



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

Centro Universitário de Lisboa

Escola de Psicologia e Ciências da Vida

Mestrado em Neuropsicologia Aplicada

**Os Efeitos Colaterais e/ou Adversos dos Inibidores de Serotonina
em Terapêutica com Crianças com Perturbação do Espectro de
Autismo: Uma Revisão Sistemática**

**Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do grau de Mestre em
Neuropsicologia Aplicada orientado por Professor Jorge Oliveira**

MIGUEL ÂNGELO MENDONÇA BASTOS

2024

Centro Universitário de Lisboa

Escola de Psicologia e Ciências da Vida

Mestrado em Neuropsicologia Aplicada

**Os Efeitos Colaterais e/ou Adversos dos Inibidores de Serotonina
em Terapêutica com Crianças com Perturbação do Espectro de
Autismo: Uma Revisão Sistemática**

VERSÃO FINAL

Dissertação defendida em provas públicas para
obtenção do Grau de Mestre no Curso de Mestrado
em Neuropsicologia Aplicada, conferido pela
Universidade Lusófona de Humanidades e
Tecnologias no dia 30 de janeiro de 2024, com o
Despacho de Nomeação de Júri N° 448/2023,
composto por:

Presidente: Prof. Doutor José Teles.

Arguente: Prof^a. Doutora Joana Carmo.

Orientador: Prof. Doutor Jorge Oliveira.

MIGUEL ÂNGELO MENDONÇA BASTOS

2024

Epígrafe

“O ideal da educação não é aprender ao máximo, maximizar os resultados, mas é antes de tudo aprender a aprender, é aprender a se desenvolver e aprender a continuar a se desenvolver depois da escola.”

- Jean Piaget

Dedicatórias

“Dedicado a todos aqueles que me ajudaram neste percurso tão difícil, mas tão prazeroso, desde familiares a amigos, em especial a todos aqueles que sonham alto e que não deixam que meras vicissitudes os desmoralize na caminhada da vida.”

“As palavras sem suor, sem sentimento e sem significado o vento leva, são os atos que levantam voos mais altos e alcançam o seu destino”.

PSICOLOGIA TRÁ LÁ LÁ LÁ LÁ!

Agradecimentos

Em primeira instância agradeço ao Prof. Dr. Jorge Oliveira por todo o apoio, disponibilidade e paciência prestados ao longo deste percurso da redação e finalização da dissertação, a si, o meu sincero obrigado.

Seguidamente, agradeço ao meu caro colega de profissão e amigo Bernardo Cruz, por toda a paciência, dedicação e apoio prestados ao longo do desenvolvimento desta tese. Sem dúvida que os seus conhecimentos foram essenciais para que pudesse proceder à realização e finalização da mesma, a ti meu irmão, o meu sincero agradecimento, sempre.

Agradeço igualmente ao corpo docente integrado na licenciatura de Psicologia, que marcou o meu percurso, seja a nível pessoal ou académico, mais precisamente à Prof. Dra. Maria João Silveira, Prof. Dr. Jorge Oliveira, Prof. Dra. Laura Alho e Prof. Dra. Ana Loureiro, que sem dúvida se mostraram sempre presentes para me apoiar. Um igual agradecimento aos meus professores do corpo docente do mestrado de Neuropsicologia Aplicada, nomeadamente ao Prof. José Brites, Prof. Dra. Beatriz Rosa, Prof. Dra. Mara Alves e Prof. Dr. Ricardo Lopes por tanto me terem transmitido a nível de conhecimentos teórico-práticos que com certeza levarei para a minha vida profissional.

Agradeço aos meus pais e avós por me terem sempre proporcionado tudo aquilo que eu precisava para continuar os meus estudos e que nunca tivessem deixado faltar nada, nem mesmo a nível de apoio.

Agradeço ainda a todas as crianças com quem pude trabalhar e aprender tanto ao longo do estágio curricular, que sem dúvida proporcionou-me conhecimentos teórico-práticos essenciais para a elaboração desta dissertação, esperando sempre ter contribuído com alguma coisa para que levem para o resto da sua vida, desejando sempre um futuro risonho para as mesmas.

Por fim, mas não menos importante agradeço a todos os meus amigos, em especial àqueles que considero meus, pois foram vocês que no dia-a-dia me fizeram lembrar de onde vim dando força para continuar em frente, motivando-me da forma que eu considere sempre mais indicada, não através de palavras, mas sim de atos... pois sabemos que estes levantam voos mais altos, o meu profundo agradecimento a todos vós.

Índice

Resumo	8
Introdução	9 e 10
Abreviaturas	11
PARTE I	12 a 22
1. Enquadramento Teórico	13 a 22
1.1. Perturbação do Espectro do Autismo	13 a 17
1.1.1. Evolução do Diagnóstico	14 e 15
1.1.2. Critérios de Diagnóstico	16 e 17
1.2. Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina	17 a 19
1.2.1. ISRS e Intervenções Farmacológicas e não Farmacológicas	18 e 19
1.3. ISRS na PEA	19 a 23
1.3.1. O papel do Psicólogo, Neuropsicólogo e Pedopsiquiatra	21
1.3.2. Efeitos adversos v.s. efeitos colaterais	22 e 23
1.4. Objetivo	23 a 24
PARTE II	24 a 34
2. Metodologia	25 a 34
2.1. Bases de Dados e Equação de Pesquisa	25
2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão	26
2.3. Identificação dos Estudos Relevantes e Extração de Dados	26 a 29
2.4. Análise Qualitativa	29 a 31
2.5. Descrição dos Estudos	31 a 32
2.6. Instrumentos	32 a 33
2.6.1. Rayyan	32

2.6.2. Litmaps	32
2.6.3. Instrumentos nos Artigos	32 a 34
PARTE III	35 a 42
3. Resultados	36 a 42
3.1. Fluoxetina	36 e 37
3.2. Citalopram	37 e 38
3.3. Outros ISRS	38 a 42
PARTE IV	43 a 48
4. Discussão	44 a 48
4.1. Limitações do Estudo	47
4.2. Estudos Futuros	47 e 48
PARTE V	49 a 51
5. Conclusão	50 e 51
PARTE VI	52 a 69
6. Referências	53 a 64
7. Anexos	65 a 69

Resumo

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é uma perturbação que afeta o neurodesenvolvimento, sendo os sintomas visíveis a partir dos 2 anos de idade, afetando cerca de 1% da população infantil. Variados meios terapêuticos têm sido enaltecidos, sendo um destes o tratamento com recurso a antidepressivos, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), os quais atuam em determinados sintomas da PEA. Todavia, efeitos colaterais e/ou adversos podem interferir com esta terapêutica. A presente revisão sistemática com base na metodologia do PRISMA, têm como principal objetivo analisar os possíveis efeitos colaterais e/ou adversos, avaliando assim a eficácia e segurança deste tratamento. A seleção dos artigos, teve em consideração os critérios de inclusão e exclusão com base no grau de concordância inter-juízes ($k = .62$, $p < .001$), perfazendo um total de 9 artigos incluídos e analisados à posteriori. Os resultados mostraram melhorias significativas nos sintomas da PEA (e.g., comportamentos repetitivos e nervosismo) com recurso à fluoxetina e ao escitalopram, apesar dos efeitos colaterais e/ou adversos explanados, ao contrário da fluvoxamina, sertralina e citalopram, que não contribuíram para melhorias da sintomatologia e com efeitos colaterais e/ou adversos. Conclui-se assim, que a fluoxetina e o escitalopram poderão ser considerados no tratamento de sintomas da PEA apesar dos efeitos colaterais e/ou adversos. Contudo, generalizações não poderão ser realizadas dadas as limitações do estudo e estudos futuros deverão focar-se na elaboração de mais estudos randomizados controlados com os ISRS num espaço temporal alargado, de forma a melhor analisar os riscos que estes comportam para o tratamento.

Palavras-chave: Perturbação do Espectro do Autismo; PEA; Inibidores Seletivos de Recaptção de Serotonina; ISRS; Tratamento; Crianças.

Introdução

As Perturbações do Neurodesenvolvimento (PN) constituem-se como um tipo de perturbação que afeta o desenvolvimento normativo cerebral, das suas funções, ao longo do neurodesenvolvimento apresentando uma elevada variabilidade genética e/ou clínica (Parenti et al., 2020). Estima-se que entre 2 a 4% da população a nível mundial apresente um diagnóstico de PN, tendo em consideração a metodologia de diagnóstico e o nível dos profissionais da área responsáveis pela intervenção e respetivo diagnóstico (Francés et al., 2022; Sabariego-Navarro et al., 2022).

Entre as várias PN existentes encontra-se a Perturbação do Espectro do Autismo (PEA), uma perturbação a qual de acordo com a World Health Organization (WHO, 2022), afeta cerca de 1 em cada 100 crianças a nível mundial. Contudo, apesar do elevado número de casos detetável, aproximadamente entre os 38 e 120 meses devido à expressividade de certos sintomas, a PEA é normalmente diagnosticada em fases mais tardias da infância (van't Hof et al., 2021; WHO, 2022).

Dado que alguns Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) de acordo com a evidência proveniente de revisões sistemáticas, podem ser utilizados para tratamento em crianças com PEA (e.g., fluoxetina), torna-se essencial verificar os possíveis efeitos colaterais e/ou adversos dos mesmos fármacos nas faixas etárias juvenis (West et al., 2009; Williams et al., 2011). Com esta finalidade, através de uma revisão sistemática da literatura e com base na metodologia do PRISMA (Moher et al., 2009), este estudo tem como principal objetivo analisar os possíveis efeitos colaterais e/ou adversos dos ISRS que podem advir deste tratamento em crianças com PEA, pesando o fator benefício-risco através da análise dos resultados obtidos com base na análise dos artigos.

Na primeira parte desta revisão será apresentada uma breve contextualização teórica acerca da temática em questão, sendo deste modo abordada a evolução e critérios de

diagnóstico da PEA, assim como os ISRS, nomeadamente, os seus efeitos positivos e respetivos efeitos colaterais e/ou adversos que acarretam. Já na segunda parte, encontra-se a metodologia deste estudo, como a equação de pesquisa, bases de dados utilizados na recolha, os critérios de inclusão e exclusão, o processo de seleção de artigos a serem incluídos na revisão e a respetiva amostragem, procedimentos e instrumentos integrados. Na terceira parte encontra-se inserida a discussão e respetivas limitações e estudos futuros. Na quarta parte será possível encontrar uma breve conclusão do estudo e na última parte encontram-se as referências e os anexos utilizados ao longo da revisão.

Abreviaturas

APA	American Psychiatric Association
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ISRN	Inibidores Seletivos de Recaptação de Noradrenalina
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
PA	Perturbação Autista
PEA	Perturbação de Espectro Autista
PGD	Perturbações Globais do Desenvolvimento
PHDA	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção
PN	Perturbações do Neurodesenvolvimento
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews Checklist
SA	Síndrome de Asperger
SH	Síndrome de Heller
SR	Síndrome de Rett
WHO	World Health Organization

PARTE I

Os Efeitos Colaterais e/ou Adversos dos Inibidores de Serotonina em Terapêutica com Crianças com Perturbação de Espectro Autismo: Uma Revisão Sistemática

1. Enquadramento Teórico

1.1. Perturbação do Espectro do Autismo (PEA)

De acordo com um estudo de Oliveira e colaboradores (2007), em Portugal continental verificou-se que a prevalência da PEA é cerca de 9,2 em cada 10 000 crianças, sendo este índice ainda mais alarmante em regiões autónomas como os Açores, com 15,6 crianças com o diagnóstico de PEA por cada 10 000. Esta prevalência encontra-se mais significativa no género masculino comparativamente ao género feminino, não estando ainda clara a razão (Werling et al., 2016). Contudo, certos estudos como o de Schuck e colaboradores (2019), abordam a expressão sintomatológica no género feminino, a qual não se apresenta denotada, mas sim camuflada.

