

Farmacoterapia do Distúrbio Autista

*Marcos Tomanik Mercadante **

O Distúrbio Autista tem sofrido uma série de modificações em seu conceito, atingindo na atualidade a proposta do DSM IV, quando apenas seis itens são suficientes para se chegar ao diagnóstico, sendo exigido ao menos duas alterações relacionadas à sociabilidade; uma relacionada à comunicação e uma alteração de comportamento do tipo repetitivo ou estereotipado (DSM IV-1994). Os critérios têm sido cada vez mais abrangentes, a ponto de serem praticamente indiferenciáveis crianças autistas com grande déficit intelectual de crianças deficientes mentais profundas, ou mesmo deficientes mentais graves que apresentem distúrbios de linguagem e/ou sociabilidade.

Esta discussão, uma das mais aquecidas entre os fenomenologistas tradicionais, tem uma grande função dentro de uma perspectiva da Psiquiatria atual, porém devemos compreendê-la frente às diversas facetas possíveis na prática de uma ciência dos nossos dias. É um trabalho interessante e produtivo aprofundarmos os critérios essenciais que norteiam nossa nosografia, nosologia e ciência. Porém, devemos ter em mente qual a função deste tipo de procedimento, a serviço de que pensamentos e idéias estão estas discussões. Um leitor "apaixonado" tende a ser seduzido por um corpo de idéias em detrimento de outras. Uso o termo "apaixonado" pois acredito que a atividade humana, ainda que essencialmente científica não consegue ser puramente racional. Esta afirmação em si, já me coloca em um parcialismo de pensamento, que guardando uma coerência epistemológica pode ser facilmente detectada.

O propósito deste artigo é relatar as medicações utilizadas com as crianças autistas em nossos dias, e para este fim, absolutamente empírico, percebo que o modelo atual de nosografia presta um serviço favorecedor de novas descobertas, com uma coerência metodológica.

O Distúrbio Autista é concebido como sendo multifatorial em sua etiologia e ainda sem tratamento. A medicina apenas consegue abordar sintomas e para tal devemos conseguir delimitar, o mais precisamente possível, quais são os sintomas alvos que desejamos atingir com a utilização de uma droga específica. Embora pouco freqüente, em nosso meio existe uma série de escalas que facilitam o trabalho clínico de mapear e discriminar os sintomas apresentados pela criança autista (AMAN,1993), assim como, otimizam a possibilidade de um seguimento mais objetivado.

Pensar no procedimento psicofarmacológico para o autista, nos nossos dias, significa considerar quais os sistemas neuronais que estão

RESUMO

O autor estuda os sintomas-alvo no autismo e a sua abordagem psicofarmacológica.

UNITERMOS

Autismo, Psicofarmacoterapia.

* Professor Assistente do Departamento de psiquiatria e psicologia médica da Faculdade De Ciências Médicas Da Santa Casa De São Paulo , chefe do setor de pSiquiatria Infantil do DPPM-FCMS-SP.

predominantemente envolvidos com determinados sintomas e escolher quais drogas podem interferir preferencialmente nestes sistemas, estabilizando-os.

Procurarei, a partir da literatura internacional e de nossa experiência no Ambulatório de Psiquiatria Infantil da Santa Casa de São Paulo relatar quais são as drogas potencialmente utilizáveis frente aos diferentes sintomas.

Hiperatividade

Este comportamento é extremamente incapacitante quando exagerado. As crianças autistas apresentam a hiperatividade, principalmente quando pequenas, prejudicando o processo educacional e convívio sócio-familiar. Esta hiperatividade está relacionada à dificuldade destas crianças de entreterem-se com atividades elaboradas, muitas vezes associadas a déficits de atenção. As relações estabelecidas com os sistemas neuronais envolvidos sugerem disfunções nos sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos, dopaminérgicos e opióides. Estas considerações estão principalmente fundamentadas nas melhorias deste comportamento apresentadas quando estas crianças são medicadas com as drogas que interferem nestes sistemas.

