-se aos comportamentos característicos do transtorno autista, e se considera que estejam relacionados à função do receptor glutaminérgico. Propôs-se que o antagonista 5-HT_{2A} e o agonista glutamato sejam uma terapia potencial para o autismo.⁵⁸ Um composto de interesse é a D-cicloserina (DCS), um agonista parcial do sítio de reconhecimento da glicina, insensível à estircnina, ou um site glicinaB no complexo do receptor NMDA. Originalmente, a DCS foi utilizada para tratar a tuberculose, com perfil leve de efeitos colaterais. Em grande parte porque os agonistas totais da glicinaB (e.g. glicina, d-serina) produzem sérios efeitos colaterais, como neurotoxicidade, a DCS e outros agonistas parciais estão recebendo cada vez maior atenção por seus efeitos modulatórios no complexo receptor de NMDA. Em doses baixas (50 mg/dia ou < 20 mg/kg), a DCS possui um perfil agonista, mas com doses mais altas pode deslocar os agonistas com maior ativi-

dade intrínseca e apresentar um perfil antagonista com uma atividade anticonvulsiva.

Com base na hipótese da hipofunção do receptor glutamatérgico e no fato de que a DCS possui, pelo menos em doses mais baixas, um efeito facilitador no receptor NMDA, poderia haver um papel para a DCS no autismo. A DCS tem demonstrado facilitar o aprendizado e a recuperação da memória. Isso foi testado em experimentos por meio da extinção do medo medido com o sobressalto potencializado em ratos.⁵⁹ Recentemente, os achados de benefícios potenciais da DCS como um acréscimo aos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia foram substanciados por um estudo com RIMf, que encontrou que o efeito benéfico da DCS nos sintomas negativos da esquizofrenia esteve associado a uma melhora na função do lobo temporal.⁶⁰ Um estudo-piloto aberto com DCS em humanos com transtorno autístico encontrou uma associação com reduzido retraimento social e maior responsividade social medidos com a subescala de retraimento social da ABC.⁶¹ Somente com a dose máxima alguns efeitos colaterais foram relatados.

Em combinação, os efeitos mencionados acima na esquizofrenia e os achados preliminares positivos de Posey et al. sugerem que a DCS seja uma possível opção de tratamento para o autismo, como monoterapia ou terapia adjunta. Maiores ensaios clínicos randomizados duplo-cegos controlados com placebo parecem ser necessários.

A mantadina hidroclorada é outro composto glutaminérgico que atua como um antagonista não-competitivo no receptor NMDA. King et al. examinaram os efeitos da amantadina em um ensaio clínico duplo-cego controlado com placebo, que envolveu 39 indivíduos com transtorno autístico.⁶² Não houve diferença estatisticamente significativa entre a amantadina e placebo nas medidas de irritabilidade e hiperatividade avaliadas por pais. As medidas de hiperatividade e fala inadequada avaliadas pelos clínicos apresentaram melhora estatisticamente significativa no grupo da amantadina. A droga foi bem tolerada.

Conclusão

Os avanços no tratamento farmacológico do transtorno autístico seguiram-se à pesquisa biológica nessa área desde seu início nos anos 50 e foram modestos. Somente um limitado número de estudos randomizados controlados com placebo foram publicados. A ação recente do NIMH dos EUA para apoiar a rede de autismo RUPP resultou na finalização do maior ensaio terapêutico controlado até hoje no transtorno autístico. Ainda que tenha resultados desapontadores, a recente série de estudos com a secretina demonstra uma melhor capacidade na área para realizar ensaios clínicos rigorosos que examinem a eficácia e a segurança. As pesquisas futuras devem, provavelmente, incluir ensaios adicionais de antipsicóticos em indivíduos com transtorno autístico e TID. A avaliação da segurança e da eficácia no longo prazo é necessária com todos os agentes terapêuticos. Maiores estudos controlados com estimulantes e IRSs já foram iniciados e devem provavelmente informar a prática clínica futura. Novos compostos, baseados em avanços na compreensão dos pressupostos fisiopatológicos do transtorno, também deverão emergir. Ensaios clínicos que procurem combinar e seqüenciar os tratamentos farmacológicos e comportamentais são necessários e têm sido lançados pelo *RUPP Autism Network*.

Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2000.
2. WHO. International Classification of Diseases, Tenth Edition. Geneva: World Health Organization; 1992.
3. Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA*. 2003;289(1):87-9.
4. Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1989;19(2):227-39.
5. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology*. 2003;60(7):1130-5.
6. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2S):106S-115S.
7. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001;158(3):360-9.
8. Chen NC, Bedair HS, McKay B, Bowers MB Jr, Mazure C. Clozapine in the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(6):479-80.
9. Leysen JE, Gommeren W, Eens A, de Chaffoy de Courcelles D, Stoof JC, Janssen PA. Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;247(2):661-70.
10. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, Arnold LE, Lindsay R, Nash P, Hollway J, McDougle CJ, Posey D, Swiezy N, Kohn A, Scahill L, Martin A, Koenig K, Volkmar F, Carroll D, Lancor A, Tierney E, Ghuman J, Gonzalez NM, Grados M, Vitiello B, Ritz L, Davies M, Robinson J, McMahon D. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002;347(5):314-21.
11. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seeman P, Wong DT. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(2):87-96.
12. Horrigan JP, Barnhill LJ, Courvoisier HE. Olanzapine in PDD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(9):1166-7.
13. Heimann SW. High-dose olanzapine in an adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(5):496-8.
14. Potenza MN, Holmes JP, Kanesh SJ, McDougle CJ. Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(1):37-44.
15. Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(8):887-94.
16. Bonanno DG, Davydov L, Botts SR. Olanzapine-induced diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 2001;35(5):563-5.
17. Hirsch SR, Link CG, Goldstein JM, Arvanitis LA. ICI 204,636: a new atypical antipsychotic drug. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996(29):45-56.
18. Martin A, Koenig K, Scahill L, Bregman J. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999;9(2):99-107.
19. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, Lebel LA, McLean S, Guanowsky V, Howard HR, Lowe JA 3rd. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;275(1):101-13.
20. McDougle CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(8):921-7.
21. Cohen SA, Fitzgerald BJ, Khan SR, 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(1):110-3.
22. Tamminga CA. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. *J Neural Transm*. 2002;109(3):411-20.
23. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus

- placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(9):763-71.
24. Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. aripiprazol for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(3):455-63.
 25. Gordon CT, State RC, Nelson JE, Hamburger SD, Rapoport JL. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(6):441-7.
 26. Brasic JR, Barnett JY, Kaplan D, Sheitman BB, Aisemberg P, Lafargue RT, Kowalik S, Clark A, Tsaltas MO, Young JG. Clomipramine ameliorates adventitious movements and compulsions in prepubertal boys with autistic disorder and severe mental retardation. *Neurology*. 1994;44(7):1309-12.
 27. Brodtkin ES, McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Price LH. Clomipramine in adults with pervasive developmental disorders: a prospective open-label investigation. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1997;7(2):109-21.
 28. Garber HJ, McGonigle JJ, Slomka GT, Monteverde E. Clomipramine treatment of stereotypic behaviors and self-injury in patients with developmental disabilities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(6):1157-60.
 29. Sanchez LE, Campbell M, Small AM, Cueva JE, Armenteros JL, Adams PB. A pilot study of clomipramine in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(4):537-44.
 30. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, Iyengar R. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(3):582-9.
 31. Cook EH, Jr., Rowlett R, Jaselskis C, Leventhal BL. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(4):739-45.
 32. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(11):1001-8.
 33. Martin A, Koenig K, Anderson GM, Scahill L. Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(1):77-85.
 34. Hellings JA, Kelley LA, Gabrielli WF, Kilgore E, Shah P. Sertraline response in adults with mental retardation and autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(8):333-6.
 35. McDougle CJ, Brodtkin ES, Naylor ST, Carlson DC, Cohen DJ, Price LH. Sertraline in adults with pervasive developmental disorders: a prospective open-label investigation. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(1):62-6.
 36. Steingard RJ, Zimnitzky B, DeMaso DR, Bauman ML, Bucci JP. Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1997;7(1):9-15.
 37. Snead RW, Boon F, Presberg J. Paroxetine for self-injurious behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33(6):909-10.
 38. Posey DI, Litwiller M, Koburn A, McDougle CJ. Paroxetine in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(2):111-2.
 39. Davanzo PA, Belin TR, Widawski MH, King BH. Paroxetine treatment of aggression and self-injury in persons with mental retardation. *Am J Ment Retard*. 1998;102(5):427-37.
 40. Namerow LB, Thomas P, Bostic JQ, Prince J, Monuteaux MC. Use of citalopram in pervasive developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2003;24(2):104-8.
 41. Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, Swiezy NB, McDougle CJ. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11(3):267-77.
 42. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1073-86.
 43. Kerbeshian J, Burd L, Fisher W. Lithium carbonate in the treatment of two patients with infantile autism and atypical bipolar symptomatology. *J Clin Psychopharmacol*. 1987;7(6):401-5.
 44. Steingard R, Biederman J. Lithium responsive manic-like symptoms in two individuals with autism and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987;26(6):932-5.
 45. Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawitt R, Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(7):530-4.
 46. Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2001;31(2):175-81.
 47. Messenheimer JA. Rash in adult and pediatric patients treated with lamotrigine. *Can J Neurol Sci*. 1998;25(4):S14-8.
 48. Panksepp J, Lensing P. Brief report: a synopsis of an open-trial of naltrexone treatment of autism with four children. *J Autism Dev Disord*. 1991;21(2):243-9.
 49. Campbell M, Overall JE, Small AM, Sokol MS, Spencer EK, Adams P, Foltz RL, Monti KM, Perry R, Nobler M. Naltrexone in autistic children: an acute open dose range tolerance trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28(2):200-6.
 50. Campbell M, Anderson LT, Small AM, Adams P, Gonzalez NM, Ernst M. Naltrexone in autistic children: behavioral symptoms and attentional learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(6):1283-91.
 51. Kolmen BK, Feldman HM, Handen BL, Janosky JE. Naltrexone in young autistic children: replication study and learning measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(11):1570-8.
 52. Feldman HM, Kolmen BK, Gonzaga AM. Naltrexone and communication skills in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(5):587-93.
 53. Horvath K, Stefanatos G, Sokolski KN, Wachtel R, Nabors L, Tildon JT. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Phys*. 1998;9(1):9-15.
 54. van Gent T, Heijnen CJ, Treffers PD. Autism and the immune system. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(3):337-49.
 55. DelGiudice-Asch G, Simon L, Schmeidler J, Cunningham Rundles C, Hollander E. Brief report: a pilot open clinical trial of intravenous immunoglobulin in childhood autism. *J Autism Dev Disord*. 1999;29(2):157-60.
 56. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Vaisanen ML, Nelson MN, Wexler HM. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol*. 2000;15(7):429-35.
 57. Krystal JH, D'Souza DC, Petrakis IL, Belger A, Berman RM, Charney DS, Abi-Saab W, Madonick S. NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 1999;7(3):125-43.
 58. Carlsson ML. Hypothesis: is infantile autism a hypoglutamatergic disorder? Relevance of glutamate - serotonin interactions for pharmacotherapy. *J Neural Transm*. 1998;105(4-5):525-35.
 59. Davis M, Walker DL, Myers KM. Role of the amygdala in fear extinction measured with potentiated startle. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;985:218-32.
 60. Yurgelun-Todd DA, Coyle JT, Gruber SA, Renshaw PF, Silveri MM, Amico E, Cohen B, Goff DC. Functional magnetic resonance imaging studies of schizophrenic patients during word production: effects of D-cycloserine. *Psychiatry Res*. 2005;138(1):23-31.
 61. Posey DJ, Kem DL, Swiezy NB, Sweeten TL, Wiegand RE, McDougle CJ. A pilot study of D-cycloserine in subjects with autistic disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):2115-7.
 62. King BH, Wright DM, Handen BL, Sikich L, Zimmerman AW, McMahon W, Cantwell E, Davanzo PA, Dourish CT, Dykens EM, Hooper SR, Jaselskis CA, Leventhal BL, Levitt J, Lord C, Lubetsky MJ, Myers SM, Ozonoff S, Shah BG, Snape M, Shernoff EW, Williamson K, Cook EH Jr. Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(6):658-65.