Segundo Reiersen e Handen (2011), os principais sintomas e/ou características de indivíduos com PEA, normalmente são dificuldades quer a nível social, quer a nível comunicacional e a manifestação de comportamentos repetitivos. Hodges e colaboradores (2020), acrescentam ainda que a grande maioria destes indivíduos tende a apresentar interesses restritos e focados. De acordo com AlSalehi e Alhifthy (2020), no que concerne a etiologia, ainda não existe uma causa definida em concreto, contudo, existem fortes indícios de bases genéticas através de estudos com gémeos mono e dizigóticos. Já outros estudos como o de Bölte e colaboradores (2019), consideram que tanto fatores genéticos como ambientais podem ser precursores desta perturbação, deixando igualmente a causa da mesma em aberto.

1.1.1. *Evolução do Diagnóstico*

Na atualidade, para que um indivíduo seja englobado no diagnóstico de PEA, tem de preencher um determinado número de critérios, podendo demonstrar sintomas tão cedo quanto entre os 6 e os 18 meses de idade (Tanner & Dounavi, 2021). Leo Kanner foi um profissional que manifestou um enorme interesse nestes indivíduos em 1943, os quais se demarcavam pelo seu comportamento único, mas que apresentavam determinadas características similares como a dificuldade em se relacionarem com outros indivíduos e uma dificuldade a nível comportamental em diversas situações da sua vida desde a infância. Apresentavam ainda um comportamento um tanto obsessivo/compulsivo para a manutenção de determinadas rotinas e/ou padrões (Kanner, 1944). Kanner relatou ainda através das suas observações, que alguns dos comportamentos pouco usuais das crianças com autismo, poderiam dever-se ao facto da criança almejar uma manutenção do seu espaço estímulo-ambiente, acreditando ainda que poderia existir alguma influência hereditária (Volkmar & McPartland, 2014).

Após Kanner, muitos deram seguimento ao seu trabalho, existindo, contudo, na altura uma enorme confusão em determinar realmente com base em que critérios é que um dado indivíduo poderia ou não ser considerado como portador da perturbação, havendo mesmo a visão de que o autismo poderia ser uma expressão precoce da esquizofrenia (Volkmar & McPartland, 2014). Todavia mais tarde, alguns autores como Rutter (1972), perceberam que se tratavam de diferentes diagnósticos, ou seja, de acordo com este autor, enquanto que o indivíduo esquizofrénico poder-se-ia refugiar num mundo de fantasia retirando-se do mundo real, o indivíduo detentor da PEA não se refugia num mundo de fantasia, mas sim não desenvolve os conceitos e competências básicas do relacionamento interpessoal, para além de que ambas as condições apresentavam ainda sintomatologias distintas, iniciando assim o estudo autónomo da perturbação autista (PA).

Mais tarde com o surgimento do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III* (DSM-III) e influenciado pelo modelo de diagnóstico anterior de Rutter, viria a ser finalmente reconhecido e integrado o diagnóstico de “autismo infantil” por volta dos anos 80 no DSM-III (Volkmar & McPartland, 2014). Aqui, o “autismo infantil” foi inserido como uma das subcategorias das Perturbações Globais do Desenvolvimento (PGD), as quais integravam quaisquer perturbações caracterizadas por distorções demarcadas no decurso do desenvolvimento de funções psicológicas, as quais impactariam o desenvolvimento normativo de determinadas funções da linguagem e competências sociais, como a atenção, a percepção e o desenvolvimento motor (American Psychiatric Association [APA], 1980). Mais tarde com a revisão do DSM-III, ou seja, o DSM-III-R, surgiu possivelmente uma das maiores alterações no conceito do até ao momento denominado “autismo infantil”, passando a denominar-se como “perturbação autista”, englobando desta forma, não só crianças, mas também adultos (APA, 1987).

Posteriormente, viria a surgir o DSM-IV, no qual através da evidência até então recolhida, muitas outras perturbações e/ou síndromes viriam a ser integrados na mesma categoria que o autismo, como o Síndrome de Asperger (SA), o Síndrome de Rett (SR) e o Síndrome de Heller (SH) (APA, 2013; Mirkovic & Gérardin, 2019). Todavia, assim como DSM anteriores, este também viria a falhar na questão fundamental dos critérios para o diagnóstico da perturbação (Volkmar & McPartland, 2014). Mais tarde com o aparecimento do novo DSM-IV-TR, a APA (2000) alterou algumas noções fundamentais em relação ao SA, não alterando contudo, os seus critérios de diagnóstico. Posteriormente em maio de 2013, surgiria o atual DSM-5, no qual todas as PGD, SA, SR, SH entre outras, agregavam-se sob o chapéu abrangente das PEA, nas quais determinados critérios deveriam ser preenchidos para um dado indivíduo ficar englobado neste espectro (APA, 2013).

1.1.2. Critérios de Diagnóstico

O diagnóstico de PEA é comumente realizado em indivíduos com idade bastante inferior, normalmente em indivíduos com idades abaixo dos 3 anos de idade (Salari et al., 2022). A *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*, considera que determinados critérios devem ser preenchidos quando na presença de um indivíduo com PEA: A. A manifestação de déficits a nível social em termos de comunicação e interação no decurso de variados contextos de vida do sujeito, sendo necessário posteriormente especificar a severidade; B. A presença de comportamentos restritos e repetitivos relacionados com o comportamento, interesses e/ou atividades, demonstrado por pelo menos dois exemplos ilustrados no DSM-V; C. Todos estes sintomas devem-se encontrar presentes no indivíduo desde a fase precoce do período de desenvolvimento, podendo manifestar-se numa fase mais tardia do desenvolvimento em que determinadas competências sejam requeridas; D. Estes sintomas devem causar no indivíduo uma disfunção clinicamente significativa em termos sociais, ocupacionais ou outras áreas importantes do funcionamento; e finalmente, E. Estes distúrbios não são explicados por déficits a nível intelectual, podendo, contudo, coexistir como diagnóstico (APA, 2013).

No que respeita ao nível de gravidade, este poderá variar em três níveis diferentes: Temos então o nível 1, o qual exigirá algum apoio e na ausência do mesmo poderá provocar na criança défices na comunicação social, tendo uma dificuldade na iniciação de interações sociais e uma inflexibilidade no que respeita ao comportamento, que por sua vez, causará interferência significativa no funcionamento em um ou mais contextos, provocando igualmente problemas na organização e no planeamento; o nível 2, em que o apoio fornecido deverá ser acima da norma, com a presença de déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal, alguns declínios aparentes mesmo na presença de apoio, com uma limitação em dar início a interações sociais e resposta reduzida a interações

sociais que partam de outros, e claro uma inflexibilidade de comportamento representada na dificuldade em lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos que aparecem com frequência e óbvios, com a presença de sofrimento e/ou dificuldade de mudar o foco ou as ações; e por fim o nível 3, o qual exige um apoio igualmente acentuado, acumulando todos os precedentes anteriores, sendo que os déficits graves na comunicação causam prejuízos graves de funcionamento, com uma grande limitação em dar início a interações e uma inflexibilidade de comportamento, uma extrema dificuldade em lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos, os quais interferem acentuadamente no funcionamento em todas as tarefas, e ainda com um grande sofrimento para mudar o foco ou as ações (APA, 2013).

1.2. Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS)

No sistema nervoso central do ser humano a serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), é um de vários neurotransmissores que reúne um aglomerado de funções igualmente importantes para a regulação do controlo hormonal (Jones et al., 2020). Este neurotransmissor é ainda responsável pela regulação do comportamento, ou seja, da agressividade e/ou sociabilidade, do humor e encontra-se ainda intrinsecamente conectado com os níveis de apetite (Garbarino et al., 2019). De acordo com Yabut e colaboradores (2019), a serotonina terá ainda um papel fulcral de ajustar os níveis energéticos, tendo em consideração as necessidades fisiológicas requeridas. A serotonina encontra-se ainda relacionada com algumas capacidades e/ou competências como a perceção sensorial, a memória, as funções motoras, a capacidade de aprendizagem e com o ciclo de sono, sendo todas estas características e/ou capacidades deficitadas em indivíduos com PEA (Moore et al., 2004). Estudos como o de Lam e colaboradores (2006), demonstraram que certas alterações no transporte de serotonina, sejam estas a nível da genética ou a nível da serotonina, podem

contribuir para a caracterização da PEA, visto que a serotonina na fase inicial de vida do embrião e ainda da criança, é essencial para a proliferação das células.

Os ISRS, são dos fármacos mais comumente administrados para o tratamento de variadas patologias direta ou indiretamente associadas ao neurotransmissor serotonina, em concreto, déficits no mesmo (Atmaca, 2020; Pourhamzeh et al., 2022). A sua administração não só confere uma maior eficácia no tratamento de determinadas perturbações, como também é apresentada como sendo mais segura relativamente a outros fármacos (Chu & Wadhwa, 2022), sendo, portanto, considerada como um dos fármacos mais utilizados para o tratamento de crianças com PEA, apesar da baixa evidência por défice de ensaios randomizados controlados (Lamy et al., 2020). Em países como os Estados Unidos, alguns dos ISRS mais comercializados, encontram-se o Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina e Vilazodona (Edinoff et al., 2021). Contudo, estes antidepressivos comportam por vezes alguns efeitos colaterais e/ou adversos os quais podem comprometer a terapêutica, podendo assim ser considerado por alguns autores como último recurso, devendo ser abordadas opções não farmacológicas antes de recorrer a medicação (Williams et al., 2013).

1.2.1. ISRS e outras Intervenções Farmacológicas e não Farmacológicas

Naturalmente, crianças que compadeçam deste diagnóstico de PEA, necessitam de tipos de intervenção não farmacológicas. As intervenções conhecidas neste âmbito consistem em terapias do foro educacional, comportamental, cognitivo-comportamental, farmacológico, baseadas em tecnologia, intervenções assistidas por animais e até mesmo por transplante de células estaminais (Pistollato et al., 2020; Trembath et al., 2022; Trzmiel et al., 2019).

Relativamente às terapêuticas farmacológicas para a PEA, podem ser considerados muitos outros além dos ISRS, como os antipsicóticos atípicos, comumente administrados

em pacientes com esquizofrenia, mas também em pacientes com PEA caracterizados por ajudar a combater o comportamento irritável, agressividade e auto-mutilamento, apesar dos possíveis efeitos colaterais (i.e., Risperidona) (Naguy et al., 2022). É ainda relevante falar dos estimulantes, usualmente administrados como primeira linha de tratamento em pacientes com PEA quando na presença de comorbidade com outras perturbações como a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA), agindo assim em sintomas como a atenção (i.e., Anfetaminas e Metilfenidato) (Aishworiya et al., 2022). Os Agonistas α_2 -adrenérgicos, são outro fármaco igualmente administrado em caso de comorbidade com perturbações como a PHDA, mostrando bons resultados no tratamento através dos respetivos sintomas a nível atencional (i.e., Guanfacina e Clonidina) (Aishworiya et al., 2022). Podem ainda ser considerados alguns tipos de ansiolíticos à base de benzodiazepinas (i.e., Diazepam e Lorazepam), os quais são receitados devido a aliviarem determinados sintomas como a ansiedade, mas que devido aos variados efeitos colaterais não são muito recomendáveis (Deb et al., 2022).

1.3. ISRS na PEA

Ao longo de várias décadas, diversos estudos, tanto com humanos como animais, têm apoiado a premissa de que uma possível disfunção do sistema de serotonina poderia eventualmente estar envolvido e/ou contribuído para o desenvolvimento da PEA durante o período de desenvolvimento fetal (Garbarino et al., 2019; Hadjikhani, 2010). Uma dessas disfunções, poderia ser provocada pelo consumo de determinados antidepressivos durante a gravidez, como os ISRS de acordo com autores como Harrington e colaboradores (2014), visto afetar os níveis de serotonina a qual é basilar no desenvolvimento cerebral em estágios iniciais.

Frequentemente nos pacientes com PEA é possível identificar alguns níveis significativos de ansiedade e de comportamentos obsessivo-compulsivos, tanto em crianças como em adolescentes, os quais se encontram interligados com fatores psicossociais, comportamentais e/ou acadêmicos (Nadeau et al., 2011; Williams et al., 2013). Os ISRS, sendo um antidepressivo, agem na redução destes índices de ansiedade e padrões de comportamento desadaptativos (Williams et al., 2013). Um estudo de Thorkelson e colaboradores (2019) com crianças e adolescentes, mostrou efeitos positivos da administração de ISRS em terapêutica, muito embora alguns baixos indicadores de efeitos adversos reportados.

