

**Autore/i:** Michela Cinquini, Silvia Minozzi, Marien Gonzalez Lorenzo, Ivan Moschetti, Vanna Pistotti

**Data:** 01/12/2019

**Domanda:** Negli adulti con ASD con co-occorrenza di ADHD, si dovrebbero utilizzare farmaci stimolanti vs. non utilizzare farmaci stimolanti?

**Setting:** Ambulatoriale e Ospedaliero

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	farmaci stimolanti	no farmaci stimolanti	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**Qualità della vita (QOL)** (follow up: medio 8 settimane; valutata con: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (punteggi maggiori indicano miglioramento); Scala da: 0 a 100)

1 <sup>1</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	molto serio <sup>b</sup>	nessuno	25	29	-	SMD 0.12 maggiore (0.15 inferiore a 0.38 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	---------------------	---------

**Sintomi ADHD** (valutato con: Iperattività, Inattenzione, Oppositività, Disturbi del Comportamento - studi paralleli)

4 <sup>1,2,3,4</sup>	studi randomizzati	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	nessuno	171	176	-	SMD 0.5 inferiore (0.78 inferiore a 0.23 inferiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	-----	-----	---	--	---------------------	---------

**Sintomi ADHD** (valutato con: Iperattività, Inattenzione, Oppositività, Disturbi del Comportamento - studi crossover)

7 <sup>5,6,7,8,9,10,11</sup>	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante <sup>g</sup>	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	nessuno	55	57	-	SMD 0.65 inferiore (0.92 inferiore a 0.38 inferiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
------------------------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	--------------------	--------------------	---------	----	----	---	---	---------------------	---------

**Funzionamento globale - studi paralleli** (follow up: medio 7.4 settimane; valutato con: Children Global Assessment Scale (CGAS), Peds QL-Family functioning, Home Situations Questionnaires-S, Clinical Global Impression (CGI), ABC Community. Punteggi minori indicano miglioramento)

5 <sup>1,2,4,12,13</sup>	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	serio <sup>h</sup>	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	nessuno	184	185	-	SMD 0.39 inferiore (0.74 inferiore a 0.05 inferiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	-----	-----	---	---	---------------------	---------

**Funzionamento globale - studi crossover** (follow up: medio 9 settimane; valutato con: Children Global Assessment Scale (CGAS), Clinical Global Impression (CGI). Punteggi minori indicano miglioramento)

3 <sup>8,9,11</sup>	studi randomizzati	serio <sup>i</sup>	non importante <sup>j</sup>	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	nessuno	42	48	-	SMD 0.61 inferiore (1.26 inferiore a 0.04 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
---------------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	--------------------	--------------------	---------	----	----	---	--	---------------------	---------

**Comportamento problema - Autoaggressività** (follow up: medio 7.4 settimane; valutato con: Repetitive Behavior Scale-self injury subscale (RBS), Nisonger Child Behavior Rating Form- self injurious/stereotypic subscale (Punteggi minori indicano miglioramento); Scala da: 0 a 24)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	farmaci stimolanti	no farmaci stimolanti	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 <sup>5,11</sup>	studi randomizzati	serio <sup>k</sup>	non importante	serio <sup>al</sup>	serio <sup>a</sup>	nessuno	14	14	-	SMD 0.48 inferiore (0.84 inferiore a 0.11 inferiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

Disturbi del sonno (valutato con: CSHQ - Insomnia (studi paralleli) ; Scala da: 27 a 81)

1 <sup>3</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	nessuno	30	32	-	SMD 0.08 maggiore (0.17 inferiore a 0.33 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	----	----	---	---	---------------	---------

Disturbi del sonno (valutato con: Symptoms Checklist - Insomnia (studi crossover))

1 <sup>9</sup>	studi randomizzati	serio <sup>m</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	nessuno	8	8	-	SMD 0.08 maggiore (0.54 inferiore a 0.7 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	---	---	--	---------------------	---------

Narcolessia - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

Sintomi depressivi - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

Dropout (follow up: medio 8.5 settimane; valutato con: Numero di pazienti che hanno discontinuato il trattamento per qualsiasi causa)

6 <sup>1,3,4,13,14</sup>	studi randomizzati	serio <sup>n</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	molto serio <sup>o</sup>	nessuno	21/211 (10.0%)	23/216 (10.6%)	RR 1.04 (0.49 a 2.22)	0 meno per 100 (da 5 meno a 13 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
--------------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	----------------	----------------	--------------------------	--	---------------------	------------