A fenfluramina é um agonista indireto da serotonina, bloqueando a recaptção e aumentando a liberação pré-sináptica. Seu efeito inicial provoca um aumento de neurotransmissão que posteriormente é revertido em uma diminuição na quantidade cerebral de serotonina. Tem sido utilizada na dosagem de 1,5 mg/kg/dia, dividido em duas tomadas (EKAMAN & MIRANDA-LINNÉ, 1989). Trabalhos atuais sugerem a possibilidade de modificações irreversíveis nos receptores de serotonina (CAMPBELL, 1988), o que tem restringido seu uso, assim como está estabelecido que apenas 30% a 40% das crianças apresentariam um aumento de serotonina plaquetária, dado este importante para considerarmos o uso desta substância.

A buspirona, um agonista parcial da serotonina, apesar de ainda não ter apresentado bons resultados nos estudos duplos-cegos, é referida com tendo podido melhorar a hiperatividade de duas crianças em um estudo que envolveu apenas quatro pacientes, na dose de 15 mg/dia para crianças entre 9 e 10 anos (REALMUTO & cols., 1989). A dose ainda não estabelecida para crianças é resultante da divisão da dose proposta para adultos, dividida por 70, resultando em uma proposta de 0,2 a 0,6 mg/kg/dia, dividido em três tomadas (WERRY & AMAN, 1993).

O haloperidol, um potente antagonista dopaminérgico, tem sido amplamente utilizado, principalmente em nosso meio. Nos Estados Unidos, seu uso tem diminuído frente ao risco de induzir a Discinesia Tardia. É consenso entre os autores de capítulos nos principais manuais de Psiquiatria da Infância que a dose a ser utilizada deve ser pequena, não superior a 4 mg/dia (TAYLOR, 1994;

ROSENBERG, 1994; COLEMAN & GILBERG, 1989; GREEN, 1991). Nossa experiência na Santa Casa, soma a proiperiazina, como uma alternativa ao haloperidol, nas doses de até 10 mg/dia. Tendo início com 1 mg/dia e acréscimo lento até controle da hiperatividade.

Bromocriptine, um agonista dopaminérgico não potente (ROSENBERG, 1994), foi relatado em um trabalho como apresentando boa eficácia no controle da hiperatividade. A dose proposta de 0,15 a 0,2 mg/kg/dia foi suficiente para obter resultados satisfatórios quanto a melhoria da atenção, também prejudicada nas crianças envolvidas no estudo (DOLLFUS & PETIT, 1992).

A clonidina, um agonista alfa 2 noradrenérgico, na dose de 0,15 a 0,20 mg/dia, dividido em três tomadas (JASELSKIS & cols., 1992) tem sido referido como uma importante alternativa para o controle da hiperatividade. Sua relativa segurança tem estimulado uma série de pesquisas, tendo sido relatado como efeito colateral mais significativo a hipotensão e sedação, que pode ser minimizada com o início de baixas dosagens e acréscimo lento.

O naltrexone, um antagonista opióide, tem sido utilizado principalmente para controle de auto-agressividade, porém é relatada a melhora da hiperatividade com esta droga. A dosagem proposta é de 0,5 a 2 mg/kg/dia (CAMPBELL, 1990), porém os riscos de dependência, dificuldade para adormecer, ansiedade, dor de estômago, cefaléia, náusea e dores musculares têm restringido seu uso (WERRY & AMAN, 1993).

Agressividade

As crianças autistas por vezes apresentam um aumento da agressividade, não raro de difícil controle. Este comportamento obviamente interfere sobremaneira nas possibilidades do processo educativo e no convívio familiar, criando uma demanda de certa urgência no controle dos sintomas. A investigação inicial deve responder dentro do possível se este comportamento não está associado a alguma mudança ambiental importante, quando estas crianças podem responder de forma violenta, ou mesmo se ela não é conseqüente a algum mal-estar físico, como otites, cefaléias, epigastralgias etc., sendo suficiente a correção destes fatores para a melhoria do quadro. Porém, muitas vezes não encontramos nenhum dado significativo em nossa investigação, sendo necessário o uso de psicofármacos para um controle do quadro.