Apesar da falta de evidência que assegure a eficácia de ISRS na terapêutica com crianças, como a fluoxetina, alguns autores consideram que estes podem ter papéis fundamentais no que respeita a determinados sintomas, como os comportamentos repetitivos (Herscu et al., 2020). Segundo estudos como o de Lucchelli e Bertschy (2018) com crianças entre os 6 e 12 anos, tratamentos com baixas dosagens de fluoxetina em crianças com PEA, reduzem significativamente comportamentos de auto-mutilação, havendo, contudo, alguns efeitos colaterais e/ou adversos como o possível ganho de peso e possíveis défices a nível cognitivo e emocional. Já estudos como um dos estudos incluídos de Potter e colaboradores (2019) com crianças de idades compreendidas entre os 2 e 6 anos, mostrou que a administração de baixas dosagens de sertralina não desencadeia efeitos significativos no tratamento da PEA, todavia, não seriam reportados efeitos adversos significativos ao longo de 6 meses de tratamento, sendo esta breve linha temporal uma possível causa de não serem revelados efeitos em terapêutica de acordo com os autores.

Estudos como o de Nadeau e colaboradores (2011), levantam a questão acerca da real eficiência da administração de ISRS em crianças, concluindo que existe ainda nos dias de hoje uma carência de evidência sobre os mesmos de forma a comprovar a sua eficácia em

terapêutica. Contudo, dado que a maioria dos estudos em crianças com PEA não ultrapassa um período temporal de tratamento de 6 meses, considera-se essencial um follow-up, não só para verificar a eficiência da terapêutica durante a toma da medicação, como também dos efeitos adversos e/ou colaterais que a mesma possa implicar nestas crianças em fase de desenvolvimento (Potter et al., 2019).

1.3.1. O papel do Psicólogo, Neuropsicólogo e Pedopsiquiatra

O psicólogo é um técnico profissional cuja função prende-se na promoção do bem-estar a nível da saúde mental, especificamente, a função de avaliar, diagnosticar e tratar determinados problemas psicológicos e/ou disfunções num dado indivíduo (WHO, 2023). No caso de psicólogos em terreno escolar, estes muitas das vezes, para além de encaminhamentos por parte de professores e/ou cuidadores, são os responsáveis por detetar numa primeira instância crianças e/ou adolescentes que possam apresentar sintomas característicos de PEA (Phelps & Grabowski, 1991).

Os neuropsicólogos entram aqui como uma especialidade inserida no ramo da psicologia, em que podem ter um papel vital em casos de disfunções cerebrais e/ou do neurodesenvolvimento, como as PEA, realizando avaliações e intervenções no indivíduo, ajudando deste modo as famílias a lidarem melhor com o paciente no quotidiano (Fennell & Johnson, 2022; Watson et al., 2023).

Naturalmente, um trabalho paralelo deverá ser realizado com os pedopsiquiatras e/ou neuropediatras, visto que com base nos sintomas reportados, resultados da avaliação, observação e dados relevantes do histórico familiar da criança, será possível efectuar um diagnóstico, sendo ainda em alguns casos medicação necessária, como os ISRS, que por sua vez auxiliará a intervenção (CUF, 2023).

1.3.2. *Efeitos adversos v.s. efeitos colaterais*

Durante ou ao longo de qualquer intervenção terapêutica, opções farmacológicas podem ser tidas em conta como forma de complemento ou não às opções não farmacológicas, sendo isto verificado em casos de PN como no caso da PEA (Gibson et al., 2005). Contudo, diversos efeitos poderão decorrer através do uso de fármacos como os ISRS, podendo estes ser efeitos colaterais e/ou adversos, apesar de serem considerados dos fármacos com maior tolerabilidade (Ferguson, 2001). No caso dos efeitos colaterais, após uma dada dosagem de um medicamento, poderão existir efeitos ou resultados inesperados e/ou indesejados, os quais poderão ser benéficos ou não, ou seja, ambos os efeitos benéficos e de risco devem ser tidos em conta na intervenção (Zhao, 2017). Já no caso dos efeitos adversos, estes são sempre categorizados como algo negativo, indesejável, direta ou indiretamente devidos a um medicamento e/ou tratamento, que poderá por sua vez colocar em causa o método interventivo utilizado (Perucca & Gilliam, 2012).

Deste modo, pode-se concluir que no caso dos efeitos colaterais, estes podem ser adversos ou benéficos causados por um dado medicamento e dosagem do mesmo, no caso dos efeitos adversos, estes serão sempre prejudiciais e/ou efeitos colaterais indesejáveis que ocorrem devido a uma dosagem de um medicamento durante ou após o tratamento (Perucca & Gilliam, 2012; Zhao, 2017).

1.4. Objetivo

Estudos como a revisão sistemática de Williams e colaboradores (2013), procurou verificar estes possíveis efeitos colaterais e/ou adversos da administração dos fármacos ISRS em crianças, adolescentes e adultos com PEA, sendo que no caso da população infantil, até ao momento não foram encontradas evidências que suportem certos ISRS, como o citalopram. Deste modo, o objetivo deste estudo debruça-se igualmente nos efeitos adversos e/ou

colaterais da intervenção farmacológica com ISRS na PEA, mas com a diferenciação da população, ou seja, apenas e exclusivamente em crianças e/ou adolescentes. Pretende-se assim determinar se tal administração destes fármacos será eficaz na redução da sintomatologia da PEA, se esta redução se apresenta constante ou não e se os respetivos efeitos adversos e/ou colaterais comprometem o tratamento com estes fármacos.

PARTE II

2. Metodologia

Esta revisão sistemática foi elaborada de acordo com as guidelines da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews Checklist* (PRISMA) (Moher et al., 2009). Pretendeu-se uma recolha e exploração de artigos científicos, devendo estes constituir um meio de verificação do nível dos efeitos colaterais e/ou adversos dos ISRS em crianças e/ou jovens adolescentes entre os 2 e os 18 anos de idade que compadeçam de um diagnóstico de PEA de acordo com os critérios redigidos no DSM-V (APA, 2013).

2.1. Bases de Dados e Equação de Pesquisa

Os resultados analisados no presente documento foram retirados de diferentes bases de dados, nomeadamente, *b-On*, *EBSCO*, *Scopus*, *ScienceDirect* e *PubMed*, estando na tabela abaixo, representando o número de artigos retirados de cada base de dados (Tabela 1). Com este fim, foi elaborada a seguinte equação de pesquisa: ("*serotonin reuptake inhibitors*" OR *SSRI*) AND ("*side effects*" OR "*secondary effects*") AND *treatment* AND ("*autism spectrum disorder*" OR *autism* OR *asperger* OR "*Pervasive Developmental Disorders*") AND (*children* OR *adolescents*).

Tabela 1

Número de Artigos por Base de Dados.

Bases de Dados	Número de Artigos	Total
<i>b-On</i>	4246	
EBSCO	41	
Scopus	411	
ScienceDirect	313	
PubMed	29	5 040*
		5 037

Nota. Número de artigos não representa a totalidade de artigos analisados no Rayyan, dado o número de artigos duplicados extraídos previamente (*).

2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Posteriormente, foram determinados critérios de inclusão de forma a delimitar a informação recolhida necessária, sendo estes: (i) ensaios clínicos randomizados e/ou open-label; (ii) os participantes compreenderem a faixa etária juvenil e/ou adolescente; (iii) comportar um diagnóstico de PEA de acordo com os critérios expostos no DSM-5, incluindo assim as PGD, PA e SA e excluindo o SR e a Perturbação Desintegrativa da Infância (PDI); (iv) este diagnóstico tem que ter sido realizado com recurso a pelo menos um instrumento estandardizado; (v) um tratamento à base de fármacos ISRS em toma oral (e.g., Citalopram, Fluvoxamina, entre outros); (vi) e apenas incluídos estudos empíricos redigidos na língua inglesa.

Como critérios de exclusão, foram estipulados: (i) Artigos nos quais os participantes exibissem comorbidades (e.g., PHDA ou outros); (ii) o tratamento farmacológico base não ser os ISRS, mas sim outro (e.g., ISRN ou outros); (iii) e artigos que sejam meta-análises ou revisões sistemáticas, cujos dados não poderão ser analisados.

2.3. Identificação dos Estudos Relevantes e Extração de Dados

Em relação à metodologia da elegibilidade utilizada, é de realçar que esta foi realizada de acordo inter-juízes pelo autor Miguel Bastos da área da Neuropsicologia Aplicada e pelo coautor Bernardo Cruz da área da Psicologia Social e das Organizações utilizando um protocolo estandardizado.

Numa primeira fase, exportou-se os artigos para o *Rayyan*, procedendo-se a uma posterior identificação e eliminação dos artigos duplicados. Em seguida, procedeu-se à análise de cada título e resumo de cada artigo de forma a verificar aqueles que cumpririam com os critérios de inclusão e a respectiva exclusão dos restantes, utilizando ainda a listagem de referências em cada artigo selecionado para ajudar a procura de mais artigos ($n = 2$) com

os termos de pesquisa através do programa *Litmaps* (Anexo 1). Posteriormente, todos aqueles que poderiam ser elegíveis, foram lidos e examinados na sua totalidade (Figura 1).

Como a seleção foi realizada de forma independente, foi analisado o nível de conflito na seleção resultante da revisão ($n = 18$) e o grau de concordância inter-juízes utilizando o kappa de Cohen ($k = .62, p < .001$) (Tabela 2), sendo estes abordados e discutidos presencialmente com ambos, o autor e coautor de forma consensual. É de notar, que quanto mais o kappa de Cohen se aproximar de 1, maior o nível de concordância inter-juízes, sendo neste caso substancial de acordo com as normas de Landis e Koch (1977). Este foi calculado com recurso ao software *IBM SPSS*, procedendo-se a um *CrossTabs* cujas duas variáveis, “Avaliador1” e “Avaliador2”, foram cruzadas de forma a visualizar o respetivo grau de concordância (Tabela 3).

Figura 1.

Diagrama do processo da seleção de artigos a serem incluídos na revisão sistemática.

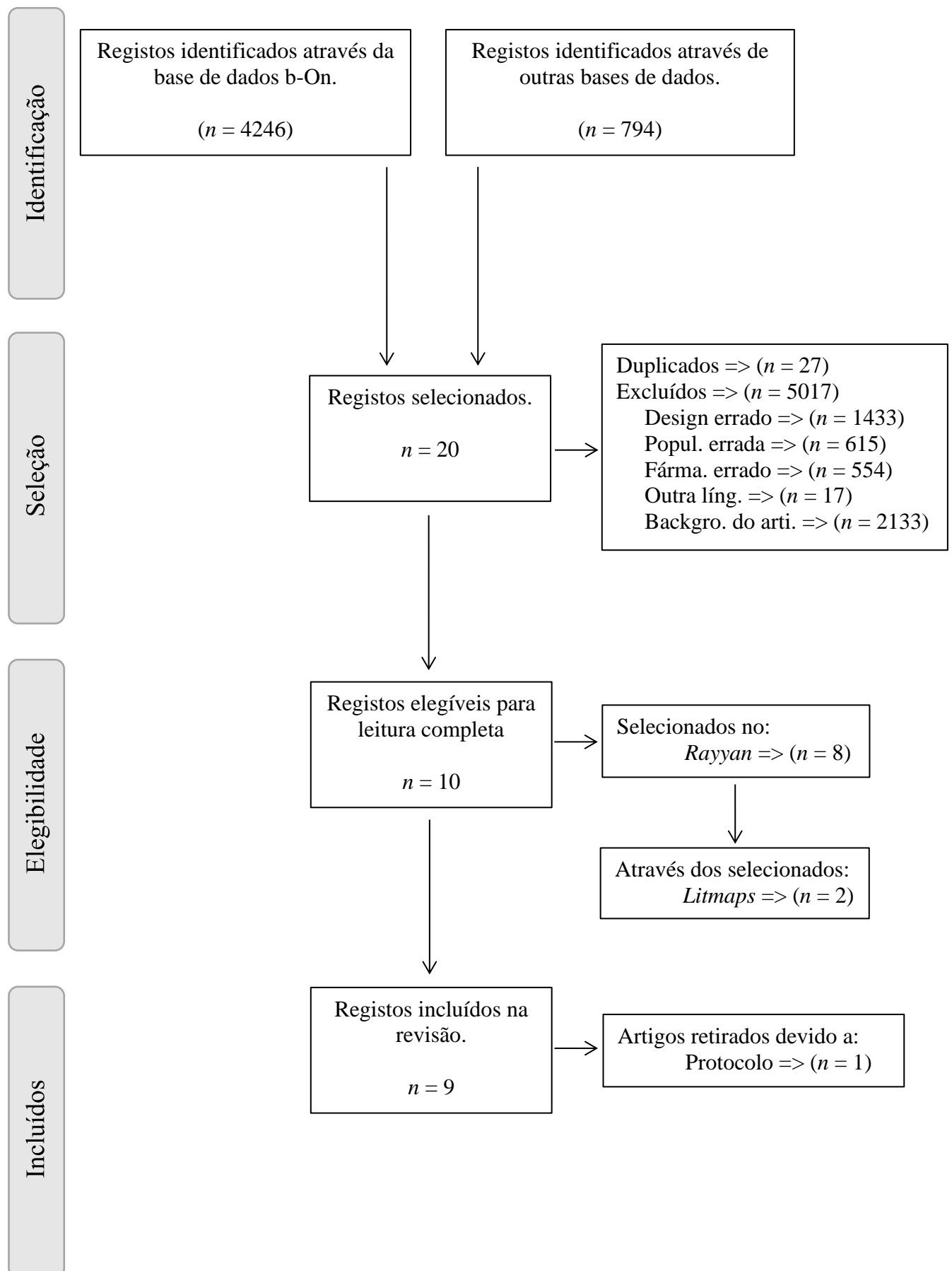


Tabela 2

Valores de kappa e respetivo valor de significância.