Dropout dovuti ad eventi avversi

6 <sup>1,2,3,4,15</sup>	studi randomizzati	serio <sup>n</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	molto serio <sup>o</sup>	nessuno	12/211 (5.7%)	10/216 (4.6%)	RR 1.96 (0.37 a 10.41)	4 più per 100 (da 3 meno a 44 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
-------------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------	---------------------------------------	---------------------	------------

Eventi avversi (follow up: medio 8.5 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

5 <sup>1,2,3,4,12</sup>	studi randomizzati	molto serio <sup>p</sup>	molto serio <sup>q</sup>	serio <sup>a</sup>	molto serio <sup>o</sup>	nessuno	166/190 (87.4%)	149/194 (76.8%)	RR 1.16 (0.92 a 1.46)	123 più per 1.000 (da 61 meno a 353 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-------------------------	--------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	--------------------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	---------------------	---------

Eventi avversi (qualunque) (follow up: intervallo 5 settimane a 12 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

Valutazione della qualità							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	farmaci stimolanti	no farmaci stimolanti	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 <sup>16,17</sup>	studi randomizzati	serio <sup>r</sup>	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	21/48 (43.8%)	4/42 (9.5%)	<b>OR 7.22</b> (2.21 a 23.57)	<b>337 più per 1.000</b> (da 93 più a 617 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

Eventi avversi (qualunque) (follow up: intervallo 1 settimane a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

2 <sup>18,19</sup>	studi randomizzati	serio <sup>s</sup>	non importante	non importante	molto serio <sup>b</sup>	nessuno	43/109 (39.4%)	30/76 (39.5%)	<b>OR 1.78</b> (0.57 a 5.55)	<b>142 più per 1.000</b> (da 124 meno a 389 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----------------	---------------	---------------------------------	---	---------------------	---------

Eventi avversi gravi (qualunque)

2 <sup>20,21</sup>	studi osservazionali	extremely serious <sup>t</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	460/52851 (0.9%)	229/19154 (1.2%)	<b>RR 1.36</b> (1.17 a 1.57)	<b>4 più per 1.000</b> (da 2 più a 7 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	----------------------	--------------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	--	---------------------	---------

Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: convulsioni)

1 <sup>20</sup>	studi osservazionali	extremely serious <sup>t</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	molto serio <sup>b</sup>	nessuno	4/205 (2.0%)	0/29 (0.0%)	<b>RR 1.31</b> (0.07 a 23.74)	<b>0 meno per 1.000</b> (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------	----------------------	--------------------------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	--------------	-------------	----------------------------------	---	---------------------	---------

Eventi avversi (Sistema nervoso centrale: disturbo psicotico)

1 <sup>21</sup>	studi osservazionali	extremely serious <sup>t</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	856/52646 (1.6%)	229/19125 (1.2%)	<b>RR 1.36</b> (1.17 a 1.57)	<b>4 più per 1.000</b> (da 2 più a 7 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------	----------------------	--------------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	--	---------------------	---------

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: aritmie)

1 <sup>22</sup>	studi osservazionali	extremely serious <sup>t</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	234/- <sup>u</sup>	630/- <sup>u</sup>	<b>RR 1.61</b> (1.48 a 1.74)	<b>1.000 più per 1.000</b> (da 1.000 più a 1.000 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------	----------------------	--------------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--------------------	--------------------	---------------------------------	--	---------------------	---------

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ipertensione)

1 <sup>22</sup>	studi osservazionali	extremely serious <sup>t</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	92/- <sup>u</sup>	304/- <sup>u</sup>	<b>RR 1.07</b> (0.94 a 1.22)	<b>1.000 più per 1.000</b> (da 1.000 meno a 1.000 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------	----------------------	--------------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-------------------	--------------------	---------------------------------	---	---------------------	---------

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: infarto miocardico)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	farmaci stimolanti	no farmaci stimolanti	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 <sup>22</sup>	studi osservazionali	extremely serious <sup>t</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	10/- <sup>u</sup>	42/- <sup>u</sup>	RR 1.33 (0.90 a 1.98)	1.000 più per 1.000 (da 1.000 meno a 1.000 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: ictus ischemico)

1 <sup>22</sup>	studi osservazionali	extremely serious <sup>t</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	10/0 <sup>u</sup>	57/0 <sup>u</sup>	RR 0.70 (0.49 a 1.01)	1.000 meno per 1.000 (da 1.000 meno a 1.000 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------	----------------------	--------------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-------------------	-------------------	--------------------------	---	---------------------	---------

Eventi avversi (Sistema cardiovascolare e respiratorio: insufficienza cardiaca)

1 <sup>22</sup>	studi osservazionali	extremely serious <sup>t</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	4/- <sup>u</sup>	40/- <sup>u</sup>	RR 0.54 (0.30 a 0.96)	1.000 meno per 1.000 (da 1.000 meno a 1.000 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------	----------------------	--------------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	------------------	-------------------	--------------------------	--	---------------------	---------