A fluvoxamine, um potente inibidor seletivo da captação de serotonina, sem metabólitos ativos, tem sido relatado como eficaz para o controle da agressividade, sugerindo assim o envolvimento do sistema serotoninérgico neste tipo de comportamento. Os trabalhos iniciais com adultos autistas demonstram uma melhoria em 50% dos casos (McDOUGLE & col., 1994).

A clorimipramina que apresenta uma maior inibição da recaptção de serotonina, embora atue nos sistemas

dopaminérgicos e de norepinefrina também pode favorecer o controle da agressividade de algumas crianças autistas (McDOUGLUE & col., 1992). Nossa experiência na Santa Casa, de apenas um caso de uma menina adolescente, demonstrou uma péssima resposta a esta droga, embora a mesma apresentasse sintomas repetitivos, um dos critérios que propõem o uso desta substância. A piora da auto-agressividade foi tão intensa com clorimipramina que não pudemos aumentar a dose, assim como foi impossível aguardarmos os quinze dias, referidos como o tempo necessário para o controle dos sintomas. Este grande período de latência da droga, assim como a piora inicial, provavelmente relacionada ao aumento de serotonina disponível na fenda sináptica torna difícil a utilização desta droga em casos agudos e de casos que apresentem riscos importantes, impossibilidade de seguimento em regime hospitalar. Os riscos de disfunção da condução elétrica do coração acrescentam as dificuldades para este tipo de prescrição (VIESELMAN, 1994).

Os estudos iniciais com a sertralina, outro potente inibidor da recaptção de serotonina também sugerem sua eficácia no controle da auto-agressividade (McDOUGLE & cols., 1994).

A buspirona foi relatada como sendo eficaz no controle da auto-agressividade em 50% dos pacientes de um estudo que envolveu apenas adultos autistas (RATEY, 1989).

O pimozide, um antagonista dopaminérgico, é referido como superior ao placebo para controle de auto e hetero-agressividade em dosagens de 1 até 8 mg/dia, sendo proposta a dose de 4 mg/dia (McDOUGLE, 1994). Os risco de Discinesia Tardia e a possibilidade de interferência na condução cardíaca (existe o relato de casos de morte súbita com esta droga) são as principais restrições para este medicamento.

Os beta-bloqueadores têm sido utilizados para controle da agressividade, por vezes em altas dosagens até 400 mg/dia de propranolol em pacientes adultos, porém sua experiência é ainda pequena em crianças (McDOUGLE & col., 1994).

O naltrexone tem surgido como a droga que evidencia bons resultados para controle dos casos difíceis, porém os efeitos adversos já relatados, assim como o alto custo e a inexistência deste medicamento em nosso meio têm prejudicado o seu uso.

Impulsividade e Desatenção

A impulsividade é um sintoma questionável na criança autista, pois embora possamos observá-la, parece-nos difícil a valorização deste tipo de comportamento frente à complexidade do quadro, quando esta manifestação pode estar diluída ou mesmo falseada frente a outros sintomas como a hiperatividade, os prejuízos cognitivos e de linguagem, assim como as profundas alterações de sociabilidade.

Por outro lado, o déficit de atenção tem sido mais amplamente estudado, com uma série de trabalhos que procuram isolar esta manifestação dos outros sintomas inerentes ao Distúrbio Autista. Podemos observar que estas crianças quando medicadas e com subsequente controle da hiperatividade apresentam uma melhora da atenção e da possibilidade de um maior aproveitamento no processo de aprendizado.

A clorimipramina tem sido relatada como droga eficaz na melhora da impulsividade, nas doses de 0,5 a 3 mg/kg/dia, devendo ser realizada avaliação cardíaca anterior à instituição da medicação e com seguimento posterior frente às possibilidades deste tipo de medicamento em apresentar maior cardiotoxicidade em crianças (McDOUGLE & col., 1992).

