

# Desenvolvendo Medicamentos para os Sintomas Centrais de Comprometimento Social e na Comunicação no Autismo

Developing Drugs for Core Social and Communication Impairment in Autism

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

David J Posey

Craig A. Erickson

Christopher J. McDougle

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

Os Transtornos do Espectro Autista (TEA) são definidos por comprometimentos específicos que afetam a interação social recíproca, a comunicação (não só a verbal) e levam a comportamentos estereotipados e interesses restritos em diferentes magnitudes. A esse conjunto de características chamamos de "sintomas nucleares" ou "tríade do autismo".

**O objetivo** deste artigo é resumir pesquisas envolvendo o tratamento farmacológico para o comprometimento da interação social e dificuldade na comunicação.

**A justificativa** da importância do tema reside no fato de que o desenvolvimento de medicações que atuem sobre esses dois sintomas nucleares é, para dizer o mínimo, um grande desafio:

- Apesar de bem mais identificados, os TEA ainda são relativamente incomuns, o que dificulta o recrutamento de sujeitos para participações em ensaios clínicos.
- A heterogeneidade da etiologia, da classificação e da apresentação clínica dentro do espectro autista também dificulta o desenvolvimento de medicações eficazes para o tratamento do comprometimento social e da dificuldade de comunicação.
- A variabilidade de faixa etária dos indivíduos com TEA pode levar a respostas idiossincráticas à medicação.
- A maioria dos pacientes com TEA usam concomitantemente mais de um psicotrópico, visando tratamento de sintomas secundários ou dos comportamentos estereotipados e interesses restritos, o que pode ser fator de confusão ao avaliarmos a resposta às medicações.
- A melhora dos sintomas nucleares tende a ser secundária (e não a primariamente resultante) à ação das medicações sobre outros sintomas, como irritabilidade ou hiperatividade, por exemplo.
- Alguns sintomas nucleares podem melhorar naturalmente com a ação do tempo sem qualquer intervenção específica. Por isso, estudos controlados com grupos placebo são essenciais para identificar a melhora decorrente da simples ação do tempo, das intervenções educacionais e das terapias direcionadas para desenvolvimento da linguagem.

**A metodologia** envolveu a revisão da bibliografia disponível, independente do ano de publicação, focando não só os estudos controlados, mas descrições isoladas de casos clínicos sobre as medicações já utilizadas para a melhora da interação social e da comunicação em indivíduos com TEA.

**Medicamentos que não são eficazes para comprometimento social e na comunicação**

- Fenfluramina

- Estrutura similar às anfetaminas. Já utilizado para tratar obesidade. Na década de 80 foi alvo de interesse como tratamento para o autismo por seu potencial em diminuir os níveis de serotonina no sangue.
- Estudos mais controlados, subsequentes, não reproduziram os efeitos sobre os sintomas nucleares do autismo e sugeriram agravamento das dificuldades na aprendizagem.
- Apresentou efeito adverso relevante: contribuição para o desenvolvimento de doença valvular cardíaca.
- Naltrexone
  - Utilizado para tratar alcoolismo e dependência de opioides.
  - Também tem sido estudado como um tratamento potencial para autoagressão e sintomas nucleares no autismo baseado em ligações patofisiológicas entre autismo e desregulação no sistema opioide endógeno.
  - Pacientes que utilizaram naltrexone exibiram melhora em hiperatividade, porém não nos sintomas nucleares do autismo ou na aprendizagem.
- Secretina
  - Utilizado para tratar doenças gastrointestinais. Mas, em relação ao tratamento de sintomas nucleares do autismo, ainda não tem confirmado nenhum efeito positivo.