Sonnolenza (follow up: intervallo 1 settimane a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

2 <sup>18,19</sup>	studi randomizzati	serio <sup>r</sup>	non importante	non importante	molto serio <sup>b</sup>	nessuno	5/114 (4.4%)	8/76 (10.5%)	OR 0.41 (0.12 a 1.37)	59 meno per 1.000 (da 91 meno a 34 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	--------------	--------------	--------------------------	--	---------------------	---------

Vertigini (follow up: intervallo 1 settimane a 4; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

2 <sup>18,19</sup>	studi randomizzati	serio <sup>s</sup>	non importante	non importante	molto serio <sup>b</sup>	nessuno	7/114 (6.1%)	5/76 (6.6%)	OR 1.31 (0.40 a 4.24)	19 più per 1.000 (da 38 meno a 164 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	--------------	-------------	--------------------------	--	---------------------	---------

Mal di testa (follow up: intervallo 1 settimane a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

2 <sup>17,18</sup>	studi randomizzati	serio <sup>r</sup>	non importante	non importante	molto serio <sup>b</sup>	nessuno	6/56 (10.7%)	6/59 (10.2%)	OR 1.06 (0.34 a 3.35)	5 più per 1.000 (da 65 meno a 173 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	--------------	--------------	--------------------------	---	---------------------	---------

Insonnia (follow up: intervallo 1 settimane a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

1 <sup>18</sup>	studi randomizzati	serio <sup>r</sup>	non importante	non importante	molto serio <sup>b</sup>	nessuno	11/46 (23.9%)	7/49 (14.3%)	OR 1.89 (0.66 a 5.38)	97 più per 1.000 (da 44 meno a 330 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	--------------	--------------------------	--	---------------------	---------

Nausea (follow up: intervallo 1 settimane a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di applicabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	farmaci stimolanti	no farmaci stimolanti	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 <sup>18,19</sup>	studi randomizzati	serio <sup>r</sup>	non importante	non importante	molto serio <sup>b</sup>	nessuno	4/114 (3.5%)	2/76 (2.6%)	<b>OR 1.52</b> (0.31 a 7.57)	<b>13 più per 1.000</b> (da 18 meno a 144 più)	 MOLTO BASSA	CRITICO

Tremore (follow up: intervallo 1 settimane a 4 settimane; valutato con: Pazienti con eventi avversi)

2 <sup>17,18</sup>	studi randomizzati	serio <sup>r</sup>	non importante	non importante	molto serio <sup>b</sup>	nessuno	5/56 (8.9%)	2/59 (3.4%)	<b>OR 2.83</b> (0.51 a 15.67)	<b>56 più per 1.000</b> (da 16 meno a 321 più)	 MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	-------------	-------------	----------------------------------	---	--	---------

Suicidio - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

- Abbassato di un livello per possibile indiretta applicabilità dei risultati sulla popolazione adulta con ASD. Dati provenienti da studi che hanno incluso solo bambini.
- Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in uno studio per attrition bias
- Abbassato di un livello in quanto è stata riscontrata una eterogeneità globale molto elevata (I-quadro=82%), spiegabile solo parzialmente dalla magnitudo dell'effetto dei due sottogruppi di trattamento
- Abbassato di un livello perché il campione studiato ha una bassa numerosità (<400)
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione per carry-over bias. Inoltre due di questi studi sono ad alto rischio di distorsione per attrition o selection bias
- Nonostante si sia riscontrata una eterogeneità globale moderata (I-quadro=50%), non è stato abbassato il livello di fiducia nelle prove in quanto tale eterogeneità può essere spiegata dai diversi sottogruppi di trattamento. All'interno del sottogruppo di studi con metilfenidato, l'eterogeneità viene legata soprattutto alla presenza di altri bias oltre al carry-over bias.
- Abbassato di un livello in quanto è stata riscontrata una eterogeneità globale molto elevata (I-quadro=88%), spiegabile solo parzialmente dalla magnitudo dell'effetto dei due sottogruppi di trattamento
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in tutti gli studi per carry-over bias. Inoltre uno di questi studi è ad alto rischio di distorsione per selection bias
- Nonostante si sia riscontrata una eterogeneità globale elevata (I-quadro=77%), non è stato abbassato il livello di fiducia nelle prove in quanto tale eterogeneità può essere spiegata dalle stime di effetto dei diversi sottogruppi di trattamento.
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 1 trial per other bias e per rischio non chiaro di distorsione nella maggior parte dei domini per entrambi i trial.
- Abbassato di un livello perché valutato tramite sotto-scale che misurano insieme anche altri domini
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione per carry-over bias e selection bias
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in 4 trial per other bias, in 1 trial per attrition bias, in 1 trial per reporting bias.
- Abbassato di due livelli perché il campione studiato ha una bassa numerosità (OIS not met) e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni
- Abbassato di due livelli per alto rischio di distorsione in 4 trial per other bias, in 1 trial per attrition bias, in 1 trial per reporting bias. Rischio non chiaro nella maggior parte dei trial per quanto riguarda selection bias, detection bias e performance bias.
- Abbassato di due livelli per riscontrata eterogeneità (I<sup>2</sup>= 87%; p< 0.00001).

r. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in selection bias e performance bias.

s. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione in performance bias e attrition bias.

t. Abbassato di tre livelli per alto rischio di distorsione. I risultati sono stati valutati con ROBINS-I.

u. Totale di soggetti analizzati 1224. Studio osservazionale (Prima- dopo).

## Bibliografia

1. NCT00498173 . Effectiveness of Atomoxetine in Treating ADHD Symptoms in Children and Adolescents With Autism. *clinicaltrials.gov*; 2017.
2. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuru RV, Lecavalier L, Corbett-Dick P, Pan X, Hollway JA, Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR Jr, Hellings J, Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S, Hurt EA, Ryan MM, Levato L, Smith T. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2015.
3. Scahill L., McCracken, J. T., King, B. H., Rockhill, C., Shah, B., Politte, L., Sanders, R., Minjarez, M., Cowen, J., Mullett, J., Page, C., Ward, D., Deng, Y., Loo, S., Dziura, J., McDougle, C. J. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry*; Dec 2015.
4. Harfterkamp, M., van de Loo-Neus, G., Minderaa, R. B., van der Gaag, R. J., Escobar, R., Schacht, A., Pamulapati, S., Buitelaar, J. K., Hoekstra, P. J.. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; Jul 2012.
5. LE, Arnold, MG, Aman, AM, Cook, al, et. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2006.
6. RUPP, . Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*; 2005.
7. Quintana, H., Birmaher, B., Stedje, D., Lennon, S., Freed, J., Bridge, J., Greenhill, L.. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*; Jun 1995.
8. Pearson, D. A., Santos, C. W., Aman, M. G., Arnold, L. E., Casat, C. D., Mansour, R., Lane, D. M., Loveland, K. A., Bukstein, O. G., Jerger, S. W., Factor, P., Vanwoerden, S., Perez, E., Cleveland, L. A.. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Jun 2013.
9. Jaselskis, C. A., Cook, E. H., Jr., Fletcher, K. E., Leventhal, B. L.. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol*; Oct 1992.
10. Handen, B. L., Johnson, C. R., Lubetsky, M.. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*; Jun 2000.
11. Ghuman, J. K., Aman, M. G., Lecavalier, L., Riddle, M. A., Gelenberg, A., Wright, R., Rice, S., Ghuman, H. S., Fort, C.. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Aug 2009.
12. Eslamzadeh, M. Hebrani, P. Behdani, F. Moghadam, M. D. Panaghi, L. Mirzadeh, M. Arabgol, F. Assessment the Efficacy of Atomoxetine in Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences*; 2018.
13. S, Akhondzadeh, H, Tajdar, MR, Mohammadi, M, Mohammadi, GH, Nouroozinejad, OL, Shabstari, HA, Ghelichnia. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone n patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*; 2008.
14. BL, Handen, MG, Aman, LE, Arnold, al., et. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. . *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2015.
15. Akhondzadeh, S., Tajdar, H., Mohammadi, M. R., Mohammadi, M., Nouroozinejad, G. H., Shabstari, O. L., Ghelichnia, H. A.. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*; Sep 2008.
16. D, Wheatley. Amphetamines in general practice: their use in depression and anxiety. *Seminars in Psychiatry*; 1969.
17. Elizur A, Wintner I, Davidson S. The clinical and psychological effects of pemoline in depressed patients. A controlled study. *International Pharmacopsychiatry*; 1979.
18. Rickels K, Gingrich RL, McLaughlin FW, Morris RJ, Sablosky L, Silverman H, et al. Methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 1972.
19. Rickels K, Gordon P, Gansman D, Charles W, Pereira-Ogan J, Hesbacher P. Pemoline and methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 1970.
20. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatric Neurology*; 2001.
21. Shyu YC, Yuan SS, Lee SY, Yang CJ, Yang KC, Lee TL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: a nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophrenia Research*; 2015.
22. Shin JY, Roughead EE, Park BJ, Pratt NL. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ*; 2016.