O haloperidol apresenta boa resposta quanto à desatenção (COHEN & col., 1980), porém parece-nos que esta resposta está intimamente associada ao controle da hiperatividade, sendo assim um benefício indireto da ação do antagonista dopaminérgico. Este efeito também é encontrado com o uso da bromocriptina, corroborando os estudos realizados com o haloperidol.

O propranolol tem sido indicado para controle da impulsividade, principalmente associada à agressividade com doses médias de 150 mg/dia (ARNOLD & AMAN, 1991). Em estudo para controle do Distúrbio do Stress Pós-Traumático ficou sugerida a dose de 2,5 mg/kg/dia dividida em até 4 vezes (FAMULARO & cols., 1988).

O naltrexone também é relatado como eficiente para os sintomas de desatenção, assim como tem sugerido alguns trabalhos que utilizaram o metilfenidato para controle do déficit de atenção (BIRMAHER, 1988) com bons resultados, apesar das citações que este tipo de medicação provocaria uma piora do quadro (ROSEMBERG, 1993).

Distúrbios do Movimento

Prefiro ampliar o termo a todas as alterações comportamentais que as crianças autistas apresentam, enfocando desde o clássico "sameness" (ou imutabilidade) até os movimentos esterotipados. Este artifício, sem uma precisão fenomenológica visa apenas facilitar o relato das alterações observáveis e as possíveis substâncias estudadas que propiciem o controle do sintoma. As pesquisas atuais têm sugerido uma co-morbidade, não desprezível entre autismo e Distúrbio Obsessivo Compulsivo, sendo inclusive proposta por BARON-COHEN (1989) que a nossa dificuldade em realizar este diagnóstico estaria relacionada à impossibilidade da criança autista em relatar sua experiência do fenômeno.

As drogas serotoninérgicas são relatadas como extremamente eficientes para o controle da sintomatologia tipo obsessivo-compulsiva. A fluvoxamina, estudada em adultos autistas mostrou-se eficiente para o controle dos sintomas em 50% dos 30 pacientes estudados (McDOUGLE & col., 1994). A clorimipramina também

tem sido referida como favorecedora na diminuição deste tipo de sintoma (McDOUGLE & col., 1992), inclusive nossa experiência, reduzida de apenas um caso, corrobora esta constatação. A fluoxetina e a sertralina têm demonstrado capacidade em reduzir os movimentos repetitivos em crianças autistas (McDOUGLE & col., 1994).

A buspirona foi capaz de controlar os movimentos repetitivos de uma criança em um estudo que abordou apenas quatro pacientes. Esta droga, ainda sem bons resultados na prática clínica, merece maior investigação (REALMUTO, 1989).

Os neurolépticos, especialmente o haloperidol, são referidos como drogas com boa capacidade de controlar as estereotipias de comportamento nas crianças autistas.

Apesar da comprovada eficiência do haloperidol em controlar os movimentos repetitivos, observamos que a tendência atual dos trabalhos internacionais é de um maior investimento nas substâncias que interferem nos sistemas serotoninérgicos.

Sociabilidade e Outros Comportamentos

Considero extremamente difícil definir a questão da disfunção da sociabilidade, nos nossos dias, com a finalidade de objetivá-la como um comportamento a ser mensurado e portanto passível de ser acompanhado em seguimento clínico. Como podemos então afirmar que determinada criança medicada com uma droga qualquer apresentou melhora em sua sociabilidade. Por outro lado, qualquer sintoma que impeça um convívio no mínimo aceitável, sendo controlado, acarretaria uma melhora na sociabilidade. Alguns estudos têm procurado avaliar objetivamente a sociabilidade e verificar a modificação da criança após o uso de determinadas substâncias. Acredito que este tipo de trabalho deve ser visto com reservas e crítica acentuada, pois a complexidade do objeto estudado deve falsear mais facilmente os resultados. Temos visto que estas afirmações de "melhora da sociabilidade" têm surgido com maior frequência nos estudos com substâncias de ação controversa, o que vem complicar sobremaneira o trabalho do clínico em ação direta com os pais. Estes, carregados de sentimentos de desilusão e esperança, estão ávidos por resultados surpreendentes e não raro superestimam as ações das drogas em seus filhos.

