

HUMBERTO FERREIRA IANNI

**Polimorfismos do receptor Mu Opióide (OPRM1) em pacientes
com autoagressividade e transtorno do desenvolvimento
intelectual.**

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Belo Horizonte

2013

Humberto Ferreira Ianni

**Polimorfismos do receptor Mu Opióide (OPRM1) em pacientes
com autoagressividade e transtorno do desenvolvimento
intelectual.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção de Grau de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Arthur Melo e Kummer

Co-Orientador: Prof. Dr. Humberto Correa da Silva Filho

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Belo Horizonte

2013

AGRADECIMENTOS:

Aos meus pais pelo incentivo. À minha querida e amada esposa Flávia por toda dedicação, amor, incentivo, paciência e compreensão.

Ao Prof. Dr. Arthur Kummer pelo conhecimento transmitido, suporte, disponibilidade, paciência, confiança e pelo grande amigo que mostrou ser.

Ao Prof. Dr. Humberto Correa pelo apoio e conhecimento.

À Cinthia Vila Nova Santana por toda a paciência, disponibilidade e apoio no laboratório e na genotipagem.

Ao Lafaiete Moreira pelo apoio, troca de idéias, disponibilidade e amizade.

Ao Dalton Muniz Santos pelo apoio e amizade.

À Flávia Lage pelo apoio e amizade ao longo de toda caminhada.

À Danily Cangussu por toda a disposição e disponibilidade na coleta das amostras sanguíneas.

Ao Thiago Campolina e Sarah Fidelis pelo excelente trabalho de apoio nas instituições visitadas.

À Natalia (CENSA), Rose (Fundação Dom Bosco Madre Gertrudes), Elvira (Fundação Dom Bosco Floresta) e Dona Luci (Fundação Dom Bosco) por abrirem as portas de suas instituições a esta pesquisa, pela excelente recepção e carinho que a todos nós dispensaram.

Ao Programa de Pós Graduação em Medicina Molecular pela oportunidade.

A Deus por sempre me guiar, por fazer de meus sonhos realidade e abrir os caminhos para estas realizações.

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização desta pesquisa.

Sumário

Lista de abreviaturas -----	6
Lista de Tabelas -----	8
Lista de Figuras -----	9
Resumo-----	10
Abstract-----	11
1- Introdução -----	12
1.1 – Conceitos-----	12
1.2 –Neurobiologia do comportamento autoagressivo em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual -----	14
Artigo de atualização - Neurobiologia do comportamento autoagressivo em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual -----	15
1.3 – Neurotransmissão opióide-----	28
1.3.1 – Polimorfismo A118G do Receptor Mu Opióide -----	32
Artigo de revisão: Polimorfismo A118G do receptor Mu opióide e comportamento humano: revisão sistemática da literatura-----	33
1.4 – Instrumentos de Avaliação da Autoagressividade -----	46
1.4.1 – Histórico-----	46
1.4.2 – Instrumentos Para Avaliação da Autoagressividade em Adultos-----	48
1.4.3 – IBR-MOAS (IBR- Modified Overt Aggression Scale) -----	49
1.4.4 – GSIBS (Global Self Injury Behavior Scale) -----	49
1.4.5 – FAST (Functional Analysis Screening Tool) -----	50
1.4.6 – Considerações-----	50
2- Objetivos -----	52
2.1 – Objetivo Geral -----	52
2.2 – Objetivos Específicos -----	52
3- Material e Métodos -----	53
3.1 – Sujeitos -----	53
3.2 – Avaliação Clínica -----	54
3.3 – Avaliação Genética -----	55
3.3.1– Extração de DNA-----	55
3.3.2– Genotipagem das Amostras -----	55

3.4 – Análise Estatística -----	57
4- Resultados -----	58
4.1 – Carta ao Editor- Prevalência de comportamento autoagressivo em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual -----	58
4.2 – Análise descritiva da amostra -----	63
4.3 –Artigo Original - Análise funcional do comportamento autoagressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual-----	64
4.4 – Análise Genética-----	73
4.5 – Resultados pelos critérios do estudo para autoagressividade-----	74
5- Discussão -----	76
6- Conclusão -----	78
7- Perspectivas -----	79
Referências Bibliográficas -----	80
Anexos -----	94

Lista de Abreviaturas

ORL-1 : Receptor opióide órfão ou receptor tipo opióide

HPA: Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

ACTH: Hormônio adrenocorticotrófico

SNC: Sistema Nervoso Central

DSM-IV-TR:Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª Edição Revisada

CID 10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª Revisão

PET: Tomografia por Emissão de Pósitrons

5-HT2: Receptor de Serotonina

GABA: Ácido Gama Amino Butírico

AMPA: Receptor de Glutamato

OPRM1: Gene do receptor Mu opióide

A118G: Polimorfismo comum do receptor Mu opióide (alelo maior A e menor G)

MOR BP: Potencial de ligação do receptor mu opióide

IMC: Índice de Massa Corporal

CSDS: Chronic Self Destructiveness Scale

SHI: The Self Harm Inventory

SIB-Q: Self-Injurious Behavior Questionnaire

SIQ: Self- Injury Questionnaire

DSHI: Deliberate Self Harm Inventory

SHBQ: Self-Harm Behaviour Questionnaire

SASII: Suicide Attempt Self-Injury Interview

SITBI: Self-Injurious Thoughts and Behaviours Interview

ISAS: Inventory of Statements About Self-injury

IBR-MOAS: IBR Modified Overt Aggression Scale

GSIBS: Global Self Injury Behavior Scale

CENSA: Centro Nossa Senhora D'Assumpção

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

FAST: Functional Analysis Screening Tool

ABC: Aberrant Behavior Checklist

ABC-C: Aberrant Behavior Checklist - Community

Lista de Tabelas

Tabela 1: Receptores opióides, localização e efeitos quando ativados.

Tabela 2 - Polimorfismos OPRM1 estudados.

Tabela 3: Resultados da Pré-triagem com a Lista de Verificação de Comportamento Aberrante.

Tabela 1 do Artigo de Revisão: Estudos sobre o polimorfismo OPRM1 A118G selecionados.

Tabela 4: Total de pacientes auto e não autoagressivos pelos critérios do estudo

Lista de Figuras

Figura 1 - Genotipagem sonda rs1799971. HEX: Alelo A. FAM: Alelo G. Azul: Alelo A homozigotos. Verde: Heterozigotos A/G. Amarelo: controles negativos e amostra sem leitura.

Figura 2 – Genotipagem sonda rs2075572. HEX: Alelo C. FAM: Alelo G. Azul: Alelo G Homozigotos . Vermelho: Alelo C Homozigotos. Verde: Heterozigotos C/G. Amarelo: controles negativos e amostras sem leitura.

Figura 1 do Artigo de Atualização - Análise funcional do comportamento autoagressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual: Prevalência de comportamentos disruptivos em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual

Figura 2 do Artigo de Atualização - Análise funcional do comportamento autoagressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual: Frequência de comportamentos disruptivos em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual

Figura 3 do Artigo de Atualização - Análise funcional do comportamento autoagressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual: Gravidade do comportamento disruptivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual

Figura 4 do Artigo de Atualização - Análise funcional do comportamento autoagressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual: Fatores reforçadores do comportamento disruptivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual

Figura 3: Genótipos dos pacientes com e sem autoagressividade pelo FAST para o polimorfismo rs2075572 em valores absolutos.

Figura 4: Genótipos dos pacientes com e sem autoagressividade pelo FAST para o polimorfismo rs1799971 em valores absolutos.

Figura 5: Genótipos dos pacientes com e sem autoagressividade pelos critérios do estudo para o polimorfismo rs2075572 em valores absolutos.

Figura 6: Genótipos dos pacientes com e sem autoagressividade pelos critérios do estudo para o polimorfismo rs1799971 em valores absolutos.

