

# Intervenções Psicofarmacológicas para Comportamentos Repetitivos nos Transtornos do Espectro Autista

Psychopharmacologic Interventions for Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders

*Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. Volume 17, No 4. Publicado em Outubro de 2008.*

*Latha Soorya  
Jessica Kiarashi  
Eric Hollander*

Resumido por Dra. Rosa Magaly Morais e Rebeca Costa e Silva

**O objetivo** desse artigo é oferecer uma visão geral de tratamentos psicofarmacológicos para comportamentos repetitivos nos Transtornos do Espectro Autista (TEA), além de ressaltar a visão contemporânea de um sintoma nuclear (pertencente à tríade que define os transtornos globais do desenvolvimento) tão pouco estudado.

**A metodologia** envolveu a revisão da bibliografia disponível, focando não só o intenso uso de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), mas outras classes farmacológicas (antipsicóticos, anticonvulsivantes e hormônio) utilizadas na intervenção medicamentosa dos comportamentos restritivos, repetitivos e perfil de interesses estereotipados (CRRE) na população específica com TEA. Uma breve recapitulação da definição e a origem desses sintomas também foi contemplada. Os sete maiores estudos controlados fizeram parte da amostra descrita.

**Como resultado** o artigo aborda os seguintes fármacos:

- ISRS
  1. fluvoxamina
  2. fluoxetina
  3. sertralina
  4. citalopram
  5. escitalopram
- Anticonvulsivante
  1. divalproato de sódio
- Antipsicótico
  1. risperidona
- Hormônio
  1. oxitocina

No âmbito dos sintomas nucleares dos TEA, os CRRE são historicamente menos estudados em comparação com outros sintomas. Vários fatores contribuem para a relativa ausência de atenção a esse sintoma. Um fator, por exemplo, é a ocorrência desse sintoma tanto em crianças sem alterações no desenvolvimento neuropsicomotor quanto em crianças com TEA.

Todavia, pesquisas recentes mostraram que esse sintoma é mais acentuado e frequente em crianças com TEA do que em crianças ditas normotípicas. Os CRRE também têm uma forte hereditariedade, particularmente para comportamentos compulsivos e são, muitas vezes, a referência mais marcante para o diagnóstico de TEA.

Os CRRE são alvos importantes para uma intervenção, visto que eles atrapalham o convívio familiar, interferem no progresso educacional e impedem o desenvolvimento satisfatório das abordagens psicossociais. Apesar de todo impacto negativo que causam na qualidade de vida de indivíduos com TEA, as intervenções médicas e comportamentais para o tratamento desses sintomas ainda são relativamente escassas.

A utilização dos ISRS é atualmente a abordagem farmacológica mais enfocada.

## **Definindo o âmbito do comportamento repetitivo e compulsivo nos Transtornos do Espectro Autista**

Segundo os autores, "*o âmbito do comportamento repetitivo nos TEA é composto por diversos comportamentos caracterizados por repetição, comportamento ou padrão de interesses rígidos, insistência e preservação de rotinas e interesses restritos*". As pessoas com autismo têm comportamentos mais compulsivos do que obsessivos. Um conceito generalizado de classificação dos CRRE inclui duas categorias: comportamentos compulsivos de primeira grandeza (rituais e preocupações circunscritas - semelhantes às observadas em indivíduos com transtorno obsessivo-compulsivo sem comorbidade com TEA) e comportamentos compulsivos de segunda grandeza (comportamentos motores repetitivos - autoagressão, por exemplo - e interesses sensoriais incomuns - cheirar objetos, por exemplo). Apesar das pesquisas sobre a categorização dos CRRE estarem em estágios iniciais, um padrão familiar de herança vem sendo estabelecido para os comportamentos compulsivos de primeira grandeza. Portanto, indivíduos com TEA que tenham parentes de primeiro grau com sintomas obsessivo-compulsivos têm maior probabilidade de desenvolver comportamentos ritualizados e preocupações circunscritas. Essa informação poderá ser útil para a investigação genética dos CRRE.

## **Hipóteses etiológicas dos comportamentos e interesses repetitivos nos Transtornos do Espectro Autista**

Diversas teorias, baseadas em áreas de estudos distintas, são propostas para explicar as causas subjacentes dos CRRE, dentre elas:

- Neuropsicologia: déficits nas funções executivas e fragilidade na teoria da Coerência Central.
- Biologia: disfunção na regulação do sistema excitatório, na sensibilidade à dopamina e opióides endógenos e desregulação serotoninérgica.
- Comportamental: estudo de endofenótipos (marcador de vulnerabilidade, marcador biológico ou traço subclínico) em modelos animais com expressão de rigidez nos padrões cognitivos, rotina de comportamento e déficit no reconhecimento de sinais sociais.