Em nossa experiência no Ambulatório de Psiquiatria Infantil da Santa Casa, temos utilizado com certa frequência a associação da piridoxina com o aspartato de magnésio (20mg/kg/dia e 10 mg/kg/dia, respectivamente) com resultados muito desestimulantes sob o ponto de vista da avaliação médica, porém os pais muitas vezes referem perceberem importantes modificações em seus filhos, não corroboradas pela avaliação clínica. Sem dúvida que estes resultados não invalidam este tipo de prescrição, até porque nossa casuística é discrepante de algumas outras (RIMLAND & col., 1978).

As drogas que têm sido citadas como apresentando melhora na sociabilidade são: fluvoxamine, clorimipramina, sertralina, L-DOPA, propranolol, oxitocina e um análogo do hormônio adrenocortical (Org 2766) (McDOUGLE & col., 1994).

O haloperidol tem sido referido como possuindo a capacidade de reduzir o isolamento e a imipramina como sendo eficiente para a anergia e o embotamento afetivo (CAMPBELL, 1971).

Conclusões

Os avanços recentes na psicofarmacologia pediátrica são estimulantes e têm sido muito grande a quantidade de estudos realizados em diferentes centros. Um jornal especializado surgiu agora na década de 90 (Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology) e o campo de pesquisa parece realmente promissor. Porém, apesar do entusiasmo dos pesquisadores, somos obrigados a considerar que ainda estamos em um período inicial do conhecimento e nossos resultados em uma ótica mais realista, ou pragmática deixam a desejar. Podemos controlar certos sintomas, mas estamos distante do objetivo de conseguir modificações essenciais em nossos pacientes, principalmente quando consideramos distúrbios de desenvolvimento como é o caso do Distúrbio Autista. A cura, por enquanto, é matéria de pura ficção científica.

No entanto, temos acompanhado uma série de pacientes e seus familiares que têm podido, dentro de uma perspectiva realista, beneficiar-se do controle de uma série de sintomas que prejudicam o convívio e o processo de aprendizado destas crianças. O uso criterioso e dentro dos conhecimentos atuais oferecidos pela ciência tem podido participar de maneira significativa na vida de um bom número de pessoas.

Para finalizar, gostaríamos de salientar os cuidados que devemos ter no ato de medicar uma criança. Este trabalho deve focar desde a correta orientação, para que eles possam julgar os procedimentos com interferência mínima dos mitos, até a avaliação adequada da criança e da mensuração dos sintomas ao exame clínico e laboratorial (podendo ser considerada uma boa investigação a obtenção de hemograma completo com plaquetas, avaliação de função hepática e renal). Algumas drogas exigem maior investigação como os antidepressivos tricíclicos, que exigem um estudo eletrocardiográfico ou o lítio que exige uma avaliação da função tireoidiana.

SUMMARY

The author studies the most important signs in the autism and its psychopharmacological approach.

KEY WORDS

Autism. Psychopharmacotherapy.