Resumo

A autoagressividade é uma manifestação clínica freqüente, grave e presente em uma série de transtornos psiquiátricos. Sua prevalência é bastante variável, especialmente em virtude de problemas conceituais e metodológicos. Alguns trabalhos mostram ser possível uma correlação da atividade do sistema opióide com comportamentos autoagressivos, aditivos e retração social. A ação opióide pode estimular a autoagressividade por meio de recompensa prazerosa e aumento do limiar à dor, desencadeada pela liberação de endorfinas cerebrais no momento da realização dos atos. Muito pouco há na literatura acerca de uma associação entre polimorfismos genéticos de receptores, atividade opióide e comportamento de pacientes com deficiência intelectual. **Objetivos:** Este trabalho tem como objetivo geral avaliar a existência dos polimorfismos rs1799971 e rs2075572 do gene OPRM1 em pacientes com quadro de autoagressividade e transtorno do desenvolvimento intelectual. Como objetivos específicos, avaliamos a prevalência de comportamentos autoagressivos em pacientes de instituições especializadas no atendimento deste público; a utilidade do FAST na detecção da prevalência, freqüência e gravidade de comportamentos disruptivos, bem como na indicação do reforço mais associado aos atos; e analisamos a associação dos polimorfismos genéticos com comportamentos autoagressivos. **Método:** Foram avaliados indivíduos com quadro ou queixa de autoagressividade em atendimento no CENSA (Centro Nossa Senhora D'Assumpção) em Betim, Fundação Dom Bosco (Unidades Madre Gertrudes e Floresta), Instituto Pestalozzi, Escola Estadual Dona Argentina, Centro de Saúde Tupi (PBH) e Ambulatório de Transtornos do Espectro Autista do Serviço de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da UFMG. Utilizou-se como triagem para o comportamento o ABC-C, e para os critérios de inclusão os instrumentos IBR-MOAS, GSIBS e FAST. Foi coletada, para análise genética, amostras de sangue venoso periférico dos pacientes que preenchiam os critérios para o trabalho e que assinaram o TCLE. **Resultados:** Cerca de um quarto (24,28%) dos pacientes das instituições especializadas apresentavam autoagressividade. Pelo FAST, a autoagressividade ocorria em mais de 80% dos casos. O reforço automático de estimulação sensorial foi o mais citado (81,35% dos casos). Foi observada a existência dos dois polimorfismos pesquisados na população do estudo. Entre os pacientes que apresentavam freqüência mais elevada do comportamento especificado no quesito 18 da IBR-MOAS (referente a autoagressões moderadas), observou-se maior freqüência do genótipo C/C ($p=0,038$). Também houve uma tendência para o genótipo C/C apresentar maior freqüência do comportamento do quesito 20 (autoagressões gravíssimas) ($p=0,091$). **Conclusões:** A autoagressividade é um comportamento muito prevalente nas instituições especializadas no tratamento de pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual. O FAST se mostrou útil na avaliação do comportamento autoagressivo e na indicação do reforço mais associado a esse ato. Existem entre os pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual os polimorfismos rs1799971 e rs2075572, sendo que aqueles com genótipo C/C apresentaram maior associação com comportamento do quesito 18 da IBR-MOAS: "bate a cabeça, bate o punho em objetos, se joga no assoalho ou em objetos (se machuca, mas sem lesão grave)".

Palavras Chave: Autoagressividade, comportamento autolesivo, transtorno do desenvolvimento intelectual, deficiência mental, retardo mental, sistema opióide, receptor opióide, polimorfismo genético.

Abstract

The self-injurious behavior is a frequent and severe clinical manifestation present in a variety of psychiatric disorders. Its prevalence is highly variable, especially due to conceptual and methodological issues. It has been suggested an association between the activity of the opioid system and self-injurious behavior, addictions and social withdrawal. The opioid action can stimulate self-injurious behavior through pleasure reward and pain threshold increase, triggered by the release of endorphins in the brain when performing the acts. There is very little in the literature about an association between genetic polymorphisms of receptors, opioid activity and behavior in patients with intellectual disability. **Objectives:** This study aims at evaluating the existence of polymorphisms rs1799971 and rs2075572 of the OPRM1 gene in patients with self-injurious behavior and intellectual developmental disorder. Specific objectives were to evaluate the prevalence of self-injurious behavior in patients of specialized institutions; to assess the utility of FAST in detecting the prevalence, frequency and severity of disruptive behaviors, as well as to indicate the most prevalent reinforcement associated with the acts and to analyze the association of genetic polymorphisms with self-injury behavior. **Methods:** We evaluated subjects with self-injurious behavior in attendance at Censa (Centro Nossa Senhora D'Assumpção) in Betim, Fundação Dom Bosco (Units Madre Gertrudes and Floresta), Instituto Pestalozzi, Escola Estadual Dona Argentina, Centro de Saúde Tupi (PBH) and patients from the Ambulatório de Transtornos do Espectro Autista do Serviço de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da UFMG. The ABC-C was used to screen for self-injurious behavior; for inclusion in the study, the IBR-MOAS, GSIBS and FAST were used. For genetic analysis, peripheral venous blood samples of patients who met the criteria were collected. **Results:** Almost a quarter (24.28%) of patients in specialized institutions showed self-injurious behaviors. The FAST showed that the self-injurious behavior occurred in over 80% of cases. The automatic reinforcement of sensory stimulation was the most cited (81,35% of cases). The two investigated polymorphisms were found in the study population. Among patients who had higher frequency of the behavior specified in the item 18 (moderate self-injury) of the IBR-MOAS we observed a higher frequency of genotype C / C ($p=0.038$). There was also a tendency for genotype C / C to have a higher frequency of the behavior specified in the item 20 (extreme self-injury) ($p=0.091$). **Conclusions:** Self-injurious behavior is highly prevalent in institutions specialized in the treatment of patients with intellectual developmental disorder. FAST proved to be useful in assessing the self-injurious behavior and to point the most prevalent reinforcement associated with this act. Among patients with intellectual developmental disorder, the genetic polymorphisms rs1799971 and rs2075572 were found, and those with genotype C/C showed greater association with behavior of the item 18 of the IBR-MOAS, which refers to "hits the head, slams his fist into objects, throws himself into the floor or into objects (hurts, but without serious injury). "

Key-Words: Self-aggressiveness, self-injurious behavior, intellectual developmental disorder, intellectual disabilities, mental retardation, opioid system, opioid receptor, genetic polymorphism.

1 Introdução

O interesse público sobre os comportamentos autoagressivos tem aumentado rapidamente nos últimos anos. A autoagressividade é uma manifestação clínica freqüente, grave e presente em uma série de transtornos psiquiátricos, mas não restrita a essas situações. Os comportamentos autoagressivos também não se restringem à espécie humana, podendo ocorrer em primatas não-humanos, ratos e em outras espécies. Sua prevalência é bastante variável, especialmente em virtude de problemas conceituais e metodológicos.

Formas menores de autoagressão, como torção do cabelo e roer unhas, são comuns na população em geral. A maioria das culturas também tem formas culturalmente aprovadas e sancionadas de comportamentos autoagressivos. Furar o corpo para colocar um adorno é aceitável em diversas culturas ocidentais modernas. Pica, aerofagia, polidipsia, ranger de dentes ou indução de vômitos podem ser considerados ou não como atos autoagressivos dependendo de como são interpretados (Ollendick e Hersen, 1998). Automutilações relacionadas a práticas religiosas e culturais têm ocorrido ao longo de boa parte da história humana. Há passagens na Bíblia sobre automutilações graves, como autocastração (Mateus, 19:12), e que ainda hoje motivam comportamentos similares em certas seitas ou em pessoas com graves transtornos psiquiátricos. Outros exemplos incluem furar orelha, fazer tatuagens e as várias formas de *piercing*, que são práticas cada vez mais comuns na atualidade.

Nos campos clínico e científico, há definições muito variadas sobre o que constitui autoagressão e que merecem uma discussão mais aprofundada.

1.1. Conceitos

O DSM- IV-TR não traz uma categoria própria ou definição exata acerca do tema, mas apresenta a categoria de Transtorno de Movimento Estereotipado, onde há uma definição para atos estereotipados benignos e para o comportamento autoagressivo ou autodestrutivo (APA, 2003). Os critérios são: A- Comportamento motor repetitivo, não funcional e aparentemente intencional; B- O comportamento interfere acentuadamente nas atividades normais ou provoca lesão corporal autoinfligida que exige tratamento médico (ou provocaria caso não fossem tomadas medidas preventivas); C- Em presença de retardo mental, o comportamento estereotipado ou autodestrutivo apresenta gravidade suficiente a ponto de se tornar um foco de tratamento; D- O comportamento não é mais bem explicado por uma compulsão, por um tique, por uma estereotipia própria do Transtorno Global do Desenvolvimento, ou pelo hábito de arrancar os cabelos; E- O comportamento não se deve aos efeitos fisiológicos direto de uma substância ou de uma condição médica geral; F- O comportamento persiste pelo período mínimo de quatro semanas. Há a especificação: Com Comportamento Autodestrutivo, se ocorrer lesão corporal que exija tratamento específico (ou resultaria em lesão corporal, caso medidas de proteção não fossem tomadas).

O DSM-5 acena com nova proposta para esta definição. Em seu critério A, a autoagressividade seria definida por no último ano ter ocorrido em 5 ou mais dias danos auto-infligidos intencionalmente na superfície do corpo, de forma possível a provocar hemorragias, hematomas ou dor (p. ex: cortar, queimar, esfaquear, esfregar, bater excessivamente), sem finalidade social (p. ex: *piercing*, tatuagem). A lesão irá proporcionar danos físicos leves ou moderados. O comportamento não é comum, como roer unha ou retirar casquinhas da pele. Em seu critério B, haveria a necessidade de associação do ato com pelo menos dois dos seguintes itens:

- Precipitante psicológico (depressão, ansiedade, frustração);
- Urgência (antes de cometer o ato há período de preocupação com a intenção de fazê-lo que é difícil de resistir);
- Preocupação (mesmo quando ainda não se agrediu há períodos freqüentes de pensar em fazê-lo);
- Resposta contingente (o ato aliviaria uma dificuldade pessoal, um sentimento negativo ou um estado cognitivo ruim, ou induziria um sentimento positivo durante a execução ou logo após o ato).

Ainda citamos os critérios C, D e E que eventualmente virão a fazer parte da diretriz diagnóstica:

C- O comportamento ou suas conseqüências causam sofrimento significativo ou interferência na vida pessoal, acadêmica ou de outras áreas do dia a dia.

D- O comportamento não ocorre exclusivamente durante os estados de delírio, psicose, ou intoxicação. Em indivíduos com um distúrbio do desenvolvimento, o comportamento não é parte de um padrão de estereotipias. O comportamento não pode ser explicado por outro transtorno mental ou médico (transtorno psicótico, transtorno invasivo do desenvolvimento, retardo mental, Síndrome de Lesch-Nyhan, distúrbio de movimento estereotipado com autolesão, tricotilomania).