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	,623	,082	47,763	,000
N of Valid Cases		5037			

Tabela 3

Representação da Tabela CrossTabs entre os dois Avaliadores.

		Avaliador2		Total	
		1	2		
Avaliador1	Sim	Count	15	0	15
		Expected Count	1	14.9	15.0
		% of Total	.3%	.0%	.3%
	Não	Count	18	5004	5022
		Expected Count	32.9	4989.1	5022.0
		% of Total	.4%	99.3%	99.7%
Total		Count	33	5004	5037
		Expected Count	33.0	5004.0	5037.0
		% of Total	.7%	99.3%	100.0%

2.4. Análise Qualitativa

A análise qualitativa foi realizada com base numa escala, a escala *PEDro*, esta escala foi primeiramente elaborada com base na lista de *Delphi* desenvolvida por Verhagen e colaboradores (1998). Esta escala é constituída por 11 itens, sendo o seu aglomerado baseado em grande parte num gênero de consenso de peritos e não em elementos empíricos. A novidade nesta escala em comparação à lista de *Delphi* surge nos dois itens adicionais, os itens 8 e 10, acrescentados na escala (Anexo 2).

O objetivo primário desta escala consiste na análise detalhada da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados de forma a serem incluídos com uma maior segurança na revisão, sendo que quanto mais aproximada da pontuação 10 estiver, melhor é a qualidade metodológica do ensaio clínico, melhor é o desenho do estudo e mais em consideração o estudo deverá ser tido em conta (Tabela 4) (Elkins et al., 2013; PEDro, 2023). É ainda de notar, que apesar de inicialmente esta escala ter sido desenvolvida para analisar a qualidade de estudos que comportem intervenções fisioterapêuticas, mais recentemente, têm sido incluídas intervenções noutras áreas e disciplinas, como médicas (Elkins et al., 2013). Como nesta revisão 2 dos estudos incluídos não se tratam de estudos randomizados, não foram sujeitos a esta análise.

Tabela 4

Lista de Critérios para a Avaliação da Qualidade de Ensaaios Randomizados Clínicos.

Artigos	Itens											Total	
	1.*	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.		
Hollander et al. (2006)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
Potter et al. (2019)	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	9/10
Herscu et al. (2020)	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	9/10
Hollander et al. (2005)	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	9/10
King et al. (2009)	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	8/10
King et al. (2013)	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	9/10
Reddihough et al. (2019)	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	9/10

Nota. (*) Este primeiro critério não é contabilizado para a pontuação total, mas diz respeito à validade externa daí a sua presença.

É de realçar ao visualizar a Tabela 4, que no item 8 a grande maioria dos artigos não preencheu o critério, sendo que este critério diz respeito a pelo menos 85% dos pacientes terem completado a intervenção até ao seu término, portanto, permanecido até ao fim no estudo (PEDro, 2023).

É possível verificar que na sua grande maioria, parte dos participantes de cada estudo, abandonaram os mesmos derivado a razões como: A decisão por parte dos tutores legais e/ou cuidadores, decisão do clínico/examinador de descontinuar o tratamento, razões pessoais e claro na sua grande maioria devido a efeitos adversos e/ou colaterais (Herscu et al., 2020; Potter et al., 2019; Reddihough et al., 2019).

2.5. Descrição dos Estudos

Nestes 9 estudos a amostragem abrange cerca de 449 crianças e/ou adolescentes, estando estes compreendidos nas faixas etárias entre os 2 e os 18 anos de idade, com apenas 1 estudo a incluir dos 2 aos 6 anos (Potter et al., 2019) e os restantes dos 5 anos para cima. Quanto à variável género, apesar desta não ser referida em alguns dos artigos incluídos para análise (Herscu et al., 2020; King et al., 2009; King et al., 2013; Potter et al., 2019), foi abordada nos restantes, perfazendo nesses restantes 5 estudos um total de 168 do género masculino e 31 do género feminino.

Relativamente ao número de participantes por amostra, este variou entre 18 a 75 participantes, sendo que não foram contabilizados para cada estudo os participantes dos grupos de controlo em caso destes existirem. Destes estudos, 3 deles (33,33%) aglomeraram mais do que 70 participantes (Herscu et al., 2020; King et al., 2009; Reddihough et al., 2019) tendo os restantes 6 estudos (66,66%) abaixo dos 40 participantes.

De acordo com o DSM-V, a PEA engloba não só a PA, a PGD e o SA, englobando assim a maioria dos estudos seleccionados (77,77%), já os restantes estudos, devido à sua data

de validação e publicação ser à priori concepção do DSM-IV, são nomeados como PGD, englobando a PA e o SA (King et al., 2009; Martin et al., 2003; Owley et al., 2004).

2.6. Instrumentos

2.6.1. Rayyan

O programa a que se recorreu nesta metodologia foi o *Rayyan*, um programa desenvolvido pela Fundação Qatar, uma fundação sem lucros que assenta como objetivo o suporte à investigação científica e educação, encontrando-se disponível à população de forma gratuita (Kellermeyer et al., 2018). Através deste programa, é assim possível fazer sugestões de rótulos, criando assim um padrão de seleção o qual confere posteriormente a possibilidade de incluir ou excluir determinados artigos, proporcionando ainda posteriormente sugestões de artigos de possível interesse ao investigador (Couban, 2016).

2.6.2. Litmaps

Após a utilização do rayyan, recorreu-se a um programa chamado *Litmaps*, um programa apenas desenvolvido recentemente em 2016, através do qual, a partir de um simples artigo-origem gera um mapa contendo variados outros artigos que se relacionam com o artigo-origem, seja com base em palavras, tópico ou outros, facilitando deste modo não só a navegação do investigador, como também a procura de estudos relacionados com a temática em questão (Kaur et al., 2022).

2.6.3. Instrumentos nos Artigos

Em todos os estudos, houve necessidade de em determinadas fases e/ou situações de recorrer a determinados instrumentos para derivadas funções, como para auxiliar o

diagnóstico da PEA, auxiliar na avaliação do nível de determinada sintomatologia sentida ou presente e/ou como complemento a outrem (Tabela 5).

Tabela 5*Instrumentos de Diagnóstico e de Complemento utilizados nos estudos*

Artigos	Diagnóstico	Avaliação
Hollander et al. (2006)	<i>Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R); Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G); e o DSM-IV-TR.</i>	<i>Children Yale-Brown Obsessive-Compulsion Scale (CYBOCS); Clinical Global Improvement Scale Adapted to Global Autism (CGI-AD); Fluoxetine Side-Effects Checklist (FSEC); Overt Aggression Scale-Modified (OAS-M).</i>
Potter et al. (2019)	<i>DSM-5; e Autism Diagnostic Observation Schedule-2nd edition (ADOS-2).</i>	<i>Clinical Global Impression Scale-Severity (CGI-S); Clinical Global Impression Scale-Improvement (CGI-I); a Preschool Language Scales-5th edition (PLS-5); Vineland Adaptive Behavior Scales-2nd edition (VABS-II); a Aberrant Behavior Checklist-Community (ABC-C); a Preschool Anxiety Scale-Revised (PAS-R); a Sensory Processing Measure-Preschool (SPM-P); e a Social Responsiveness Scale (SRS-2).</i>
Martin et al. (2003)	<i>ADI-R; e Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS).</i>	<i>CGI-S; a CYBOCS; Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED); e The Wechsler Intelligence Schedule for Children-III (WISC-III).</i>
Herscu et al. (2020)	<i>DSM-IV-TR; a ADI-R; e o ADOS-G.</i>	<i>Children`s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale for Pervasive Developmental Disorders (CYBOCS-PDD); a CGI; a Caregiver Strain Questionnaire (CSQ)</i>
Hollander et al. (2005)	<i>ADI-R; a ADOS-G; e DSM-IV-TR.</i>	<i>Children`s Yale-Brown Obsessive-Compulsion Scale (CYBOCS O-C Checklist); a CGI-AD; a FSEC; a OAS-M; Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS); Wechsler Preschool and Primary Intelligence Scale-Revised (WPPSI-R); a WISC-III; Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III); e a Leiter International Performance Scale-Revised.</i>
King et al. (2009)	<i>DSM-IV-TR; a ADI-R; e o ADOS.</i>	<i>Clinical Global Impressions, Severity of Illness Scale; CYBOCS-PDD; a parent-rated Repetitive Behavior Scale-Revised; a ABC-C.</i>
King et al. (2013)	<i>Diagnosticados em variados centros clínicos.</i>	<i>ABC-C; Child and Adolescent Symptom Inventory (CASI); a RBS-R; a CYBOCS; a VABS; a CSQ; e a CGI-S.</i>
Reddihough et al. (2019)	<i>DSM-IV-TR; e ADI-R.</i>	<i>CYBOCS-PDD; a CGI; a RBS-R; a SCAS; e a ABC-C.</i>
Owley et al. (2004)	<i>DSM-IV; ADI-R; e ADOS.</i>	<i>ABC-C; e a CGI.</i>

Nota. Número de artigos não representa a totalidade de artigos analisados no Rayyan, dado o número de artigos duplicados extraídos previamente (*).

PARTE III

3. Resultados

Todos os estudos tiveram recurso a pelo menos um dos fármacos ISRS para a sua intervenção com as crianças e/ou adolescentes com PEA, sendo que 4 estudos recorreram à fluoxetina (44,44%) (Herscu et al., 2020; Hollander et al., 2005; Hollander et al., 2006; Reddihough et al., 2019), 2 dos estudos foi administrado aos pacientes citalopram (22,22%) (King et al., 2009; King et al., 2013), sendo que depois cada um dos outros 3 estudos utilizaram para administrar respetivamente escitalopram (Owley et al., 2004), sertralina (Potter et al., 2019) e fluvoxamina (Martin et al., 2003). Relativamente ao objetivo de cada artigo, existe uma diferenciação, nomeadamente na análise e determinação da eficácia de tais tratamentos à base de ISRS com crianças com PEA, tratando-se de 7 estudos clínicos randomizados double-blind (77,77%) e 2 estudos open-label (22,22%) (Martin et al., 2003; Owley et al., 2004).

Nesta revisão, dos 9 estudos que foram incluídos, metade englobaram o ISRS fluoxetina. Em 3 dos estudos analisados, as dosagens com toma via oral variou entre os 2 e 2,5 mg por dia (Herscu et al., 2020; Hollander et al., 2005; Hollander et al., 2006), sendo que nos restantes constatou-se uma variação dentre 4 a 8 mg por dia (Reddihough et al., 2019).