Mesmo sendo propostas várias teorias envolvendo a(s) causa(s) subjacente(s) aos CRRE, ainda são necessárias pesquisas interdisciplinares que enfoquem a integração da genética, da endofenotipagem e farmacologia para refinarem essas teorias, e se dirigir a etiologias potencialmente diferentes para classes específicas de CRRE.

## **Desregulação da serotonina nos Transtornos do Espectro Autista: implicações para pesquisas sobre intervenções**

Os autores afirmam que "*várias investigações apoiam o papel da serotonina na patofisiologia subjacente no autismo, com apoio convergente das pesquisas genéticas, farmacológicas, biológicas e de neuroimagem*".

Em um estudo realizado por Schain et al. foram observados níveis elevados de serotonina (hiperserotonemia) em pacientes que tinham autismo, e desde este estudo muitos outros confirmaram a hiperserotonemia como sendo um déficit biológico comum nos indivíduos com TEA.

O sistema de serotonina, além de estar relacionado aos CRRE, está relacionado (nas pesquisas sobre autismo) com agressão, ansiedade, humor, impulsividade, sono, ingestão, desenvolvimento cerebral, dentre outros.

O uso de ISRS é considerado uma boa escolha de tratamento visto que atua na recaptação neuronal da serotonina. Porém, os autores advertem que cada ISRS tem outras características farmacológicas, e produz efeitos adversos diferentes e tem variação na sua efetividade.

### **Tratamento com inibidores de recaptação de serotonina (IRS) e inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS)**

Segundo os autores, "*vários artigos recentes possibilitam uma visão geral de pesquisas sobre a eficácia de IRS no tratamento de sintomas nucleares e associados aos TEA. Observa-se que a eficácia dos IRS e ISRS é mais marcante nos sintomas relacionados ao funcionamento (CRRE, por exemplo) do indivíduo com TEA, e menos marcante em sintomas relacionados à comunicação e à linguagem. Efeitos adversos mais comumente relatados, particularmente em crianças, incluem: aumento potencial de hiperatividade, distúrbios do sono, aumento global de agitação e irritabilidade. Dependendo da frequência e gravidade dos efeitos adversos observados, intervenções com o uso ISRS devem ser interrompidas*".

Dentre os agentes farmacológicos nessas classes temos:

- Clomipramina (*Anafranil*)
  - o A maioria dos estudos sobre o uso de clomipramina como intervenção para sintomas de TEA demonstraram benefícios iniciais. Porém, devido a sérios efeitos adversos de seu uso (síndrome serotoninérgica, fadiga, tremores, taquicardia, alterações na sudorese e problemas significativos de comportamento) precisou ser interrompido em um número relevante de sujeitos.
- Fluvoxamina (*Luvox*)
  - o Dois estudos realizados com o uso de fluvoxamina em adolescentes e adultos com TEA demonstraram eficácia (melhora significativa em interesses e comportamentos restritos, agressão, interação social, e linguagem repetitiva). Os efeitos adversos mais observados foram náusea e sedação.
  - o Outro estudo realizado em crianças demonstrou que dentre 18 participantes, só um obteve benefício. Os efeitos adversos foram bem notáveis em 14 dos 18 participantes, mesmo com o uso de 25 mg diários (dose abaixo da mínima recomendada). Em indivíduos com TEA, os níveis plasmáticos de fluvoxamina são consideravelmente maiores quando comparamos crianças com adolescentes e adultos. Também são mais acentuados em meninas do que meninos. Os autores explicam que esta discrepância se dá devido ao papel fundamental que a serotonina exerce no início do desenvolvimento cerebral.
- Fluoxetina (*Prozac*)
  - o O uso da fluoxetina em crianças e adultos com TEA tem sugerido que a fluoxetina é tolerável e eficaz na redução de CRRE e interesses restritos. A dose utilizada, entretanto, é bastante reduzida quando comparada com as prescrições em outros diagnósticos ou outras populações específicas.
  - o Os principais efeitos adversos observados são: diarreia, aumento de peso, insônia, e ansiedade.
- Sertralina (*Zoloft*)
  - o Estudos sugerem que a sertralina pode ser um tratamento eficaz para CRRE, ansiedade e irritabilidade/agressão.
  - o Estudos com o uso da sertralina em pessoas com Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGD) e Transtornos do Desenvolvimento Não Especificado (TD/NE), obtiveram melhora em comportamentos repetitivos e agressivos, porém não em interação social.
  - o Outro estudo sobre o tratamento com sertralina em indivíduos com Síndrome de Asperger apresentou resultados insatisfatórios: limitados ou nulos. Isso pode ser explicado pela menor presença dos CRRE nesse subgrupo.
- Citalopram (*Cipramil*)