E- A ausência de ideação suicida declarada pelo paciente ou inferida pelo médico devido ao caráter repetitivo do comportamento e que não é susceptível de resultar em morte.

A CID-10 engloba o comportamento autoagressivo em Estereotipias Motoras (F98. 4), que são um “transtorno caracterizado por movimentos intencionais, repetitivos, estereotipados, desprovidos de finalidade (e freqüentemente ritmados), não ligados a um transtorno psiquiátrico ou neurológico identificado” (OMS, 2004). Na classificação aparece o termo “componente automutilador”. A ausência desse componente seria observada em movimentos tais como: balançar o corpo, balançar a cabeça, arrancar e torcer os cabelos, estalar os dedos e bater as mãos. A automutilação englobaria os atos de bater a cabeça, esbofetear a face, colocar o dedo nos olhos, morder as mãos, os lábios ou outras partes do corpo.

Diversos autores (Favazza, 1989; Winchel e Stanley, 1991) propõem que o comportamento autoagressivo seja definido como a realização de dano deliberado contra o próprio corpo. A lesão é feita em si mesmo, sem o auxílio de outra pessoa e é grave o suficiente para produzir danos teciduais (por exemplo, formação de cicatrizes). Para esses autores, os atos suicidas com intenção consciente ou associados com excitação sexual são excluídos.

Entretanto, a definição acima possui alguns problemas. Primeiramente, pelo fato de considerar autoagressão apenas quando há dano tecidual, o que poderia ser demasiadamente restritivo. Por outro lado, vale lembrar que há definições excessivamente permissivas, que incluem como autoagressividade os comportamentos verbais ou mentais autoagressivos (ex: autoxingamentos). Segundo, a definição exclui o comportamento suicida, o que não é consenso entre os estudiosos da área. O comportamento suicida se situa em um espectro de comportamento autoagressivo cujos limites com a normalidade nem sempre são fáceis de serem delimitados. Esses limites são determinados por normas sociais, intenções individuais e por função, freqüência e intensidade do comportamento. Por exemplo, uma batida com a mão no próprio corpo pode ou não ser considerada autoagressão dependendo de sua intensidade. De modo similar, esfregar a mão na têmpora pode adquirir uma característica autolesiva caso a freqüência com que é

realizado o comportamento resulte em lesão. De fato, estudos com modelos experimentais de autoagressividade têm observado que, em primatas não humanos, autolesões freqüentemente ocorrem como resultados de mordidas autoinfligidas, mas mais da metade dos animais que se mordem não causam lesão tecidual (Lutz et al., 2003). Outro exemplo dos múltiplos determinantes dos comportamentos autoagressivos ocorre no caso de pica, em que poderemos ter ou não dano tecidual dependendo do objeto ingerido.

As diferentes terminologias trazem uma dificuldade adicional. Termos como autoinjúria, autolesão, automutilação, autopunição, entre outros, têm sido utilizados como sinônimos de autoagressão. De um ponto de vista funcional do comportamento (ou analítico-comportamental), pelo menos o termo “autopunição” difere radicalmente dos restantes, visto que nem sempre o comportamento autoagressivo é “autopunitivo”. Na Análise de Comportamento, se um comportamento é punido, ele desaparecerá em virtude de sua consequência aversiva. Nesse sentido, uma infinidade de comportamentos pode surgir com intuito autopunitivo, sem necessariamente serem autoagressivos. Por exemplo, pensamentos de culpa após agressão verbal à própria mãe podem ser considerados um comportamento autopunitivo, caso a agressão contra a mãe deixe de ocorrer em virtude do remorso causado. Por outro lado, uma autoagressão não necessariamente possui caráter “autopunitivo”, podendo inclusive ter função reforçadora (Iwata et al., 1994a). Deve-se observar que o conceito de “comportamento” utilizado pela análise do comportamento é bastante amplo e engloba diversos eventos da vida privada (ex: pensamentos, sentimentos, liberação de hormônios, etc.). Considerando a enorme contribuição que a análise funcional traz à descrição fenomenológica do comportamento autoagressivo, deve-se evitar uma confusão conceitual entre esses campos.

Neste trabalho, o comportamento autoagressivo é definido como um ato volitivo contra o próprio corpo, sem qualquer intenção de morrer como resultado do comportamento.

Outra dificuldade de terminologia deparada no trabalho foi com a definição de transtorno do desenvolvimento intelectual. Para a CID 10 e DSM-IV-TR, o termo “retardo mental” ainda é usado. Em 1999, na Guatemala, a Convenção Interamericana para Eliminação de Todas as Formas de Discriminação Contra as Pessoas Portadoras de Deficiência indicou o uso do termo “deficiência” para “uma restrição física, mental ou sensorial, de natureza permanente ou transitória, que limita a capacidade de exercer uma ou mais atividades essenciais da vida diária, causada ou agravada pelo ambiente econômico e social”. A Constituição Brasileira internalizou essas resoluções da Convenção da Guatemala no Decreto 3956/2001. Em 2001 a Classificação Internacional de Funcionalidade, Deficiência e Saúde (CIF) passa a usar o termo “deficiência” como uma condição da pessoa resultante de um impedimento (“*impairment*”, ou limitação, perda); “anormalidade” como uma variação significativa das normas estatísticas estabelecidas (desvio da média da população dentro de normas mensuradas); e “incapacidade” como um estado negativo de funcionamento da pessoa, resultante do ambiente humano, físico inadequado ou inacessível, e não um tipo de condição. A partir da Declaração de Montreal sobre Deficiência Intelectual, aprovada em 2004 pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2004), em conjunto com a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), o termo “deficiência mental” passou a ser “deficiência intelectual” (Sassaki, 2002).

Utilizamos a terminologia Transtorno do Desenvolvimento Intelectual (Intellectual developmental disorders) em nosso trabalho, por ser possivelmente a denominação a ser utilizada no DSM-5 e na CID-11 (Salvador-Carulla et al., 2011). O novo termo definiria um grupo de condições caracterizado por uma alteração significativa no desenvolvimento das funções cognitivas, que estão associadas com limitações na aprendizagem e no comportamento adaptativo.

1.2- Neurobiologia do comportamento autoagressivo em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual.

Artigo de atualização: Neurobiologia do comportamento autoagressivo em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual

Humberto Ferreira Ianni, Humberto Correa, Arthur Kummer

A ser submetido.

**NEUROBIOLOGIA DO COMPORTAMENTO AUTOAGRESSIVO EM PESSOAS COM TRANSTORNO DO
DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL**

Humberto Ferreira Ianni^{1*}, Humberto Correa da Silva Filho^{1,2}, Arthur Melo e Kummer^{1,2}

¹Pós-Graduação em Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

²Departamento de Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFMG.

Conflito de interesse: nenhum

Autor para correspondência: *Humberto Ferreira Ianni. Rua Ari Barroso, Nº 150, Bairro: Tupi,

CEP: 31842-220. Belo Horizonte – MG Brasil. Telefone: (+55 31)9171-8188.

E-mail: humbertoanni@hotmail.com

Resumo: A autoagressividade é uma manifestação clínica freqüente em uma série de transtornos psiquiátricos. As repercussões indesejáveis do quadro incluem prejuízos na socialização (amorosa, familiar e profissional) e no desempenho escolar, bullying, gastos com saúde e isolamento em instituições asilares. Crianças com déficits intelectivos, autistas e portadores de síndromes genéticas (Síndrome de Lesch-Nyhan, Cornelia de Lange, Smith-Magenis) podem apresentar essa característica de comportamento de forma tão intensa que parecem não sentirem dor e até mesmo aparentam ter algum tipo de recompensa prazerosa no ato. Até o momento, os aspectos neurobiológicos do comportamento autoagressivo são pouco compreendidos nas pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual. Compreender os mecanismos neurobiológicos da autoagressividade pode auxiliar a definir um melhor tratamento para esse problema. Este artigo apresenta as evidências atuais das alterações genéticas, fisiológicas e cerebrais (estruturais e funcionais) que podem estar relacionadas ao comportamento autoagressivo, apontando perspectivas de pesquisa e de tratamento para esse problema, ressaltando especificidades nosográficas quando pertinentes.

Palavras-chave: Autoagressividade, neurobiologia, deficiência intelectual.

Abstract: The self-injurious behavior is a common clinical manifestation in a variety of psychiatric disorders. Undesirable repercussions of this problem include impairment in socialization (loving, family and professional) and in school performance, bullying, costs with health care system and isolation in nursing homes. Children with intellectual disabilities, autism and those with genetic syndromes (Lesch-Nyhan syndrome, Cornelia de Lange, Smith-Magenis) may have this characteristic behavior so intense that they seem to not feel pain and even appear to have some sort of pleasurable reward. To date, the neurobiological aspects of self-injurious behaviors are poorly understood in people with intellectual developmental disorder. Understanding the neurobiological mechanisms of self-injurious behavior may help find better treatments for this problem. This article presents the current evidence of genetic, physiological and brain (structural and functional) changes that may be related to self-injurious behavior, pointing prospects for research and treatment for this problem, emphasizing nosographical specificities when relevant.

Key-words: self-injurious, neurobiological, intellectual disability

INTRODUÇÃO:

A autoagressividade é uma manifestação clínica freqüente em uma série de transtornos psiquiátricos que pode provocar prejuízos de socialização, desempenho escolar, *bullying*, gastos com saúde e isolamento em instituições asilares. Indivíduos com comportamento autoagressivo têm risco aumentado para comportamento suicida e comumente há um histórico de múltiplas tentativas de suicídio (Stanley et al., 2010).