3.1. Fluoxetina

Dos artigos selecionados e incluídos, todos à exceção do artigo de Herscu e colaboradores (2020) confirmaram a eficiência da administração dos ISRS, neste caso a fluoxetina, para o tratamento de determinados sintomas da PEA, como uma redução dos comportamentos repetitivos e redução dos níveis de ansiedade e nervosismo (Hollander et al., 2005; Hollander et al., 2006), níveis significativamente mais baixos de comportamentos obsessivo-compulsivos (Reddihough et al., 2019) e até mesmo um menor número de

problemas relativamente ao humor no artigo de Herscu e colaboradores (2020) que revelou na globalidade uma ineficiência da administração de fluoxetina.

Relativamente aos efeitos adversos e/ou colaterais, pode-se constatar que nos 4 artigos que usam a fluoxetina, os grupos de tratamento e de placebo não diferiram significativamente entre si no que diz respeito aos efeitos adversos e/ou colaterais (Herscu et al., 2020; Hollander et al., 2005; Hollander et al., 2006; Reddihough et al., 2019). Todavia, muitos dos artigos abordam determinados efeitos adversos como resultado da administração deste fármaco em jovens e adolescentes com PEA, sendo os mais comuns, diarreia, vômitos, agitação e perturbações no ciclo de sono (Herscu et al., 2020; Hollander et al., 2005; Reddihough et al., 2019), havendo alguns mais graves como a urticaria e a ideação suicida (Herscu et al., 2020), estando na Tabela 6 tudo reportado em concomitância com a administração de outros fármacos.

3.2. Citalopram

No caso dos 2 artigos que usaram o citalopram, denotou-se que os mesmos tinham administração de toma via oral, sendo reportado que esta dosagem inicial era de 2,5 mg por dia num dos artigos (King et al., 2009), tendo como máxima dosagem em ambos de 20 mg por dia (King et al., 2009; King et al., 2013). Já no artigo de King e colaboradores (2009), quando comparados os grupos de tratamento e placebo, verificou-se que a administração de citalopram não apresentou mudanças significativas de acordo com os resultados na CGI e na CT-BOCS, não suportando o citalopram para o tratamento dos comportamentos repetitivos. Contudo, mostrou-se significativamente associada a eventos adversos e/ou colaterais, particularmente o aumento do nível de energia, impulsividade, diminuição da concentração, hiperatividade, diarreia, insónia e pele seca.

Igualmente, no artigo de King e colaboradores (2013) com base nos resultados, constatou-se que o citalopram não se apresenta como uma vantagem para o tratamento dos comportamentos repetitivos de crianças e adolescentes com PEA, comparativamente ao placebo que até mostrou-se mais vantajoso que a própria medicação. Constatou-se ainda que os participantes no grupo de tratamento tinham um número significativamente maior de efeitos adversos e/ou colaterais, comparativamente aos do grupo de controlo (Tabela 6).

3.3. Outros ISRS

Utilizando a fluvoxamina como o ISRS de administração, apenas se verificou o estudo de Martin e colaboradores (2003), no qual a administração se iniciava por 12,5 ou 25 mg por dia consoante se o peso fosse abaixo ou acima dos 40 kg e com ajustamentos semanais. Martin e colaboradores (2003), mostraram então que a fluvoxamina não se apresenta significativamente relacionada com melhorias a nível dos sintomas relativos à ansiedade e obsessivos-compulsivos. Relativamente a evento adversos, constatou-se que pelo menos 13 crianças reportaram pelo menos um evento adverso e/ou colateral, sendo os mais comuns a agitação, perturbações do sono, dores de cabeça, mudanças no apetite (normalmente um decréscimo) e rinite (representado na Tabela 6).

No estudo de Potter e colaboradores (2019), constatou-se que a dosagem inicial de administração era de 2,5 ou 5 mg por dia consoante a idade do participante ser abaixo ou acima dos 4 anos de idade. Potter e colaboradores (2019) demonstraram ainda no seu estudo preliminar, que o grupo de sertralina quando comparado com o placebo, não se demonstra benéfico para o tratamento de sintomas de crianças e adolescentes com PEA. Relativamente aos eventos adversos reportados, não foram encontradas diferenças significativas em termos de características entre os dois grupos, sendo que de entre os vários mencionados, os mais prevalentes foram infeções respiratórias (28,92%), hiperatividade e distúrbios do sono

(8,43% cada), diarreia (6,63%), febre (6,02%), vômitos e agressividade/irritabilidade (5,42% cada) e gastroenterite e infecção no ouvido (4,22% cada) entre outros.

Por fim no estudo de Owley e colaboradores (2004), a dosagem foi sempre aumentando semanalmente, iniciando nos 2,5 mg por dia e podendo atingir os 20 mg por dia, caso o nível de tolerabilidade fosse aceitável e os efeitos colaterais e/ou adversos reduzidos. Neste estudo, o escitalopram mostrou-se uma medicação útil para o tratamento dos sintomas da PGD, contudo, dos 23 participantes, 18 experienciaram algum tipo de efeito colateral devido ao tratamento, havendo assim uma redução na dosagem. Os efeitos colaterais e/ou adversos foram principalmente a irritabilidade ($k = 7$), a hiperatividade ($k = 6$) e níveis elevados de hiperatividade e irritabilidade observados ($k = 5$). Não foram identificados efeitos adversos mais graves como ideação suicida ou aumento de comportamento mutilador.

Tabela 6

Efeitos Colaterais e/ou Adversos do Tratamento com ISRS, dispostos por Artigo.

Artigos	Diarreia	Vômitos	Insônia	Agitação	Ativação	Infeção Res- piratória	Urticaria	Ideação Suicida	Sedação	Anorexia	Náuseas	Distúrbios de sono
Hollander et al. (2006)												
Potter et al. (2019)	X	X				X						X
Martin et al. (2003)				X								X
Herscu et al. (2020)	X	X	X	X	X	X	X	X				X
Hollander et al. (2005)	X			X					X	X		
King et al. (2009)	X		X									
King et al. (2013)												
Reddihough et al. (2019)	X										X	X
Owley et al. (2004)												

Nota. Nos estudos de Hollander et al. (2006) e de King et al. (2013) foram encontrados efeitos colaterais e/ou adversos, mas não foram especificados nos respectivos estudos.

Tabela 6 (cont.)

Efeitos Colaterais e/ou Adversos do Tratamento com ISRS, dispostos por Artigo.

Artigos	Impulsividade	Redução da concentração	Cefaleia	Redução de apetite	Rinite	Febre	Agressividade/Irritabilidade	Infeção no Ouvido	Gastroenterite	Hiperatividade	Pele Seca
Hollander et al. (2006)											
Potter et al. (2019)						X	X	X	X	X	
Martin et al. (2003)			X	X	X						
Herscu et al. (2020)											
Hollander et al. (2005)											
King et al. (2009)	X	X								X	X
King et al. (2013)											
Reddihough et al. (2019)							X				
Owley et al. (2004)	X									X	

Nota. Nos estudos de Hollander et al. (2006) e de King et al. (2013) foram encontrados efeitos colaterais e/ou adversos, mas não foram especificados nos respectivos estudos.

Através do aglomerado de informação nos respetivos artigos a respeito dos efeitos colaterais e/ou adversos, verificam-se alguns efeitos mais prevalentes em comparação com outros que podem ou não colocar em causa o tratamento com os ISRS. Em 55,55% dos artigos, a diarreia foi relatada como sendo um dos efeitos colaterais mais prevalentes, sendo relatada como efeito colateral para a fluoxetina, sertralina e citalopram (Herscu et al., 2020; Hollander et al., 2005; King et al., 2009; Potter et al., 2019; Reddihough et al., 2019). Já os distúrbios de sono, estiveram presentes em 44,44% dos artigos como um dos efeitos colaterais, não só da fluoxetina, como também da fluvoxamina e da sertralina (Herscu et al., 2020; Martin et al., 2003; Potter et al., 2019; Reddihough et al., 2019). Por fim, pode-se denotar ainda em 33,33% dos artigos, uma prevalência de outros dois efeitos colaterais, a agitação e hiperatividade, sendo a agitação um efeito colateral da fluoxetina e fluvoxamina (Herscu et al., 2020; Hollander et al., 2005; Martin et al., 2003) e a hiperatividade um efeito colateral da administração da sertralina, escitalopram e citalopram (King et al., 2009; Potter et al., 2019; Reddihough et al., 2019).

Outros efeitos colaterais e/ou adversos não tanto prevalentes foram ainda reportados, como os vômitos (Herscu et al., 2020; Potter et al., 2019), as insónias (Herscu et al., 2020; King et al., 2009), as infeções respiratórias (Herscu et al., 2020; Potter et al., 2019), a impulsividade (King et al., 2009; Owley et al., 2004) e a irritabilidade/agressividade (Potter et al., 2019; Reddihough et al., 2019), perfazendo um total de 22,22% dos artigos os quais devem igualmente ser considerados aquando na administração de ISRS.

PARTE IV

4. Discussão

Ao longo da elaboração da revisão sistemática, procurou-se entender a dimensão do peso da balança custo-benefício para o tratamento de determinados sintomas característicos de crianças e/ou adolescentes com diagnóstico de PEA, recorrendo a fármacos à base dos ISRS. A PEA caracteriza-se por determinados sintomas como uma ineficiência a nível da interação social, a nível comunicacional, de comportamentos repetitivos obsessivo-compulsivos entre outros (Williams et al., 2013), como tal, determinadas intervenções não farmacológicas e/ou farmacológicas, sejam elas administradas de forma individual ou em concomitância, devem ser consideradas na fase de tratamento destes sintomas característicos da PEA (Betha & Sikich, 2007; Smith, 1999). Como via de tratamento farmacológico foram abordados os ISRS, sendo que estes têm sido bastante utilizados nas últimas duas décadas dados os seus baixos níveis de efeitos colaterais e/ou adversos e elevada eficácia em adultos, não havendo contudo, evidência suficiente que comprove a sua eficácia quando administrados a crianças e/ou jovens (Wolraich, 2003).

Com base na evidência e nos resultados obtidos nesta revisão, é possível considerar que dos ISRS apresentados nos artigos escolhidos, a sertralina, o citalopram e a fluvoxamina, além de não se apresentarem significativamente relacionados com melhorias nos sintomas da PEA nas crianças e/ou adolescentes, demonstram um aglomerado de efeitos colaterais e/ou adversos (e.g., diarreia e distúrbios de sono) que podem colocar em causa a sua administração em crianças e/ou adolescentes com PEA (King et al., 2009; King et al., 2013; Martin et al., 2003; Potter et al., 2019). No artigo de Potter e colaboradores (2019), estes efeitos colaterais não diferiram significativamente entre o grupo de tratamento e de placebo, havendo, contudo, evidência contrária como a revisão de Persico e colaboradores (2021) com crianças, que enaltecem a utilidade da sertralina por ser eficiente no tratamento de sintomas como os comportamentos repetitivos, a agitação e a irritabilidade, sendo esta última enunciada no

artigo de Potter e colaboradores (2019) como um dos efeitos adversos reportados. É de realçar, que dado apenas ter sido incluído um artigo com a sertralina como meio de intervenção, generalizações não deverão ser tidas em conta (Potter et al., 2019). Assim como anteriormente mencionado, o citalopram não se apresenta significativamente relacionado com melhorias nos sintomas da PEA, o que vai de encontro à revisão realizada por Williams e colaboradores (2013), que corroboram com o défice de evidência que defenda o citalopram como fármaco que melhore os sintomas desta perturbação.

De acordo com os resultados desta revisão, a fluoxetina e o escitalopram, foram os ISRS que aparentam apresentar-se como melhor via para a intervenção farmacológica (Hollander et al., 2005; Owley et al., 2004), devido a mostrarem melhorias significativas no que respeita aos sintomas da PEA, como os comportamentos repetitivos e os níveis de ansiedade e nervosismo no caso da fluoxetina (Hollander et al., 2005; Hollander et al., 2006). Todavia, no que respeita aos efeitos colaterais da intervenção com fluoxetina, denotou-se que em todos os artigos referentes à mesma (i.e., 4), que efeitos colaterais e/ou adversos foram mais prevalentes que outros, como a diarreia, agitação e os distúrbios do ciclo de sono (Herscu et al., 2020; Hollander et al., 2005; Reddihough et al., 2019), sendo que no caso do estudo de DeLong e colaboradores (1998), uma das razões para o término da intervenção foi a agitação igualmente demonstrada pelas crianças com PEA. No estudo de Cook e colaboradores (1992) com crianças com PEA e retardação mental, efeitos colaterais semelhantes como um aumento da agitação e distúrbios do ciclo de sono, nomeadamente, insónias, perfizeram a maioria dos efeitos colaterais e/ou adversos neste estudo.