Bibliografia

1. AMAN, M.G. - Monitoring and measuring drugs effects. II. Behavioral, emotional and cognitive effects. In: **Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents**. Werry, J.S. & Aman, M.G. (eds). Plenum Press, NY, 1993.
2. ARNOLD, L.E.; AMAN, M.G. - Beta blockers in mental retardation and developmental disorders. **J Child Adolesc Psychopharmacol.**, 1:361-373, 1991.
3. BARON-COHEN, S. - Do autistic children have obsessions and compulsions? **Br J Clin Psychol**, 28 (Part II):193-200, 1989.
4. BIRMAHER, B.; QUINTANA, H.; GREENHILL, L.L. - Methylphenidate treatment of hyperactive autistic children. **J Am Acad Child Adolesc Psychiat**, 27 (2):248-251, 1988.
5. CAMPBELL, M.; FISH, B.; SHAPIRO, T. et al. - Imipramine in preschool autistic and schizophrenic children. **J Aut Child Schizophr.**, 1:267-282, 1971.
6. CAMPBELL, M.; POSNER, D. et al. - Behavioral effects of haloperidol in young autistic children. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 19: 665-667, 1980.
7. CAMPBELL, M. - Fenfluramine treatment of autism. **J Child Psychol Psychiatry**, 29: 1-10, 1988.
8. CAMPBELL, M.; ANDERSON, L.; SMALL, A. et al. - Naltrexone in autistic children: a double-blind and placebo-controlled study. **Psychopharmacol Bull**, 26: 130-135, 1990.
9. COLEMAN, M.; GILBERG, C. - El autismo: bases biológicas. Martínez-Roca, Barcelona, pp:163-168, 1989.
10. DOLLFUS, S.; PETIT, M. - Amisulpride versus bromocriptine in infantile autism: a controlled crossover comparative study of two drugs with opposite effects on dopaminergic function. **J Autism Dev Disord**, 22:47-60, 1992.
11. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
12. EKMAN, G.; MIRANDA-LINNÉ, F. - Fenfluramine treatment of twenty children with autism. **J Autism Dev Disord**, 19:511-532, 1989.
13. FAMULARO, R.; KINSCHEROFF, R.; FENTON, T. - Propranolol treatment for childhood post-traumatic stress disorder, acute type. **Am J Dis Child**, 142:1244-1247, 1988.
14. GREEN, W.H. - Principles of psychopharmacotherapy and specific drug treatment. In: **Child and Adolescent Psychiatry**, Lewis M (ed). Williams & Wilkins, Baltimore, 770-795, 1991.
15. JASELSKIS, C.A.; COOK, E.H.; FLETCHER, K.E. et al. - Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. **J Clin Psychopharmacol**, 12:322-327, 1992.
16. MCDOYGLE, C.J.; PRICE, L.H.; VOLKMAR, F.R. et al. - Clorimipramine in autism: preliminary evidence of efficacy. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 31:746-750, 1992.
17. MCDOUGLE, C.J.; PRICE, L.H.; VOLKMAR, F.R. - Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, Vol 3, nº1, jan. 1994.
18. RATEY, J.; SOVNER, R.; MIKKELSEN, E. et al. - Buspirone therapy for maladaptive behavior and anxiety in developmentally disabled persons. **J Clin Psychiatry**, 50:382-384, 1989.
19. REALMUTO, G.; AUGUST, G.; GARFINKEL, B. - Clinical effect of buspirone in autistic children. **J Clin Psychopharmacol**, 9:122-125, 1989.
20. RIMLAND, B.; CALLOWAY, E.; DREYFUS, P. - The effect of high doses of vitamin B6 on autistic children: a double-blind crossover study. **Am J Psychiatry**, 135:472-475, 1978.
21. ROSENBERG, R. - Psicofarmacoterapia. In: **Psiquiatria da Infância e Adolescência**. Assumpção, F.B. (ed) Santos-Maltese: 509-523, 1994.
22. TAYLOR, E. - Physical Treatment. In: **Child and adolescent Psychiatry: modern approaches**. Rutter, Taylor & Hersov (eds), Blackwell, London, pp: 880-900, 1994.
23. VIESELMAN, J.O.; SHAHNOUR, Y.; WELLER, E.B.; WELLER, R.A. - Antidysthymic drugs (Antidepressants and antimanics). In: **Practitioner's Guide to psychoactive Drugs for Children and Adolescents**. Werry & Aman(eds), Plenum Press, NY, pp: 239-267, 1994.
24. WERRY & AMAN - Anxiolytics, Sedatives and miscellaneous drugs. In: **Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents**. Werry, J.S. & Aman, M.G. (eds). Plenum Press, NY, 1993.

Endereço para correspondência:

Rua Itacolomy, 333 - conj. 12
Higienópolis - SP
CEP 01239-020