O comportamento autoagressivo é particularmente comum em determinados transtornos psiquiátricos. Crianças com déficits intelectivos, autistas e portadores de síndromes genéticas (ex: síndromes de Lesch-Nyhan, Cornelia de Lange, Smith-Magenis) podem apresentar essa característica de comportamento de forma tão intensa que parecem não sentirem dor e até mesmo aparentam ter algum tipo de recompensa prazerosa no ato (Symons, 2011). Estima-se que entre 5 e 24% de todas as pessoas com déficits intelectual e do desenvolvimento apresentam comportamento autoagressivo repetitivo, podendo chegar a mais de 40% em pacientes institucionalizados (Lutz e Meyer, 2008). Essa grande variabilidade na prevalência do comportamento autoagressivo ocorre especialmente em virtude de problemas conceituais e metodológicos. Uma definição bastante usual para o comportamento autoagressivo é de causar dano físico real ou potencial em direção ao próprio corpo, sem intenção suicida.

O comportamento autoagressivo não se limita aos quadros de transtorno do desenvolvimento intelectual, podendo ocorrer em adultos e idosos com outras doenças psiquiátricas. Estima-se que 4% da população geral possam apresentar comportamento autoagressivo, sendo a freqüência mais elevada em adolescentes (Lutz e Meyer, 2008). No entanto, o comportamento autoagressivo parece ser qualitativamente diferente em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual em relação às pessoas sem atraso do desenvolvimento, mas que possuem outros transtornos psiquiátricos (Schroeder et al., 2001). Por exemplo, Carr et al. (1994) observaram que boa parte dos comportamentos autoagressivos em pessoas com deficiência intelectual tem intuito comunicativo, especialmente nos quadros mantidos por reforçamento social (positivo ou negativo) e até mesmo nos quadros mantidos por reforçamento automático negativo (ex: situações de dor). Essas diferenças fenomenológicas e funcionais sugerem que pode haver particularidades neurobiológicas no comportamento autoagressivo nas pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual.

Buscamos com este artigo suscitar a discussão, estimular novas pesquisas e apontar possíveis diretrizes de tratamento para o comportamento autoagressivo. Entendendo e respeitando as especificidades nosográficas, apresentamos as atuais evidências de alterações genéticas, cerebrais (tanto estruturais como funcionais) e fisiológicas que podem estar associadas ao problema.

ALTERAÇÕES NEUROANATÔMICAS

Há poucos estudos que associem regiões neuroanatômicas e comportamento autoagressivo em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual e boa parte da evidência atual provém de estudos anedóticos e séries de casos. Em um estudo post-mortem com o cérebro de uma mulher autista de 24 anos de idade que apresentava comportamento autoagressivo de bater a cabeça e se morder, Hof et al. (1991) encontraram numerosos emaranhados neurofibrilares no córtex, particularmente no córtex perirrinal e

entorrinal. Essas estruturas, cujas funções estão principalmente relacionadas à percepção e memória, recebem informações sensoriais altamente processadas de várias modalidades e envia eferências para diversas regiões pré-frontais e subcorticais. Em menor quantidade, emaranhados neurofibrilares também foram observados na amígdala e no córtex órbito-frontal. Como se sabe, a amígdala participa no processamento emocional e de memórias, enquanto o córtex órbito-frontal está associado à tomada de decisões, controle de impulsos e regulação de emoções e recompensas. Desse modo, se os achados anatomopatológicos estivessem causalmente relacionados ao comportamento autoagressivo, poderia se supor que a autoagressividade em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual estaria relacionada a estruturas ligadas ao processamento sensorial, regulação emocional e controle de impulsos. Entretanto, esses emaranhados neurofibrilares também podem ser observados em cérebros de pessoas que sofreram repetidos traumas crânio-encefálicos, como lutadores de boxe e jogadores de futebol americano. O achado, portanto, sugere um mecanismo traumático similar que induz a formação de emaranhados neurofibrilares, sem formação de placas neuríticas ou depósitos amilóides, através de atos autoagressivos e que resulta em perda seletiva da população neuronal. Portanto, as alterações observadas no caso descrito podem estar mais relacionadas à consequência do comportamento autoagressivo do que à sua causa.

Entretanto, há muito tempo já se suspeita que estruturas frontais e subcorticais poderiam realmente estar envolvidas com autoagressividade em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual (Gedye, 1989), apesar de as evidências não serem robustas (Coulter, 1991). Evidências mais recentes têm surgido a partir de intervenções neurocirúrgicas em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual e autoagressividade. Price et al. (2001) relataram cinco pacientes institucionalizados com auto-agressividade grave tratada com leucotomia límbica. Lesões bilaterais foram realizadas no córtex cingulado anterior e em região órbito-frontal. O giro do cíngulo anterior e o córtex órbito-frontal (áreas envolvidas na adaptação do comportamento às expectativas sociais e futuras e em prever as expectativas de recompensa e punição) promovem um controle sobre os impulsos gerados em outras estruturas límbicas, como a amígdala e ínsula (Raine e Yang, 2006). Quatro dos cinco pacientes tiveram melhora sustentada nos comportamentos autoagressivos. Avaliação neuropsicológica feita antes e após os procedimentos não revelou declínio clinicamente significativo na cognição no pós-operatório. O nível geral do funcionamento melhorou significativamente nesses quatro pacientes que obtiveram melhora sustentada. Outros estudos de caso mais recentes em pacientes com síndrome de Lesch-Nyhan, que possui como uma de suas características a presença de comportamento autoagressivo grave, têm utilizado com sucesso a estimulação cerebral profunda no globo pálido interno, especialmente em sua parte ântero-ventral (límbica), para tratamento da autoagressividade (Taira et al., 2003; Cif et al., 2007; Deon et al., 2012). Supõe-se que uma diminuição nos níveis de dopamina nos núcleos da base estaria relacionada a várias características motoras e comportamentais dessa síndrome, incluindo a autoagressividade (Stodgell et al., 1998; Cif et al., 2007). Em um estudo de caso de paciente masculino autista de 13 anos, a estimulação cerebral da região basolateral da amígdala mostrou ser eficaz em aumentar os sintomas autoagressivos e piorar características autísticas de domínios sociais, emocionais e cognitivos (Sturm et al., 2013).

Esses achados têm implicado novamente estruturas cerebrais relacionadas a processamento e regulação emocional e a controle de impulsos. Curiosamente, estudos sugerem uma participação dessas mesmas estruturas no comportamento autoagressivo de pacientes sem transtorno do desenvolvimento intelectual, como em pacientes com transtorno de personalidade borderline (Mizenberg et al., 2007; Siever, 2008). Os problemas no controle emocional e dos impulsos se associam às dificuldades em resolução de problemas e a um repertório comportamental bastante limitado nas pessoas com déficit intelectual para lidar com estressores ambientais.

SISTEMA OPIÓIDE

Os opióides endógenos (endorfinas, encefalinas e outras substâncias) têm sua liberação aumentada quando há estímulos dolorosos. Comportamentos repetitivos que levam à dor estimulariam a liberação deste opióide. Além do efeito analgésico sobre a dor provocada pelo próprio comportamento autoagressivo, os opióides endógenos possuem outros efeitos sobre o sistema nervoso, inclusive no sistema de recompensas. É sugerido que em alguns indivíduos o sistema opióide possa estar modificado, de forma que a regulação de dor ou o sistema de recompensas esteja alterado e isso se relacione de algum modo ao comportamento autoagressivo (Stanley et al., 2010).

Sandman et al. (1990a) observaram que a concentração plasmática de beta-endorfina matinal em pacientes com autoagressividade e estereotipias foi maior em relação aos controles com retardo mental sem autoagressividade ou estereotipias. Porém, ambos os grupos de pacientes com retardo mental apresentaram níveis matutinos e vespertinos de beta-endorfina mais baixos do que os controles saudáveis. Em outro estudo, observou-se que o nível de beta-endorfina nos indivíduos autistas com autogressividade grave eram menores do que nos indivíduos autistas sem comportamento autoagressivo (Willemsen-Swinkels et al., 1996). Alterações de níveis de precursores opióides como a proopiomelanocortina (POMC) também já foram notadas nos quadros de autoagressividade (Herman, 1990). Ressalte-se que a POMC é uma molécula biologicamente inativa e que é convertida em peptídeos bioativos, como a beta-endorfina e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Entretanto, apenas os níveis de beta-endorfina, mas não de ACTH, estão associados à autoagressividade, seja em repouso ou após um episódio autoagressivo (Sandman et al., 2008; Sandman e Kemp, 2011).

Entretanto, talvez a observação mais relevante seja a de que os níveis de beta-endorfina vespertina podem ser mais elevados em comparação com níveis matinais em pacientes que realizaram comportamentos autoagressivos (Sandman et al., 1990). Essa é uma evidência de que o comportamento autoagressivo pode estimular a liberação de opióides endógenos, o que poderia reforçar o próprio comportamento autoagressivo. O dado, porém, apenas auxiliaria a explicar por que o comportamento autoagressivo se mantém, mas não esclarece por que essas pessoas começam a se autoagredir.