Estas descobertas são relevantes, dado que revisões sistemáticas anteriores como a de West e colaboradores (2009), demonstraram que os ISRS são um tanto eficientes no tratamento de determinados sintomas da PEA. Contudo, assim como nesta revisão, também anteriores demonstram que apesar da eficiência no tratamento de sintomas, são normalmente

acompanhadas por efeitos colaterais e/ou adversos, mesmo que a dosagem seja reduzida como na maioria dos estudos (Hollander et al., 2005; Hollander et al., 2006; Owley et al., 2004; West et al., 2009).

Já outras revisões como a de Williams e colaboradores (2013), alegam que não há evidência suficiente que comprove a eficácia destes fármacos no tratamento de sintomas da PEA em crianças e/ou adolescentes, havendo até o surgimento de evidência que não só comprove que não são eficientes, como podem devido aos efeitos colaterais e/ou adversos provocar danos substanciais ao paciente. Através da análise qualitativa, foi possível perceber que muitos dos artigos demonstraram uma perda de 15% dos participantes dos estudos, muito embora os efeitos colaterais e/ou adversos não fossem o único factor, são um factor crucial que deverá ser tido em conta no momento da administração das ISRS (PEDro, 2023; Williams et al., 2013).

Apesar de os ISRS se constituírem como um meio de intervenção farmacológico para a terapêutica com crianças com diagnóstico de PEA (Thorkelson et al., 2019), também intervenções não farmacológicas devem ser consideradas no processo terapêutico, especialmente com o apoio e participação dos próprios tutores e/ou cuidadores (Pereira, 2005).

Nestas intervenções não farmacológicas, podem ser incluídas algumas como, as intervenções psicanalítica, comportamental, construtivista e desenvolvimentista, cognitiva e a cognitivo-comportamental (Pereira, 2005). Aqui o papel de profissionais como, o psicólogo, o neuropsicólogo e os pedopsiquiatras, será fundamental, pois irão agir como uma equipa multidisciplinar de forma a oferecer um tratamento mais eficiente a estas perturbações, promovendo assim o bem-estar a nível da saúde mental ao detentor da perturbação (Strunk et al., 2017). Todavia, devido à continua escassez destes profissionais para o tratamento destas perturbações e com o aumento do número de indivíduos diagnosticados, torna-se um desafio

cada vez maior atingir um tratamento mais amplo que abranja toda esta população (Marrus et al., 2023; WHO, 2022).

4.1. Limitações do Estudo

No decurso da execução desta revisão sistemática, algumas limitações foram encontradas pelos investigadores. A escassez de estudos controlados randomizados double-blind, apesar de muitos dos estudos incluídos se tratarem de estudos randomizados, dois dos estudos tratavam-se de estudos em que os pacientes têm conhecimento da alocação no grupo (Martin et al., 2003; Owley et al., 2004), o que acaba por restringir as conclusões retiradas acerca da eficiência e segurança que a administração destes fármacos comporta, especialmente para uma faixa etária juvenil.

Outra limitação deste estudo, prende-se na ocultação de determinados efeitos colaterais e/ou adversos, ou seja, em determinados artigos (Hollander et al., 2006; King et al., 2013) não ser possível conhecer com detalhe quais os efeitos colaterais e/ou adversos experienciados pelos participantes ao longo da realização do estudo, dificultando deste modo algumas conclusões e possíveis generalizações acerca do fármaco para tratamento de sintomas da PEA em questão.

Ainda de incluir como limitação, o tempo de follow-up, visto que o tempo de follow-up não foi significativamente prolongado em muitos dos artigos incluídos, pois muitos dos efeitos colaterais e/ou adversos não são imediatos ou podem-se desenvolver passado alguns meses ou anos (King et al., 2009; Martin et al., 2003).

4.2. Estudos Futuros

Estudos futuros deverão se focar em tratamentos com os ISRS mais prolongados, no sentido de realmente identificar com maior precisão quais os efeitos colaterais e/ou adversos

a longo prazo, dado que a grande maioria dos estudos incluídos nesta revisão teve uma duração entre 10 semanas a 6 meses (Martin et al., 2003; Owley et al., 2004; Potter et al., 2019), ajudando no peso da balança custo-benefício.

Foi demonstrada ao longo desta revisão, a clara necessidade de mais estudos futuros com ensaios randomizados double-blind, para que assim se possa generalizar conclusões destes tratamentos com estes fármacos, verificando assim, se os riscos que estes comportam são maiores ou não comparativamente aos seus possíveis benefícios (King et al., 2009).

PARTE V

5. Conclusão

Através da atual revisão sistemática acerca dos efeitos colaterais e/ou adversos resultantes da administração de fármacos (i.e., ISRS) em crianças e/ou adolescentes com PEA, conclui-se, com base nos resultados, que nem todos os fármacos englobados nos ISRS poderão mostrar uma análise custo-benefício positiva, devido aos efeitos colaterais e/ou adversos que acarretam durante ou após o processo de tratamento e/ou intervenção.

Deste modo, os resultados sugerem que os ISRS (i.e., fluvoxamina, sertralina e citalopram) poderão não ser os melhores fármacos a ser administrados a pacientes da faixa etária juvenil dada a sua baixa eficácia no tratamento de determinados sintomas de PEA (e.g., comportamentos repetitivos) e o elevado risco a nível de efeitos colaterais e/ou adversos originados no decorrer do tratamento (e.g., diarreia e agitação). No que concerne à fluoxetina e ao escitalopram, estes demonstraram uma eficácia quando administrados no tratamento dos sintomas da PEA (e.g., comportamentos repetitivos, nervosismo e ansiedade). Contudo, estes fármacos apresentaram diversos efeitos colaterais e/ou adversos semelhante a outros ISRS que poderão interferir no tratamento (e.g., diarreia, agitação e infeções respiratórias).

Apesar das conclusões, acima mencionadas, estas não poderão ser generalizadas face às limitações existentes no estudo, sendo elas: o reduzido número de artigos e/ou dados recolhidos, o tempo de latência para a observação e análise de efeitos colaterais e/ou adversos. Assim sendo, é recomendado que, em estudos futuros, estas variáveis possam ser consideradas de forma a retirar-se conclusões e validar a administração destes fármacos em crianças e adolescentes detentores desta perturbação.

A elaboração desta revisão constitui-se como um dos primeiros passos para que, futuramente, sejam explorados e detalhados os benefícios e respetivos riscos que as administrações destes fármacos poderão abranger. Sendo que, numa primeira instância,

salienta-se a importância de existir uma intervenção não farmacológica e multidisciplinar (e.g., Neuropediatria e Psicologia) através de estimulação de funções executivas.

A elaboração desta revisão sistemática surge da necessidade de aprofundamento e análise dos ISRS devido à quantidade de estudos existentes, a qual apresenta ser limitada mostrando assim uma maior relevância da exploração desta temática até então pouco debruçada, bem como do interesse pessoal e/ou curiosidade no processo de receita, administração, tratamento de sintomas e consequentes efeitos colaterais e/ou adversos. Com a presente investigação, foi possível consolidar conhecimentos teóricos, previamente adquiridos, acerca das PN (i.e., PEA) para a fundamentação teórica e respetivo desenvolvimento metodológico do estudo.

PARTE VI

6. Referências

- Aishworiya, R., Valica, T., Hagerman, R., & Restrepo, B. (2022). An update on psychopharmacological treatment of autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics*, 19(1), 248-262. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01183-1>.
- AlSalehi, S. M., & Alhifthy, E. H. (2020). Autism Spectrum Disorder. In Salih, M.A. (eds.). *Clinical Child Neurology* (pp. 275-292). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43153-6_10.
- American Psychiatric Association. (1980). Pervasive Developmental Disorder (pp. 86-90). In *DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3th ed.). The American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1987). Pervasive Developmental Disorder (pp. 33-39). In *DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3th ed.). The American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). Pervasive Developmental Disorder (pp. 65-78). In *DSM-IVTM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). The American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). Autism Spectrum Disorder (pp. 50-59). In *DSM-5TM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5^a ed.). American Psychiatric Association.
- Atmaca, M. (2020). Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: current management perspectives. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 1043. <https://doi.org/10.2147/NDT.S185757>.
- Bethea, T. C., & Sikich, L. (2007). Early pharmacological treatment of autism: a rationale for developmental treatment. *Biological psychiatry*, 61(4), 521-537. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.021>.

- Bölte, S., Girdler, S., & Marschik, P. B. (2019). The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(7), 1275-1297. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2988-4>.
- Chu, A., & Wadhwa, R. (2022). Selective serotonin reuptake inhibitors. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Cook, E. H., Rowlett, R., Jaselskis, C., & Leventhal, B. L. (1992). Fluoxetine Treatment of Children and Adults with Autistic Disorder and Mental Retardation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 31(4), 739-745. <https://doi.org/10.1097/00004583-199207000-00024>.
- Couban, R. (2016). Covidence and rayyan. *Journal of the Canadian Health Libraries Association/Journal de l'Association des bibliothèques de la santé du Canada*, 37(3). <https://doi.org/10.5596/c16-025>.
- CUF. (2023). *Perturbação do Espectro do Autismo (PEA): O que é?*. Retirado de <https://www.cuf.pt/saude-a-z/perturbacao-do-espetro-do-autismo>.
- Deb, S., Roy, M., Limbu, B., & Bertelli, M. (2022). Anti-anxiety medications and novel treatments for autism. In *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorder: Assessment, Diagnosis, and Treatment* (pp. 1157-1172). Springer International Publishing.
- DeLong, G. R., Teague, L. A., & Kamran, M. M. (1998). Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 40(8), 551-562. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1998.tb15414.x>.
- Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Hanna, T. A., Ochoa, C. O., Patti, S. J., Ghaffar, Y. A., Kaye, A. D., Viswanath, O., Urits, I., Boyer, A. G., Cornett, E. M., & Kaye, A. M. (2021). Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: a narrative

review. *Neurology International*, 13(3), 387-401.

<https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>.

Elkins, M. R., Moseley, A. M., Sherrington, C., Herbert, R. D., & Maher, C. G. (2013).

Growth in the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) and use of the PEDro scale. *British Journal of Sports Medicine*, 47(4), 188-189.

<http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2012-091804>.

Fennell, L. C., & Johnson, S. A. (2022). Examination of professional biases about autism:

How can we do better?. *The Clinical Neuropsychologist*, 36(5), 1094-1115.

<https://doi.org/10.1080/13854046.2021.1958922>.

Ferguson, J. M. (2001). SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability.

Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry, 3(1), 22.

<https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0105>.

Francés, L., Quintero, J., Fernández, A., Ruiz, A., Caules, J., Fillon, G., Hervás, A., & Soler,

C. (2022). Current state of knowledge on the prevalence of neurodevelopmental disorders in childhood according to the DSM-5: a systematic review in accordance with the PRISMA criteria. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, 16(1),

1-15. <https://doi.org/10.1186/s13034-022-00462-1>.

Garbarino, V. R., Gilman, T. L., Daws, L. C., & Gould, G. G. (2019). Extreme enhancement

or depletion of serotonin transporter function and serotonin availability in autism spectrum disorder. *Pharmacological Research*, 140, 85-99.

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.07.010>.

Gibson, T. B., Ozminkowski, R. J., & Goetzl, R. Z. (2005). The effects of prescription drug

cost sharing: a review of the evidence. *The American Journal of Managed Care*, 11(11), 730-740.