- Estudos com crianças e adolescentes e o uso de citalopram demonstraram bastante eficácia no tratamento de ansiedade e CRRE.
- A melhor resposta terapêutica está relacionada ao tempo de uso do citalopram, porém não há correlação com doses mais elevadas.
- Escitalopram (Lexapro)
  - Um estudo sobre o impacto positivo do uso de escitalopram na gravidade dos sintomas globais (avaliada através da CGI- escala de funcionamento global) demonstrou melhora no funcionamento global do grupo estudado. Além disso, a presença de irritabilidade (avaliada através do ABC- subescala para avaliação de irritabilidade) em indivíduos com TGD também foi investigada, e 17 de 28 participantes apresentaram menos irritabilidade através do instrumento utilizado.
  - Cinco participantes não demonstraram nenhum efeito adverso mais grave. Em 18 pacientes, os efeitos adversos mais citados foram hiperatividade ou irritabilidade.

### *Intervenção precoce com inibidores seletivos de recaptção de serotonina*

Os autores propõem a utilização precoce dos ISRS em crianças com TEA, devido à importância da serotonina no desenvolvimento cerebral (maturação neuronal, desenvolvimento de sinapses - com ações sobre axônios/dendritos e desenvolvimento de funções corticais e talâmicas), como uma possibilidade de melhora no desenvolvimento psiconeurológico.

### **Outros tratamentos para CRRE e interesses restritos nos TEA**

- Antipsicóticos atípicos
  - Risperidona (*Risperdal*) (um antipsicótico atípico muito utilizado nos tratamento de sintomas globais do TEA)
    - Diversos estudos demonstraram melhora em sintomas de CRRE, agressão, irritabilidade e ansiedade.
    - Os autores advertem que a intervenção com o uso de risperidona deverá ser realizada somente como "*terapia adjunta de outra intervenção, quando o indivíduo com TEA não está respondendo*".
- Anticonvulsivante
  - Divalproato de Sódio (Depakote)
    - Mesmo que o divalproato de sódio seja um medicamento potente para o tratamento de CRRE, efeitos adversos comuns são irritabilidade e hiperatividade. Isso faz com que o medicamento não seja muito tolerável, especialmente para crianças com TEA. Em um estudo com 12 crianças e 1 adulto, com utilização de placebo (substância ou preparado inativo usado em estudos controlados para determinar a eficácia de substâncias medicinais) e titulação lenta da dose do divalproato de sódio houve melhora na irritabilidade e CRRE. Os efeitos adversos (aumento de peso, irritabilidade, ansiedade e agressão) foram semelhantes nos dois grupos.
    - Apesar dos efeitos benéficos do divalproato de sódio (redução de CRRE), há necessidade de se investigar mais profundamente seus efeitos diretos e indiretos no tratamento desses sintomas nos TEA.
- Hormônio
  - Oxitocina
    - Existem poucos estudos sobre o uso de oxitocina em indivíduos com TEA. Pesquisas sugerindo uma deficiência no sistema neuroendócrino-regulador da atividade da oxitocina nesse grupo, sugerem um papel relevante desse hormônio na melhora de sintomas nucleares.
    - Estudos em animais demonstraram que a oxitocina tem efeito positivo sobre a socialização e os CRRE.
    - Outros estudos recentes também vêm investigando o efeito da oxitocina em comportamentos sociais humanos como confiança e percepção emocional.
    - Os autores e seus grupos de pesquisas realizaram um estudo experimental com 15 adultos com TEA e obtiveram melhora dos CRRE. Esse estudo continua investigando a segurança, tolerância, e eficácia do uso de oxitocina em adultos com TEA e formas alternativas de administração (intranasal e não endovenosa, como usada inicialmente).

**Conclusão:** Mesmo nos estudos que demonstram benefícios, para um grupo relevante de indivíduos com o uso de medicações (primordialmente ISRS) para o tratamento dos

CRRE , é importante salientar que os resultados podem variar de acordo com características peculiares de cada pessoa: capacidade de absorver, transportar, ligar (perfil de receptores), metabolizar e eliminar as substâncias psicoativas. Os dados atuais ainda são contraditórios em relação às prescrições mais utilizadas na prática clínica. Há uma necessidade de maior investigação em diversos segmentos para o avanço das pesquisas sobre o tema.

**Leitura sugerida**

Andrade, E. R. & Morais, R. M. C. B. In: Chei-Tung Teng & Demetrio, FN (eds). Psicofarmacologia Aplicada: Manejo Prático dos Transtornos Mentais. 1a. edição. São Paulo, SP. Atheneu. 2006:(8) 185-210.

Mercadante, M. T. & Scahill, L. In: Psicofarmacologia da criança: Um guia para crianças, pais e profissionais. 1a. edição. São Paulo, SP. Click Books. 2005.