Sandman et al. (1990b), apesar de ter avaliado apenas quatro pacientes, observaram melhora de sintomas de autoagressividade, mas não de estereotipias, em pacientes que usaram um antagonista opióide (Naltrexona). Ainda que a eficácia da naltrexona na autoagressividade não esteja muito bem estabelecida, estudos com antagonistas opióide em pessoas com retardo mental e autismo com autoagressividade, sugerem uma melhora do comportamento, pouca alteração no comportamento social, diminuição da irritabilidade e da hiperatividade (Campbell et al. 1993; Willemsen-Swinkels, 1996; Sandman et al., 2011). Além disso, observou-se uma maior eficácia da naltrexona naqueles sujeitos que apresentavam elevação dos níveis de beta-endorfina após os episódios de autoagressividade (Sandman et al., 2008). Estudos posteriores devem observar o melhor perfil de pacientes respondedores aos antagonistas opióides. Sabe-se que os pacientes do sexo masculino, por exemplo, são melhores respondedores (Symons et al., 2004). Sandman et al. (2000a e 2000b) observou que alguns pacientes apresentavam uma melhora sustentada do comportamento após uma exposição aguda a naltrexona, mas que pioraram o comportamento autoagressivo (com elevação de níveis de beta-endorfina) ao participar de novo ensaio de longo prazo. Por

outro lado, outro grupo de pacientes que não respondeu ao tratamento agudo inicial e pioraram no período posterior sem tratamento, apresentaram melhora do comportamento (com redução dos níveis de beta-endorfina) com um novo ensaio prolongado. Esses dados retratam a complexidade neurobiológica desses casos e podem explicar, em parte, os resultados variáveis dos ensaios clínicos com antagonistas opióides em pacientes autoagressivos.

SISTEMA DOPAMINÉRGICO

Pesquisas sugerem que o comportamento autoagressivo em pacientes com síndrome de Lesch-Nyhan e síndrome de Tourette pode ser relacionado à desregulação da atividade dopaminérgica e supersensibilidade de receptores de dopamina. A concentração de dopamina no sistema nervoso central e de seus metabolitos é significativamente menor nos pacientes com síndrome de Lesch-Nyhan (Lloyd et al. 1981). O comportamento autoagressivo característico dessa síndrome poderia ser resultado de uma estimulação dopaminérgica em um estado de hipersensibilidade do receptor (Goldstein et al., 1986).

Para Sivam (1996), mecanismos neuronais dinâmicos entre dopamina, serotonina e taquiquinina em núcleos basais podem ter influência na gênese e expressão do comportamento autoagressivo. Para alguns autores, o efeito dos antagonistas opióides no controle do comportamento autoagressivo estaria relacionado com sua influência indireta no sistema dopaminérgico (Gillman e Sandyk, 1985; Sandyk e Bamford, 1987).

King et al. (1998) mostraram que lesão cortical em área de mediação da Pemolina (estimulante central com ação dopaminérgica) diminui o comportamento de automordedura de ratos. A administração de L-dopa em ratos que tiveram seus neurônios dopaminérgicos lesados no período neonatal aumenta a autoagressividade. Paradoxalmente, Mizuno e Yugari (1974) observaram um benefício temporário, mas incompleto, da L-dopa sobre a autoagressividade de pacientes com Lesch-Nyhan. Estudos posteriores mostraram resultados duvidosos da eficácia da L-dopa e da bromocriptina (um agonista dopaminérgico) no tratamento desse sintoma, com alguns relatos de piora da autoagressividade e da função motora (Jinnah et al., 2006). Ressalte-se que esses estudos são marcados por problemas metodológicos e com um relato pobre das doses utilizadas e do tempo de terapia. A ação da L-Dopa seria dependente da ativação de receptores D1 (Breese et al., 1989). Alguns autores especulam que a hipersensibilidade dos receptores D1 pode ocorrer particularmente no giro do cíngulo, mesmo não havendo superegulação de receptores nessa região, gerando um problema na consciência corporal relacionada à dor (Saito e Takashima, 2000). Entretanto, essa hipótese merece ser melhor investigada futuramente.

Algumas evidências da eficácia de drogas antidopaminérgicas na síndrome de Lesch-Nyhan (Aman, 1993; Allen e Rice, 1996; Allen et al., 1998; Breese et al., 1990) corroboram para o envolvimento do sistema dopaminérgico. Diversas drogas antipsicóticas já foram estudadas no tratamento da autoagressividade na síndrome Lesch-Nyhan, incluindo tioridazina, pimozida, haloperidol, flufenazina, olanzapina e risperidona (Aman, 1993; Allen e Rice, 1996; Allen et al., 1998; Breese et al., 1990; Jinnah et al., 2006). O benefício dos antipsicóticos tem sido variável e estudos posteriores com métodos mais adequados precisam ser conduzidos a fim de estabelecer sua eficácia e segurança nessas situações.

SISTEMA SEROTONINÉRGICO

As investigações sobre a influência do sistema serotoninérgico no comportamento autoagressivo foram provocadas pelas observações antigas da influência desse sistema na agressividade. A serotonina regula ativamente as regiões corticais pré-frontais (córtex órbito-frontal e o cíngulo anterior). Dentre os inúmeros receptores de serotonina no sistema nervoso central, destacamos dois subtipos: 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Eles teriam papéis complementares e diferentes no que se refere ao nosso tema. Siever (2008) alerta que os antagonistas de receptores 5-HT_{2A} reduzem impulsividade em modelos animais e os neurolépticos atípicos com ação antagonista de receptores 5-HT_{2A} têm eficácia antiagressiva em populações clínicas. Por outro lado, ele também cita que os agonistas dos receptores 5-HT_{2C} reduzem a impulsividade em modelos animais. Entretanto, ainda não está claro o envolvimento desses receptores especificamente na autoagressividade de pacientes com déficit intelectual. A suposta eficácia da risperidona sobre autoagressividade em pacientes com síndrome de Lesch-Nyhan poderia ser atribuída não apenas ao seu antagonismo em receptores D₂, mas também ao antagonismo/agonismo de receptores 5-HT_{2A/2C} (Allen e Rice, 1996; Saito e Takashima, 2000). Recentemente foi demonstrada uma menor expressão do receptor 5-HT_{1A} em linfócitos periféricos de pacientes com síndrome Lesch-Nyhan (García et al., 2012), mas a relação desse achado com o comportamento autoagressivo desses pacientes permanece obscura.

Em estudo com quatro pacientes com síndrome de Lesch-Nyhan que receberam doses de 5-hidroxitriptofano, um precursor de serotonina, observou-se acentuada queda do comportamento autoagressivo (Mizuno e Yugari, 1974). Entretanto, os pacientes não melhoraram com L-triptofano, outro precursor da serotonina (Mizuno e Yugari, 1974). O resultado não foi confirmado por outros trabalhos (Frith et al., 1976). Um relato de caso de uma paciente com quadro de síndrome de Down, com retardo mental profundo e graves comportamentos autoagressivos, descreve uma melhora desses últimos com uma dieta que buscava o aumento da serotonina (Gedye, 1990).

No estudo de Kolevzon et al. (2010) foi encontrada uma associação inversa entre os níveis séricos de serotonina e o comportamento autoagressivo em pacientes autistas. O uso de antidepressivos serotoninérgicos se mostrou útil na melhora e mudança nos comportamentos mal adaptativos em pacientes com déficit intelectual (Janowsky et al., 2005). Estudos de com paroxetina (Davanzo et al., 1997), sertralina (Hellings et al., 1996) e fluoxetina (Ricketts et al., 1993) mostraram alguma eficácia. Com relação aos antidepressivos tricíclicos, observou-se que a Clomipramina, que também têm ação serotoninérgica, teve boa eficácia (Lewis et al., 1996).

OUTRAS ALTERAÇÕES

Em estudo com modelo animal, Baumeister (1986) demonstrou que a administração de Muscimol (agonista de GABA com ação mais disseminada no SNC do que os benzodiazepínicos) no sistema reticular de ratos, produzia comportamento autoagressivo, estereotípias e efeito analgésicos. Em macacos rhesus encarcerados e autoagressivos, o diazepam possui efeitos variáveis, podendo melhorar a autoagressividade nos casos mais leves ou piorá-la nos casos mais graves (Tiefenbacher et al., 2005). Benzodiazepínicos também têm sido associados a comportamento autoagressivo em pacientes demenciados (de Jonghe-Rouleau et al., 2005). Laje et al. (2010) questionaram pais de crianças com síndrome de Smith-Magenis sobre o efeito observado de diversos psicotrópicos usados para lidar com problemas de comportamento da síndrome, incluindo autoagressividade. Apesar da pequena amostra de pacientes em uso de benzodiazepínicos (n=4) e dos resultados não serem analisados para problemas específicos, foi relatado que essa classe de medicamento se associa com uma piora dos problemas de comportamento.