- Hadjikhani, N. (2010). Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: is there a link?. *Medical hypotheses*, 74(5), 880-883.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.11.015>.
- Harrington, R. A., Lee, L. C., Crum, R. M., Zimmerman, A. W., & Hertz-Picciotto, I. (2014). Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay. *Pediatrics*, 133(5), e1241-e1248. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3406>.
- Herscu, P., Handen, B. L., Arnold, L. E., Snape, M. F., Bregman, J. D., Ginsberg, L., Hendren, R., Kolevzon, A., Melmed, R., Mintz, M., Minshew, N., Sikich, L., Attalla, A., King, B., Owley, T., Childress, A., Chugani, H., Frazier, J., Cartwright, C., Murphy, T., & Autism Speaks Autism Clinical Trials Network. (2020). The SOFIA study: negative multi-center study of low dose fluoxetine on repetitive behaviors in children and adolescents with autistic disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 50, 3233-3244. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04120-y>.
- Hodges, H., Fealko, C., & Soares, N. (2020). Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational pediatrics*, 9(1), S55-S65. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>.
- Hollander, E., Phillips, A., Chaplin, W., Zagursky, K., Novotny, S., Wasserman, S., & Iyengar, R. (2005). A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 582-589. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300627>.
- Hollander, E., Swanson, E., Anagnostou, E., Phillips, A., Chaplin, W., & Wasserman, S. (2006). Liquid fluoxetine versus placebo for repetitive behaviors in childhood autism. *Progress in neurotherapeutics and neuropsychopharmacology*, 1(1), 105-113. <https://doi.org/10.1017/S1748232105000108>.

- Jones, L. A., Sun, E. W., Martin, A. M., & Keating, D. J. (2020). The ever-changing roles of serotonin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *125*, 105776. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105776>.
- Kanner, L. (1944). Early infantile autism. *The Journal of Pediatrics*, *25*(3), 211-217. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(44\)80156-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(44)80156-1).
- Kaur, A., Gulati, S., Sharma, R., Sinhababu, A., & Chakravarty, R. (2022). Visual citation navigation of open education resources using Litmaps. *Library Hi Tech News*, *39*(5), 7-11. <https://doi.org/10.1108/LHTN-01-2022-0012>.
- Kellermeyer, L., Harnke, B., & Knight, S. (2018). Covidence and rayyan. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, *106*(4), 580-583. <https://doi.org/10.5195/jmla.2018.513>.
- King, B. H., Dukes, K., Donnelly, C. L., Sikich, L., McCracken, J. T., Scahill, L., ... & Hirtz, D. (2013). Baseline factors predicting placebo response to treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders: a multisite randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*, *167*(11), 1045-1052. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2698>.
- King, B. H., Hollander, E., Sikich, L., McCracken, J. T., Scahill, L., Bregman, J. D., ... & Ritz, L. (2009). Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Archives of general psychiatry*, *66*(6), 583-590. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.30>.
- Lam, K. S. L., Aman, M. G., & Arnold, L. E. (2006). Neurochemical correlates of autistic disorder: A review of the literature. *Research in Developmental Disabilities*, *27*(3), 254-289. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2005.03.003>.

- Lamy, M., Pedapati, E. V., Dominick, K. L., Wink, L. K., & Erickson, C. A. (2020). Recent advances in the pharmacological management of behavioral disturbances associated with autism spectrum disorder in children and adolescents. *Pediatric Drugs*, 22, 473-483. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00408-0>.
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*, 33(1), 159. <https://doi.org/10.2307/2529310>.
- Lucchelli, J. P., & Bertschy, G. (2018). Low-Dose Fluoxetine in Four Children with Autistic Spectrum Disorder Improves Self-Injurious Behavior, ADHD-Like Symptoms, and Irritability. *Case Reports in Psychiatry*, 2018, 1-4. <https://doi.org/10.1155/2018/6278501>.
- Marrus, N., Koth, K. A., Hellings, J. A., McDonald, R., Gwynette, M. F., Muhle, R., Lohr, W. D., & Vasa, R. A. (2023). Psychiatry training in autism spectrum disorder and intellectual disability: Ongoing gaps and emerging opportunities. *Autism*, 27(3), 679-689. <https://doi.org/10.1177/136236132211121>.
- Martin, A., Koenig, K., Anderson, G. M., & Scahill, L. (2003). Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 77-85. <https://doi.org/10.1023/A:1022234605695>.
- Mirkovic, B., & Gérardin, P. (2019). Asperger's syndrome: What to consider?. *L'encephale*, 45(2), 169-174. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.11.005>.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group*. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*, 151(4), 264-269. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>.

- Moore, M. L., Eichner, S. F., & Jones, J. R. (2004). Treating Functional Impairment of Autism with Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(9), 1515-1519. <https://doi.org/10.1345/aph.1d543>.
- Nadeau, J., Sulkowski, M. L., Ung, D., Wood, J. J., Lewin, A. B., Murphy, T. K., May, J. E., & Storch, E. A. (2011). Treatment of comorbid anxiety and autism spectrum disorders. *Neuropsychiatry*, 1(6), 567-578. <https://doi.org/10.2217/np.11.62>.
- Naguy, A., Pridmore, S., & Alamiri, B. (2022). Benzodiazepines in autism spectrum disorder—wise or otherwise?. *CNS spectrums*, 27(5), 552-552. <https://doi.org/10.1017/s1092852921000481>.
- Oliveira, G., Ataíde, A., Marques, C., Miguel, T. S., Coutinho, A. M., Mota-Vieira, L., ... Vicente, A. M. (2007). Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49(10), 726–733. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00726.x>.
- Owley, T., Walton, L., Salt, J., Guter Jr, S. J., Winnega, M., Leventhal, B. L., & Cook Jr, E. H. (2004). An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(4), 343-348. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000153229.80215.a0>.
- Parenti, I., Rabaneda, L. G., Schoen, H., & Novarino, G. (2020). Neurodevelopmental disorders: from genetics to functional pathways. *Trends in Neurosciences*, 43(8), 608-621. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.05.004>.
- PEDro. (2023). *Escala PEDro*. Retirado de <https://pedro.org.au/portuguese/resources/pedro-scale/>.
- Pereira, M. C. (2005). Intervenção (pp. 45-51). Em *Autismo: Uma perturbação pervasiva do desenvolvimento*. Edições Gailivro.

- Persico, A. M., Ricciardello, A., Lamberti, M., Turriziani, L., Cucinotta, F., Brogna, C., Vitiello, B., & Arango, C. (2021). The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review - Part I: The past and the present. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *110*, 110326. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110326>.
- Perucca, P., & Gilliam, F. G. (2012). Adverse effects of antiepileptic drugs. *The lancet neurology*, *11*(9), 792-802. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70153-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70153-9).
- Phelps, L., & Grabowski, J. A. (1991). Autism: A communique for the school psychologist. *School Psychology International*, *12*(4), 299-314. <https://doi.org/10.1177/014303439112400>.
- Pistollato, F., Forbes-Hernández, T. Y., Iglesias, R. C., Ruiz, R., Zabaleta, M. E., Cianciosi, D., Giampieri, F., & Battino, M. (2020). Pharmacological, non-pharmacological and stem cell therapies for the management of autism spectrum disorders: A focus on human studies. *Pharmacological Research*, *152*, 104579. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104579>.
- Potter, L. A., Scholze, D. A., Biag, H. M. B., Schneider, A., Chen, Y., Nguyen, D. V., Rajaratnam, A., Rivera, S. M., Dwyer, P. S., Tassone, F., Al Olaby, R., Choudhary, N. S., Salcedo-Arellano, M. J., & Hagerman, R. J. (2019). A randomized controlled trial of sertraline in young children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 810. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00810>.
- Pourhamzeh, M., Moravej, F. G., Arabi, M., Shahriari, E., Mehrabi, S., Ward, R., Ahadi, R., & Joghataei, M. T. (2022). The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *42*(6), 1671-1692. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01064-9>.

- Reddihough, D. S., Marraffa, C., Mouti, A., O'Sullivan, M., Lee, K. J., Orsini, F., ... & Kohn, M. (2019). Effect of fluoxetine on obsessive-compulsive behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *Jama*, 322(16), 1561-1569. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14685>.
- Reiersen, A. M., & Handen, B. (2011). Commentary on 'Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD)'. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 6(4), 1082-1085. <https://doi.org/10.1002/ebch.786>.
- Rutter, M. (1972). Childhood schizophrenia reconsidered. *Journal of Autism & Childhood Schizophrenia*, 2(4), 315-337. <https://doi.org/10.1007/BF01537622>.
- Sabariego-Navarro, M., Fernández-Blanco, A., Sierra, C., & Dierssen, M. (2022). Neurodevelopmental disorders: 2022 update. *Free Neuropathology*, 3, 8-8. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2022-3801>.
- Salari, N., Rasoulpoor, S., Rasoulpoor, S., Shohaimi, S., Jafarpour, S., Abdoli, N., Khaledi-Paveh, B., & Mohammadi, M. (2022). The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*, 48(1), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>.
- Schuck, R. K., Flores, R. E., & Fung, L. K. (2019). Brief report: Sex/gender differences in symptomology and camouflaging in adults with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 49(6), 2597-2604. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-03998-y>.
- Smith, T. (1999). Outcome of early intervention for children with autism. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 6(1), 33-49. <https://doi.org/10.1093/clipsy.6.1.33>.

- Strunk, J., Leisen, M., & Schubert, C. (2017). Using a multidisciplinary approach with children diagnosed with autism spectrum disorder. *Journal of Interprofessional Education & Practice, 8*, 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.xjep.2017.03.009>.
- Tanner, A., & Dounavi, K. (2021). The emergence of autism symptoms prior to 18 months of age: A systematic literature review. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 51*(3), 973-993. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04618-w>.
- Thorkelson, G., Laughlin, S. F., Turner, K. S., Ober, N., & Handen, B. L. (2019). Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Monotherapy for Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Chart Review. *Journal of child and adolescent psychopharmacology, 29*(9), 705-711. <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0001>.
- Trembath, D., Varcin, K., Waddington, H., Sulek, R., Bent, C., Ashburner, J., Eapen, V., Goodall, E., Hudry, K., Roberts, J., Silove, N., & Whitehouse, A. (2022). Non-pharmacological interventions for autistic children: An umbrella review. *Autism: the International Journal of Research and Practice, 27*(2), 275-295. <https://doi.org/10.1177/13623613221119368>.
- Trzmiel, T., Purandare, B., Michalak, M., Zasadzka, E., & Pawlaczyk, M. (2019). Equine assisted activities and therapies in children with autism spectrum disorder: A systematic review and a meta-analysis. *Complementary therapies in medicine, 42*, 104-113. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.11.004>.
- van't Hof, M., Tisseur, C., van Berckeleer-Onnes, I., van Nieuwenhuyzen, A., Daniels, A. M., Deen, M., Hoek, H. W., & Ester, W. A. (2021). Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019. *Autism, 25*(4), 862-873. <https://doi.org/10.1177/1362361320971107>.

Verhagen, A. P., De Vet, H. C., De Bie, R. A., Kessels, A. G., Boers, M., Bouter, L. M., & Knipschild, P. G. (1998). The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *Journal of clinical epidemiology*, *51*(12), 1235-1241.
[https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00131-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00131-0).

Volkmar, F. R., & McPartland, J. C. (2014). From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. *Annual review of clinical psychology*, *10*, 193-212.
<https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153710>.

Yabut, J. M., Crane, J. D., Green, A. E., Keating, D. J., Khan, W. I., & Steinberg, G. R. (2019). Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: New implications for an ancient molecule. *Endocrine reviews*, *40*(4), 1092-1107.
<https://doi.org/10.1210/er.2018-00283>.

Watson, W. D., Lahey, S., Baum, K. T., Hamner, T., Koterba, C. H., Alvarez, G., ... & Slomine, B. S. (2023). The role of the Neuropsychologist across the stages of recovery from acquired brain injury: a summary from the pediatric rehabilitation Neuropsychology collaborative. *Child Neuropsychology*, *29*(2), 299-320.
<https://doi.org/10.1080/09297049.2022.2086691>.

Werling, D. M., Parikshak, N. N., & Geschwind, D. H. (2016). Gene expression in human brain implicates sexually dimorphic pathways in autism spectrum disorders. *Nature communications*, *7*(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/ncomms10717>.

West, L., Brunssen, S. H., & Waldrop, J. (2009). Review of the evidence for treatment of children with autism with selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, *14*(3), 183-191. <https://doi.org/10.1111/j.1744-6155.2009.00196.x>.