### **Medicamentos onde mais pesquisas se fazem necessárias**

- Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS)
  - Utilizados no tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e em sintomas semelhantes encontrados no autismo, os ISRS têm uma certa eficácia no tratamento de comportamentos restritos, repetitivos e estereotipados, porém não se observa eficácia no tratamento de sintomas que envolvem a comunicação e interação social de modo geral. Há casos descritos de melhora da ecolalia em adultos com autismo.
    - Diferente do que observamos em pacientes com TOC, indivíduos com autismo apresentam mais frequentemente efeitos adversos: insônia, hiperatividade, agitação, e agressividade.
- Antipsicóticos Atípicos
  - Risperidona: a maioria dos estudos relacionados ao uso da risperidona avalia a resposta ao tratamento de casos graves de irritabilidade. Algumas famílias relatam, entretanto, melhora em outros sintomas nucleares, inclusive no comprometimento da interação social. Os autores analisaram quatro estudos, três com crianças e um com adultos. De modo geral, nestes quatro estudos houve melhora nos sintomas de irritabilidade, e leve melhora em sintomas nucleares, como a comunicação e interação social.
    - Há necessidade de mais pesquisas para diferenciar a resposta à risperidona em quadros com e sem irritabilidade grave.
  - Outros antipsicóticos atípicos
    - Estudos com olanzapina não usaram como critério para inclusão a irritabilidade.
    - Foi observado melhora nos sintomas nucleares de comunicação e interação social. Um efeito adverso observado em quatro estudos foi o aumento excessivo de peso .
    - Estudos com quetiapina, ziprasidona e aripiprazol em pessoas com autismo não demonstraram melhora nos sintomas nucleares de comunicação e interação social.
- Inibidores de Colinesterase
  - Tacrina, Donepezil, Rivastigmina e Galantamina
  - O uso destes inibidores de colinesterase tem demonstrado melhora em sintomas de irritabilidade e hiperatividade em indivíduos com autismo, mas é necessária a realização de estudos controlados para observar melhora nos sintomas de comprometimento social e na comunicação.
- Medicamentos Glutamatérgicos
  - O sistema glutamatérgico envolve uma série de receptores que são ativados pelo aminoácido glutamato. O glutamato é considerado o maior neurotransmissor excitatório do SNC. Pacientes com o diagnóstico de autismo podem apresentar anormalidades (hipofunção) no sistema de regulação glutamatérgico.
  - Lamotrigina
    - Anticonvulsante que aumenta a liberação do glutamato
    - Em um estudo com crianças e adolescentes com autismo e com sintomas epilépticos, houve melhora dos sintomas nucleares.
    - Em outro estudo, porém a lamotrigina não obteve resultados melhores que placebo.
  - D-cycloserina
    - Antibiótico utilizado no tratamento da tuberculose, por exemplo.
    - Em um estudo com 12 participantes que não utilizavam concomitantemente outro medicamento foi observado melhora significativa no comprometimento social. Dois sujeitos foram retirados da amostra inicial pela presença de efeitos adversos: tiques motores transitórios e aumento de ecolalia.

- Antagonistas de N-metil-D-aspartato
  - Amantadina
    - Estudos observaram melhora em sintomas de hiperatividade e fala inapropriada em crianças com Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGD).
  - Memantina
    - Dois estudos observaram melhora no isolamento social e no déficit de atenção com uso adjunto de memantina associada a outros medicamentos.
    - Outro estudo com memantina com participantes sem o uso de outros medicamentos também demonstrou melhora na irritabilidade, hiperatividade e fala inapropriada.
  - Dextrometorfano
    - Medicação originalmente utilizada para tratamento da tosse.
    - Não foi observado nenhum efeito benéfico para tratamento de sintomas nucleares do TEA.
    - Estudos, porém, sugerem que o medicamento seja potencialmente mais eficaz no tratamento de hiperatividade e falta de atenção em crianças com TGD.
- Oxitocina
  - Um estudo utilizou oxitocina artificial em 15 adultos com QI na média ou acima da média, para melhorar a identificação de sentimentos (alegria, indiferença, raiva, e tristeza). Neste estudo, na primeira tentativa tanto o grupo com o uso do placebo quanto o grupo com o uso da oxitocina apresentaram resposta positiva na identificação destes sentimentos, mas na segunda tentativa (após suspensão da medicação) o grupo com o uso da oxitocina persistiu com a melhora, mas o grupo com o uso do placebo voltou ao quadro inicial.
  - Mesmo na presença de evidências positivas, ainda se faz necessário mais estudos com oxitocina para o tratamento do comprometimento social e na comunicação nos TGD.

**Conclusão:** Há muitos desafios ao se estudar os efeitos de medicamentos sobre comprometimento social e na comunicação em pessoas com autismo. Medicamentos como a fenfluramina, naltrexone e secretina não aparentam ser eficazes para estes sintomas nucleares. A risperidona tem sugerido melhora em alguns aspectos de interação social quando utilizada para tratar irritabilidade. Mais pesquisas são necessárias sobre a utilidade de inibidores seletivos de recaptção de serotonina, fármacos colinérgicos, fármacos glutamatérgicos, e o hormônio oxitocina. De fato, ainda não há provas consistentes sobre a eficácia e a efetividade de nenhum medicamento sobre esses sintomas.

**Leitura sugerida**

Andrade, E. R. & Moraes, 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.