Os alfa-2-agonistas receberam os escores de eficácia mais altos, apesar de não diferirem estatisticamente em relação às outras drogas (Laje et al., 2010). Essa observação tem sido corroborada por relatos de caso sobre o benefício da clonidina em autoagressividade. Paradoxalmente, diversos estudos em modelos animais têm observado uma exacerbação de autogressividade com a clonidina (Bhattacharya et al., 1988). Esse efeito indutor da agressividade da clonidina pode ser diminuído com drogas serotoninérgicas, análogos da adenosina ou que reduzam a atividade dopaminérgica central, bem como pode ser exacerbado com drogas que diminuem a atividade serotoninérgica, bloqueiam receptores de adenosina ou que aumentam a atividade dopaminérgica e gabaérgica (Bhattacharya et al., 1988; Kaneyuki, 1989). Esses dados reforçam a idéia de que o comportamento autoagressivo é influenciado por múltiplas vias de neurotransmissão, envolvendo monoaminas, GABA e adenosina. A adenosina é uma molécula ainda pouco estudada, mas já se observou uma expressão aberrante de receptores para adenosina em linfócitos de sangue periférico de pacientes com síndrome Lesch-Nyhan (García et al., 2012). Um estudo de paciente com síndrome de Lesch-Nyhan demonstrou significativa redução do comportamento autoagressivo e melhora do conforto com a administração de S- Adenosilmetionina (Glick, 2006).

McManaman e Tam (1999) relatam um caso de síndrome de Lesch-Nyhan em que houve grande melhora da autoagressividade com gabapentina, um fármaco análogo ao GABA, mas com efeitos analgésicos cujo mecanismo de ação ainda não é bem compreendido. Também há relato de tratamento eficaz de comportamento autoagressivo na síndrome de Prader-Willi com o topiramato (Shapira et al., 2002), uma droga antiepiléptica com mecanismo de ação complexo e que envolve bloqueio de canal de cálcio, potencialização de transmissão gabaérgica e inibição de transmissão glutamatérgica em receptores AMPA. A carbamazepina, a lamotrigina e o divalproato de sódio, drogas antiepilépticas que bloqueiam canais de sódio voltagem-dependentes e, por conseqüência, diminuem a liberação de glutamato e aspartato, mostraram utilidade na autoagressividade em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual (Roach et al., 1996; Davanzo e King, 1996; Ruedrich et al., 1999). Entretanto, o mecanismo de ação desses medicamentos não está bem elucidado, mas sabe-se que não se resumem ao bloqueio de canais de sódio. Esses medicamentos possuem um claro efeito sobre a regulação do humor e da dor, o que pode mediar seu efeito sobre o comportamento autoagressivo.

Em um estudo com pacientes com quadro de retardo mental foi demonstrada tendência de valores mais baixos de cortisol total e da globulina de ligação do cortisol entre os que apresentavam autoagressividade (Verhoeven, 1999). Níveis diminuídos de cortisol também foram considerados marcadores biológicos de comportamentos autoagressivos, compulsivos e autísticos em estudo com pacientes com síndrome do X-frágil (Hall et al., 2008). Por outro lado, um estudo mostrou que pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual e autoagressividade apresentavam menores níveis de substância P (atua como neurotransmissor e neuromodulador da dor) em amostra salivar pela manhã e uma tendência de níveis maiores de cortisol que eram significativamente associados à severidade do quadro quando comparados com grupo controle sem autoagressividade (Symons, 2003). Níveis elevados de cortisol (marcador do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal) e alfa-amilase (marcador do sistema medular simpático-adrenérgico) foram associados ao comportamento autoagressivo crônico e estereotípias em outro estudo com pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual com autoagressividade quando comparados ao grupo controle (Symons et al. 2011).

CONCLUSÕES

Alguns dados sobre a neurobiologia da autoagressividade talvez possam ser generalizados de modo transnosográfico, uma vez que um comportamento ou sintoma possa ter a mesma origem cerebral e molecular independentemente do diagnóstico psiquiátrico de base. Entretanto, há determinadas

particularidades sobre o comportamento autoagressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual que merecem uma consideração à parte.

Os comportamentos autoagressivos em pacientes com déficit intelectual costumam ser mantidos por reforçamento social, tendo freqüentemente função comunicativa, ou por reforçamento automático. O aspecto da busca por reforço positivo automático pode ser tão marcante que estratégias protetoras (como o uso de capacetes e luvas) podem resultar em aumento das taxas e do esforço para se machucar. Esse último caso é de tratamento mais difícil e costuma adquirir características aditivas, estereotipadas e ritualísticas, podendo apresentar um caráter cíclico (Sandman e Kemp, 2011). Baseado nessas características, tem se sugerido uma forte base biológica para esse comportamento autoagressivo.

Até o momento, os estudos têm implicado as áreas responsáveis pela regulação da emoção, da dor e do controle de impulsos. Diversas vias de neurotransmissão parecem estar implicadas, sendo mais pesquisadas as vias de neurotransmissão opióide, dopaminérgica e serotoninérgica. Outros estudos implicam possivelmente os neurotransmissores adrenalina/noradrenalina, GABA, glutamato e adenosina. Porém, as evidências atuais não são suficientemente robustas e limitam sua aplicação terapêutica.

O tratamento para o comportamento autoagressivo se faz importante no que se refere à busca de melhor qualidade de vida, socialização, saúde, desempenho escolar e individual. A escolha de tratamentos que causem menos efeitos colaterais, a observação criteriosa de possíveis interações medicamentosas, a boa tolerância e melhor resposta possível são critérios importantes a serem analisados para a instituição da melhor terapêutica.

Prescrições variadas são encontradas para o tratamento do comportamento autoagressivo. Estabilizadores de humor, benzodiazepínicos, antipsicóticos, antidepressivos, beta-bloqueadores, agonistas alfa-adrenérgicos e estimulantes têm sido usados. De acordo com as evidências científicas atuais, nenhum tratamento possui nível suficiente de eficácia e segurança. Entretanto, há indícios de pior resposta com benzodiazepínicos e algum benefício com antagonistas opióides (naltrexona), antipsicóticos, antidepressivos e alguns anticonvulsivantes.

Os prováveis efeitos benéficos de drogas na autoagressividade merecem melhor investigação. Seu benefício pode ser associado à sedação inespecífica de algumas drogas, à melhora de distúrbios de humor não diagnosticados ou ao efeito modulador de dor. Aliadas às terapêuticas farmacológicas, também são importantes a terapia comportamental e medidas protetivas. Os comportamentos autoagressivos em pacientes com deficiência intelectual são bastante desafiadores na prática clínica e científica. Estudos futuros são bem vindos para adicionar conhecimento na busca de tratamentos cada vez mais eficazes.

Referências Bibliográficas:

- 1- Allen SM, Rice SN. Risperidone antagonism of self-mutilation in a Lesch-Nyhan patient. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996 Jul;20(5):793-800.
- 2- Allen SM, Freeman JN, Davis WM. Evaluation of risperidone in the neonatal 6-hydroxydopamine model of Lesch-Nyhan syndrome. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;59(2):327-30.
- 3- Aman MG. Efficacy of psychotropic drugs for reducing self-injurious behavior in the developmental disabilities. *Ann Clin Psychiatry*. 1993;5(3):171-88.
- 4- Bhattacharya SK, Jaiswal AK, Mukhopadhyay M, Datla KP. Clonidine-induced automutilation in mice as a laboratory model for clinical self-injurious behaviour. *J Psychiatr Res*. 1988;22(1):43-50.