- Williams, K., Wheeler, D. M., Silove, N., & Hazell, P. (2011). Cochrane review: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 6(4), 1044-1078.
<https://doi.org/10.1002/ebch.804>.
- Williams, K., Brignell, A., Randall, M., Silove, N., & Hazell, P. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004677.pub3>.
- Wolraich, M. L. (2003). Annotation: The use of psychotropic medications in children: an American view. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(2), 159-168.
<https://doi.org/10.1111/1469-7610.00110>.
- World Health Organization. (2022). *Autism*. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>.
- World Health Organization. (2023). *Mental health*. Retrieved from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response/?gclid=CjwKCAjwgsqoBhBNEiwAwe5w04uxqc8BXDXb-B2SNIDgz5X_pjLDafFhtm9vSYzEIpp9wj1e1YEfnhoCm5cQAvD_BwE
- Zhao, Y. (2017). What works may hurt: Side effects in education. *Journal of Educational Change*, 18(1), 1-19. <https://doi.org/10.1007/s10833-016-9294-4>.

ANEXOS

7. Anexos

Anexo 1

Número de Artigos encontrados com relevância no programa Litmaps.

Autor(es)	Nome do Artigo	Número de Artigos Selecionados	Número de Artigos Elegíveis
Hollander et al. (2006)	Liquid fluoxetine versus placebo for repetitive behaviors in childhood autism.	8	1
Numerow et al. (2023)	Use of citalopram in pervasive developmental disorders.		
Potter et al. (2019)	A randomized controlled trial of sertraline in young children with autism spectrum disorder.	8	2*
Simonoff et al. (2022)	Citalopram did not significantly improve anxiety in children with autism spectrum disorder undergoing treatment for core symptoms: Secondary analysis of a trial to reduce repetitive behaviors.	2	1
Henry et al. (2009)	Retrial of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Children with Pervasive Developmental Disorders: A Retrospective Chart Review.	4	0
Fakuda et al. (2001)	Clinical evaluation of treatment with fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, in children with autistic disorder.		
Goo et al. (2012)	Retrospective Analyses of Long-Term Use of SSRI in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder.		
Ekinci et al. (2009)	Fluoxetine Induced Fecal Incontinence in a 9 Year Old Child with Autistic Spectrum Disorder: A Case Report.		

Autor(es)	Nome do Artigo	Número de Artigos Selecionados	Número de Artigos Elegíveis
Herscu et al. (2020)	The SOFIA Study: Negative Multi-center Study of Low Dose Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Children and Adolescents with Autistic Disorder.	5	3
Martin et al. (2003)	Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: A prospective, open-label study.	7	2
Hollander et al. (2005)	A Placebo Controlled Crossover Trial of Liquid Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Childhood and Adolescent Autism.	2	2
Lucchelli & Bertschy (2018)	Low-Dose Fluoxetine in Four Children with Autistic Spectrum Disorder Improves Self-Injurious Behavior, ADHD-Like Symptoms, and Irritability.	2	2
Mouti et al. (2014)	Fluoxetine for Autistic Behaviors (FAB trial): study protocol for a randomized controlled trial in children and adolescents with autism.	5	3
Owley et al. (2010)	A pharmacogenetic study of escitalopram in autism spectrum disorders.	5	3*
Scahill & Koenig (1999)	Pharmacotherapy in children and adolescents with pervasive developmental disorders.	3	0
Desousa (2010)	An Open-label Trial of Risperidone and Fluoxetine in Children with Autistic Disorder.	4	1

Autor(es)	Nome do Artigo	Número de Artigos Selecionados	Número de Artigos Elegíveis
Dichter et al. (2010)	fMRI tracks reductions in repetitive behaviors in autism: Two case studies.	0	0
Hollander et al. (2003)	Targeted treatments for symptom domains in child and adolescent autism.	1	1
King et al. (2013)	Baseline Factors Predicting Placebo Response to Treatment in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders.	1	1
Reddihough et al. (2019)	Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders A Randomized Clinical Trial.	4	3
Owley et al. (2004)	An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders.	4	3
DeLong (2008)	Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism.	3	1*
Steingard et al. (1997)	Sertraline Treatment of Transition-Associated Anxiety and Agitation in Children with Autistic Disorder.	3	2

Anexo 2

Escala de PEDro – Português (Portugal)

1. Os critérios de elegibilidade foram especificados	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
2. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupos (num estudo crossover, os sujeitos foram colocados em grupos de forma aleatória de acordo com o tratamento recebido)	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
3. A distribuição dos sujeitos foi cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
4. Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
5. Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
6. Todos os fisioterapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
7. Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave, fizeram-no de forma cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
8. Medições de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
9. Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram medições de resultados receberam o tratamento ou a condição de controlo conforme a distribuição ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para pelo menos um dos resultados-chave por “intenção de tratamento”	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
10. Os resultados das comparações estatísticas inter-grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
11. O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:

A escala PEDro baseia-se na lista de Delphi, desenvolvida por Verhagen e colegas no Departamento de Epidemiologia, da Universidade de Maastricht (Verhagen AP et al (1988). *The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology*, 51(12):1235-41). A lista, na sua maior parte, baseia-se num “consenso de peritos” e não em dados empíricos. Incluíram-se na escala de PEDro dois itens adicionais, que não constavam da lista de Delphi (os itens 8 e 10 da escala de PEDro). À medida que forem disponibilizados mais dados empíricos, pode vir a ser possível ponderar os itens da escala de forma a que a pontuação obtida a partir da aplicação da escala PEDro reflita a importância de cada um dos itens da escala.

O objetivo da escala PEDro consiste em auxiliar os utilizadores da base de dados PEDro a identificar rapidamente quais dos estudos clínicos randomizados, ou quase-randomizados, (ou seja, ECR ou ECC) arquivados na base de dados PEDro poderão ter validade interna (critérios 2-9), e poderão conter suficiente informação estatística para que os seus resultados possam ser interpretados (critérios 10-11). Um critério adicional (critério 1) que diz respeito à validade externa (ou “potencial de generalização” ou “aplicabilidade” do estudo clínico) foi mantido para que a *Delphi list* esteja completa, mas este critério não será usado para calcular a pontuação PEDro apresentada no endereço PEDro na internet.

A escala PEDro não deverá ser usada como uma medida da “validade” das conclusões de um estudo. Advertimos, muito especialmente, os utilizadores da escala PEDro de que estudos que revelem efeitos significativos do tratamento e que obtenham pontuação elevada na escala PEDro não fornecem, necessariamente, evidência de que o tratamento seja clinicamente útil. Adicionalmente, importa saber se o efeito do tratamento foi suficientemente expressivo para poder ser considerado clinicamente justificável, se os efeitos positivos superaram os negativos, e aferir a relação de custo-eficácia do tratamento. A escala não deve ser utilizada para comparar a “qualidade” de estudos clínicos realizados em diferentes áreas de terapia, principalmente porque nalgumas áreas da prática da fisioterapia não é possível satisfazer todos os itens da escala.

Modificada pela última vez em 21 de Junho de 1999
Tradução em Português vez em 13 de Maio de 2009

Indicações para a administração da escala PEDro:

- Todos os critérios **A pontuação só será atribuída quando um critério for claramente satisfeito.** Se numa leitura literal do relatório do ensaio existir a possibilidade de um critério não ter sido satisfeito, esse critério não deve receber pontuação.
- Critério 1** Este critério pode considerar-se satisfeito quando o relatório descreve a origem dos sujeitos e a lista de requisitos utilizados para determinar quais os sujeitos elegíveis para participar no estudo.
- Critério 2** Considera-se que num determinado estudo houve distribuição aleatória se o relatório referir que a distribuição dos sujeitos foi aleatória. O método de aleatoriedade não precisa de ser explícito. Procedimentos tais como lançamento de dados ou moeda ao ar devem considerar-se de distribuição aleatória. Procedimentos de distribuição quase-aleatória tais como os que se efectuam a partir do número de registo hospitalar, da data de nascimento, ou de alternância, não satisfazem este critério.
- Critério 3** *Distribuição cega* significa que a pessoa que determinou a elegibilidade do sujeito para participar no ensaio desconhecia, quando a decisão foi tomada, o grupo a que o sujeito iria pertencer. Deve atribuir-se um ponto a este critério, mesmo que não se diga que a distribuição foi cega, quando o relatório refere que a distribuição foi feita a partir de envelopes opacos fechados ou que a distribuição implicou o contacto com o responsável pela distribuição dos sujeitos por grupos, e este último não estava implicado no ensaio.
- Critério 4** No mínimo, nos estudos de intervenções terapêuticas, o relatório deve descrever pelo menos uma medida da gravidade da condição a ser tratada e pelo menos uma (diferente) medida de resultado-chave que caracterize o ponto de partida. O examinador deve assegurar-se de que, com base nas condições de prognóstico de início, não seja possível prever diferenças clinicamente significativas dos resultados, para os diversos grupos. Este critério é atingido mesmo que somente sejam apresentados os dados iniciais do estudo.
- Critérios 4, 7-11** *Resultados-chave* são resultados que fornecem o indicador primário da eficácia (ou falta de eficácia) da terapia. Na maioria dos estudos, utilizam mais do que uma variável como medida de resultados.
- Critérios 5-7** *Ser cego para o estudo* significa que a pessoa em questão (sujeito, terapeuta ou avaliador) não conhece qual o grupo em que o sujeito é integrado. Mais ainda, sujeitos e terapeutas só são considerados “cegos” se for possível esperar-se que os mesmos sejam incapazes de distinguir entre os tratamentos aplicados aos diferentes grupos. Nos ensaios em que os resultados-chave são relatados pelo próprio (por exemplo, escala visual análoga, registo diário da dor), o avaliador é considerado “cego” se o sujeito foi “cego”.
- Critério 8** Este critério só se considera satisfeito se o relatório referir explicitamente *tanto* o número de sujeitos inicialmente integrados nos grupos *como* o número de sujeitos a partir dos quais se obtiveram medidas de resultados-chave. Nos ensaios em que os resultados são medidos em diferentes momentos no tempo, um resultado-chave tem de ter sido medido em mais de 85% dos sujeitos num destes momentos.
- Critério 9** Uma análise de *intenção de tratamento* significa que, quando os sujeitos não receberam tratamento (ou a condição de controlo) conforme o grupo atribuído, e quando se encontram disponíveis medidas de resultados, a análise foi efectuada como se os sujeitos tivessem recebido o tratamento (ou a condição de controlo) que lhes tido sido atribuído inicialmente. Este critério é satisfeito, mesmo que não seja referida a análise por intenção de tratamento, se o relatório referir explicitamente que todos os sujeitos receberam o tratamento ou condição de controlo, conforme a distribuição por grupos.
- Critério 10** Uma *comparação estatística inter-grupos* implica uma comparação estatística de um grupo com outro. Conforme o desenho do estudo, isto pode implicar uma comparação de dois ou mais tratamentos, ou a comparação do tratamento com a condição de controlo. A análise pode ser uma simples comparação dos resultados medidos após a administração do tratamento, ou a comparação das alterações num grupo em relação às alterações no outro (quando se usou uma análise factorial de variância para analisar os dados, esta última é frequentemente descrita como interacção grupo x tempo). A comparação pode apresentar-se sob a forma de hipóteses (através de um valor de p, descrevendo a probabilidade dos grupos diferirem apenas por acaso) ou assumir a forma de uma estimativa (por exemplo, a diferença média ou a diferença mediana, ou uma diferença nas proporções, ou um número necessário para tratar, ou um risco relativo ou um rácio de risco) e respectivo intervalo de confiança.
- Critério 11** Uma *medida de precisão* é uma medida da dimensão do efeito do tratamento. O efeito do tratamento pode ser descrito como uma diferença nos resultados do grupo, ou como o resultado em todos os (ou em cada um dos) grupos. *Medidas de variabilidade* incluem desvios-padrão (DP's), erros-padrão (EP's), intervalos de confiança, amplitudes interquartis (ou outras amplitudes de quantis), e amplitudes de variação. As medidas de precisão e/ou as medidas de variabilidade podem ser apresentadas graficamente (por exemplo, os DP's podem ser apresentados como barras de erro numa figura) desde que aquilo que é representado seja inequivocamente identificável (por exemplo, desde que fique claro se as barras de erro representam DP's ou EP's). Quando os resultados são relativos a variáveis categóricas, considera-se que este critério foi cumprido se o número de sujeitos em cada categoria é dado para cada grupo.