- 5- Baumeister AA, Frye GD. Involvement of the midbrain reticular formation in self-injurious behavior, stereotyped behavior, and analgesia induced by intranigral microinjection of muscimol. *Brain Res.* 1986;369(1-2):231-42.
- 6- Breese GR, Criswell HE, Duncan GE, Mueller RA. *Psychopharmacology Bulletin.* 1989; 25(3):353-7.
- 7- Breese GR, Criswell HE, Mueller RA. Evidence that lack of brain dopamine during development can increase the susceptibility for aggression and self-injurious behavior by influencing D1-dopamine receptor function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1990;14(1): S65-80.
- 8- Carr EG, Levin L, McConnachie G, et al. *Communication-based intervention for problem behavior: a user's guide for producing positive change.* Baltimore: Paul H. Brooks Publishing Co., 1994.
- 9- Cif L, Biolsi B, Gavarini S, Saux A, Robles SG, Tancu C, Vasques X, Coubes P. Antero-ventral internal pallidum stimulation improves behavioral disorders in Lesch-Nyhan disease. *Mov Disord.* 2007;22(14):2126-9.
- 10- Coulter DL. Frontal lobe seizures: no evidence of self-injury. *Am J Ment Retard.* 1991;96(1):81-5.
- 11- Davanzo PA, Belin TR, Widawskia MH, King BH. Paroxetine treatment of aggression and self-injury in persons with mental retardation. *Am J Mental Retard.* 1997;102(5):427-37.
- 12- Davanzo PA, King BH. Open trial lamotrigine in the treatment of self-injurious behavior in an adolescent with profound mental retardation. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1996;6(4):273-9.
- 13- Deon LL, Kalichman MA, Booth CL, Slavin KV, Gaebler-Spira DJ. Pallidal deep-brain stimulation associated with complete remission of self-injurious behaviors in a patient with Lesch-Nyhan syndrome: a case report. *J Child Neurol.* 2012;27(1):117-20.
- 14- Frith CD, Johnston EC, Joseph MH, Powell RJ, Watts RW. Double-blind clinical trial of 5-hydroxytryptophan in a case of Lesch-Nyhan syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976;39(7):656-62.
- 15- García MG, Puig JG, Torres RJ. Adenosine, dopamine and serotonin receptors imbalance in lymphocytes of Lesch-Nyhan patients. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):1129-35.
- 16- Gedye A. Extreme self-injury attributed to frontal lobe seizures. *Am J Ment Retard.* 1989;94(1):20-6.
- 17- Gedye A. Dietary increase in serotonin reduces self-injurious behaviour in a Down's syndrome adult. *J Intellect Disabil Res.* 1990,34(2): 195-203.
- 18- Gillman MA, Sandyk R. Opiatergic and dopaminergic function and Lesch-Nyhan syndrome. *Am J Psychiatry.* 1985; 142:1226.
- 19- Glick N. Dramatic reduction in self-injury in Lesch-Nyhan disease following S-adenosylmethionine administration. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(5):687.
- 20- Goldstein M, Kuga S, Kusano N, et al. Dopamine agonist induced self-mutilative biting behavior in monkeys with unilateral ventromedial tegmental lesions of the brainstem: possible pharmacological model for Lesch-Nyhan syndrome. *Brain Res.* 1986; 367:114-9.
- 21- Gualtieri CT, Schroeder SR. Pharmacotherapy for self-injurious behavior: preliminary tests of the D1 hypothesis. *Psychopharmacol Bull.* 1989; 25(3):364-71.
- 22- Hall SS, Lightbody AA, Reiss AL. Compulsive, Self-Injurious, and Autistic Behavior in Children and Adolescents With Fragile X Syndrome. *American Journal on Mental Retardation.* 2008; 113(1): 44–53.
- 23- Hellings JA, Kelley LA, Gabrielli WF, Kilgore E, Shah P. Sertraline response in adults with mental retardation and autistic disorder. *J Clin Psychiatry.* 1996; 57(8):333-6.
- 24- Herman BH. A possible role of proopiomelanocortin peptides in self-injurious behavior. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1990;14(1): S109-39.
- 25- Hof PR, Knabe R, Bovier P, Bouras C. Neuropathological observations in a case of autism presenting with self-injury behavior. *Acta Neuropathol.* 1991; 82(4):321-6.
- 26- de Jonghe-Rouleau AP, Pot AM, de Jonghe JF. Self-injurious behaviour in nursing home residents with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20(7):651-7.
- 27- Janowsky DS, Shetty M, Barnhill J, Elamir B, Davis JM. Serotonergic antidepressant effects on aggressive, self-injurious and destructive/disruptive behaviours in intellectually disabled adults: a retrospective, open-label, naturalistic trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8 (1):37-48.
- 28- Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, Verdu A, Larovere L, Ceballos-Picot I, Gonzalez-Alegre P, Neychev V, Torres RJ, Dulac O, Desguerre I, Schretlen DJ, Robey KL, Barabas G, Bloem BR, Nyhan W, De Kremer R, Edey GE, Puig JG, Reich SG; Lesch-Nyhan Disease International Study Group. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain.* 2006;129(Pt 5):1201-17.

- 29- Kaneyuki H. [Effects of muscimol on aggressive behaviors induced by clonidine in mice]. *Yakubutsu Seishin Kodo*. 1989;9(3):281-7. [Abstract]
- 30- King BH, Cromwell HC, Lee HT, Behrstock SP, Schmanke T, Maidment NT. Dopaminergic and glutamatergic interactions in the expression of self-injurious behavior. *Dev Neurosci*. 1998;20:180-7.
- 31- Kolevzon A, Newcorn JH, Kryzak L, Chaplin W, Watner D, Hollander E, Smith CJ, Cook Jr EH, Silver JM. Relationship between whole blood serotonin and repetitive behaviors in autism. *Psychiatry Res*. 2010;175(3):274-6.
- 32- Laje G, Bernert R, Morse R, Pao M, Smith AC. Pharmacological treatment of disruptive behavior in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(4):463-8.
- 33- Lewis MH, Bodfish JW, Powell SB, Parker DE, Golden RN. Clomipramine treatment for self-injurious behavior of individuals with mental retardation: a double-blind comparison with placebo. *Am J Mental Retard*. 1996; 100(6):654-65.
- 34- Lloyd KG, Hornykiewicz O, Davidson L, et al. Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med*. 1981; 305:1106-11.
- 35- McManaman J, Tam DA. Gabapentin for self-injurious behavior in Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatr Neurol*. 1999;20(5):381-2.
- 36- Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ. Frontlimbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res*. 2007;155(3):231-43.
- 37- Mizuno TI, Yugari Y. Letter: Self-mutilation in Lesch-Nyhan syndrome. *Lancet*. 1974; 1(7860):761.
- 38- Price BH, Baral I, Cosgrove GR, et al.: Improvement in severe self-mutilation following limbic leucotomy: a series of 5 consecutive cases. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62:925-32.
- 39- Raine A, Yang Y. Neural foundations to moral reasoning and antisocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2006;1(3):203-13.
- 40- Ricketts RW, Goza AB, Ellis CR, Singh YN, Singh NN, Cooke III JC. Fluoxetine treatment of severe self-injury in young adults with mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993; 32(4): 865-9.
- 41- Roach ES, Delgado M, Anderson L, Iannaccone ST, Burns DK. Carbamazepine trial for Lesch-Nyhan self-mutilation. *J Child Neurol*. 1996;11(6):476-8.
- 42- Ruedrich S, Swales TP, Fossaceca C, Toliver J, Rutkowski A. Effect of divalproex sodium on aggression and self-injurious behavior in adults with intellectual disability: a retrospective review. *J Intellect Disabil Res*. 1999; 43(2):105-11.
- 43- Saito Y, Takashima S. Neurotransmitter changes in the pathophysiology of Lesch-Nyhan syndrome. *Brain Dev*. 2000;22 Suppl 1:S122-31.
- 44- Sandman CA, Barron JL, Chicz-DeMet A, DeMet EM. Plasma B-endorphin levels in patients with self-injurious behavior and stereotypy. *Am J Ment Retard*. 1990a;95(1):84-92.
- 45- Sandman CA, Barron JL, Colman H. An orally administered opiate blocker, naltrexone, attenuates self-injurious behavior. *Am J Ment Retard*. 1990b;95(1):93-102.
- 46- Sandman CA, Hetrick W, Taylor DV, Marion SD, Touchette P, Barron JL, Martinezzi V, Steinberg RM, Crinella FM. Long-term effects of naltrexone on self-injurious behavior. *Am J Ment Retard*. 2000;105(2):103-17.
- 47- Sandman CA, Hetrick W, Talyor D, Marion S, Chicz-DeMet A. Uncoupling of proopiomelanocortin (POMC) fragments is related to self-injury. *Peptides*. 2000;21(6):785-91.
- 48- Sandman CA, Touchette PE, Marion SD, Chicz-DeMet A. The role of proopiomelanocortin (POMC) in sequentially dependent self-injurious behavior. *Dev Psychobiol*. 2008;50(7):680-9.
- 49- Sandman CA, Kemp AS. Opioid antagonists may reverse endogenous opiate "dependence" in the treatment of self-injurious behavior. *Pharmaceuticals*. 2011;4:366-81.
- 50- Sandyk R, Bamford CR. Deregulation of hypothalamic dopamine and opioid activity and the pathophysiology of selfmutilatory behavior in Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1987; 7(5):367.
- 51- Schroeder SR, Oster-Granite ML, Berkson G, Bodfish JW, Breese GR, Cataldo MF, Cook EH, Crnic LS, DeLeon I, Fisher W, Harris JC, Horner RH, Iwata B, Jinnah HA, King BH, Lauder JM, Lewis MH, Newell K, Nyhan WL, Rojahn J, Sackett GP, Sandman C, Symons F, Tessel RE, Thompson T, Wong DF. Self-

- injurious behavior: gene-brain-behavior relationships. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7(1):3-12.
- 52- Shapira NA, Lessig MC, Murphy TK, Driscoll DJ, Goodman WK. Topiramate attenuates self-injurious behaviour in Prader-Willi Syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;5(2):141-5.
- 53- Sivam SP. Dopamine, serotonin and tachykinin in self-injurious behavior. *Life Sciences.* 1996;58(26):2367-75.
- 54- Symons FJ. Self-injurious behavior in neurodevelopmental disorders: Relevance of nociceptive and immune mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35(5):1266-74.
- 55- Symons FJ, Sutton KA, Walker C, Bodfish JW. Altered diurnal pattern of salivary substance P in adults with developmental disabilities and chronic self-injury. *Am J Ment Retard.* 2003;108(1):13-8.
- 56- Symons FJ, Thompson A, Rodriguez MC. Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment: A quantitative synthesis. *Mental Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10:193-200.
- 57- Symons FJ, Wolff JJ, Stone LS, Lim TK, Bodfish JW. Salivary biomarkers of HPA axis and autonomic activity in adults with intellectual disability with and without stereotyped and self-injurious behavior disorders. *J Neurodev Disord.* 2011;3(2):144-51.
- 58- Stanley B, Sher L, Wilson S, Ekman R, Huang Y, Mann JJ. Non-suicidal self-injurious behavior, endogenous opioids and monoamine neurotransmitters. *J Affect Disord.* 2010; 124:134-40.
- 59- Stodgell CJ, Loupe PS, Schroeder SR, Tessel RE. Cross-sensitization between footshock stress and apomorphine on self-injurious behavior and neostriatal catecholamines in a rat model of Lesch-Nyhan syndrome. *Brain Res.* 1998;783(1):10-8.
- 60- Sturm V, Fricke O, Bührle CP, Lenartz D, Maarouf M, Treuer H, Mai JK, Lehmkuhl G. DBS in the basolateral amygdala improves symptoms of autism and related self-injurious behavior: a case report and hypothesis on the pathogenesis of the disorder. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2013;6:Article341.
- 61- Taira T, Kobayashi T, Hori T. Disappearance of self-mutilating behavior in a patient with lesch-nyhan syndrome after bilateral chronic stimulation of the globus pallidus internus. Case report. *J Neurosurg.* 2003;98(2):414-6.
- 62- Tiefenbacher S, Fahey MA, Rowlett JK, Meyer JS, Pouliot AL, Jones BM, Novak MA. The efficacy of diazepam treatment for the management of acute wounding episodes in captive rhesus macaques. *Comp Med.* 2005;55(4):387-92.
- 63- Verhoeven WM, Tuinier S, van den Berg YW, Coppus AM, Fekkes D, Pepplinkhuizen L, Thijssen JH. Stress and self-injurious behavior; hormonal and serotonergic parameters in mentally retarded subjects. *Pharmacopsychiatry.* 1999;32(1):13-20.
- 64- Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, van Engeland H. The effects of chronic naltrexone treatment in young autistic children: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Biol Psychiatry.* 1996;39(12):1023-31.
- 65- Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, Weijnen FG, Thijssen JH, Engeland HV. Plasma beta-endorphin concentrations in people with learning disability and self-injurious and/or autistic behavior. *Br J Psychiatry.* 1996;168:105-9.

1.3-Neurotransmissão opióide

O ópio é uma substância derivada da papoula *Papaver somniferum*. Em 1803, o farmacêutico alemão Sertürner isolou do ópio uma substância alcalina ativa, pura, para a qual propôs o nome de “morfina”-lembrando Morfeu, o deus grego dos sonhos. A morfina e seus correlatos combinam seletivamente a vários sítios de reconhecimento existentes no organismo para produzirem seus efeitos farmacológicos. Os locais no cérebro envolvidos na transmissão da dor e na alteração da reatividade aos estímulos nociceptivos (dolorosos) parecem ser os principais (mas não os únicos) sítios nos quais os opióides agem.

Existem opióides naturais, derivados do ópio, sintéticos e semi-sintéticos. Os opióides naturais (que agem como neurotransmissores cerebrais) são as endorfinas, as encefalinas, as dinorfinas e a família nociceptina ou orfanina. Esses neuropeptídeos endógenos são, por sua vez, derivados dos precursores pré-proopiomelanocortina, pré-proencefalina, pré-prodinorfina e proorfanina, respectivamente (McNally e Akil, 2002; Corbett et al., 2006; Stein et al., 2007). Exemplos de derivados do ópio são a morfina e heroína, sendo que a primeira constitui cerca de dez por cento do ópio. Metadona, Petidina, Fentanil, Loperamida e Tramadol são alguns dos opióides sintéticos.

Todos esses opióides agem como agonistas dos seus receptores. Muitos tipos destes receptores têm sido identificados em vários sítios do sistema cerebral, medula espinhal, e neurônios do trato gastrointestinal. Os receptores opióides são receptores acoplados à proteína G e se dividem em quatro subtipos: mu, kappa, delta e receptor opióide órfão (ou receptor tipo opióide; ORL-1) (McNally e Akil, 2002; Corbett et al., 2006; Stein et al., 2007).

Os receptores opióides têm papel chave no controle de sensações, emoções, afeto, resposta a estresse, sociabilidade e comportamento aditivo (não somente de drogas opióides, mas também de outras drogas de abuso, como o álcool) (McNally e Akil, 2002; Corbett et al., 2006; Stein et al., 2007). Entretanto, os receptores opióides possuem distribuição anatômica e funções diferentes.

Os receptores mu se concentram no cíngulo, tálamo, substância cinzenta periaquedutal, núcleo caudado, substância gelatinosa da medula e trato gastrintestinal. Além disso, a densidade desses receptores é influenciada pelo gênero e pela idade (Zubieta et al., 1999). A analgesia em nível supra-espinhal assim como os efeitos típicos da morfina - miose, euforia, depressão respiratória, sedação e dependência física – são funções do receptor mu.

Os receptores kappa se localizam principalmente no hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal, claustró e substância gelatinosa da medula. Eles estão mais ligados com a analgesia espinhal, miose e sedação.

Já os receptores delta se concentram na ponte, amígdala, bulbo olfatório e camadas profundas do córtex, estando relacionados com analgesia, efeitos antidepressivos e dependência física.

Os receptores ORL-1 estão em várias regiões do córtex, amígdala, hipotálamo e medula espinhal. Esses receptores podem ter funções relacionadas ao humor/afeto (ex: depressão, ansiedade), regulação do apetite, desenvolvimento de tolerância a receptores mu e nociceptão.

Tabela 1: Receptores opióides, localização e efeitos quando ativados

Receptor	Localização no SNC	Efeitos quando ativados
Mu	Cíngulo, Tálamo, Substância Cinzenta Periaquedutal, Núcleo Caudado, Medula Espinhal (Substância Gelatinosa), Trato Gastrointestinal	Analgesia supra espinhal, miose, euforia, depressão respiratória, sedação, dependência física, diminuição da motilidade gastrointestinal
Kappa	Hipotálamo, Substância Cinzenta Periaquedutal, Claustro e Medula Espinhal (Substância Gelatinosa)	Analgesia espinhal, miose, sedação e inibição de liberação de hormônio antidiurético
Delta	Ponte, Amígdala, Bulbo Olfatório e Camadas Profundas do Córtex	Analgesia, efeitos antidepressivos e dependência física
ORL-1	Córtex, Amígdala, Hipotálamo e Medula Espinhal	Alterações de humor/afeto (ex: depressão, ansiedade), regulação do apetite, desenvolvimento de tolerância a receptores mu e nocicepção.

Desses receptores, os receptores mu são os mais estudados. Além das funções descritas anteriormente, os receptores mu têm sido associados à resposta ao estresse através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (Drolet et al. 2001), à atividade locomotora (Gwynn e Domino, 1984), ao comportamento agressivo (Giraud et al., 1989; Gregg e Siegel, 2001) e à sinalização de recompensa, com a liberação de opióides endógenos na fase consumatória do comportamento motivado (Le Merrer et al., 2009). Portanto, uma alteração do sistema opióide poderá, por exemplo, levar a um comportamento agitado, com respostas ao estresse alteradas e uma inabilidade no controle do comportamento auto e heteroagressivo (Hishimoto et al., 2008). De fato, um polimorfismo do gene do receptor mu opióide de macacos rhesus foi associado a uma maior afinidade de β -endorfina, menores níveis de cortisol no sangue e maior risco de comportamento agressivo (Miller et al., 2004).

O comportamento agressivo, seja ele dirigido contra si ou contra terceiros, invariavelmente condena seu autor a sérias restrições de convívio social, familiar e educacional. A perda de estímulos e de sociabilidade quando vista na ótica de uma criança com deficiência intelectual ainda consegue restringi-la em uma escala muito maior quando projetamos o futuro deste paciente. Suas chances de desenvolvimento neuropsicomotor, escolar e social estão, seguramente, postas em risco. Seja pelo pouco investimento que os pais depositam nesses filhos, seja pelo próprio medo e insegurança que essas crianças transmitem aos cuidadores e professores, elas acabam ficando em uma posição de pouca estimulação. Desta forma, temos grande chance de segregação e exclusão desses indivíduos no contexto familiar, escolar e social.

Comportamentos auto-agressivos em crianças e adolescentes com transtornos do desenvolvimento (autismo, retardo mental, transtorno desintegrativo da infância) são bastante frequentes. Esses comportamentos, além de propiciarem e facilitarem lesões nesses indivíduos, dificultam a socialização e interação com outras crianças, com os familiares e com os professores, causando até mesmo repulsa na

convivência do dia a dia. Portanto, não é surpresa o forte impacto que esses comportamentos têm para o indivíduo e a sociedade, trazendo prejuízos importantes no desempenho social e acadêmico.

Os tratamentos farmacológicos disponíveis e utilizados na prática médica para esses casos são basicamente sintomáticos. Na maioria das vezes, são utilizadas medicações antipsicóticas, antiepilépticas, estimulantes cerebrais, ansiolíticos ou antagonistas opióides (Parikh et al., 2008), o que geralmente não assegura uma melhora completa do quadro. Por consequência, é freqüente que ocorra aumento de doses ou associações de medicações na busca de um melhor controle da autoagressividade, a custo de mais efeitos colaterais.

Um dos tratamentos mais eficazes e de primeira linha para os comportamentos auto-agressivos é a análise de comportamento aplicada (Matson e Lovullo, 2008). Entretanto, um estudo que realizou análise de comportamento por 2 anos com crianças com idades entre 2 e 4 anos indicou que em um percentual significativo o comportamento auto-agressivo não era mantido por reforçadores ambientais/sociais (Richmand e Quigg, 2004). Esses achados fortalecem a idéia de que esses comportamentos, mesmo em crianças pequenas, podem ser perpetuados por razões puramente internas ou biológicas. Nesse sentido, alguns trabalhos acenam para uma associação entre o sistema opióide e auto-agressividade.

Considerando o importante papel do sistema opióide na regulação da dor, alguns estudos têm se debruçado sobre o limiar da dor em sujeitos auto-agressivos. Um estudo aponta que há aumento de sinais e comportamentos não-verbais referentes à sensação da dor em pacientes que se auto-agridem e que possuem algum tipo de deficiência intelectual (Symons et al., 2009). As conclusões ainda não são consistentes, mas podem mostrar que, ao contrário do que se imaginava, o sistema opióide destas pessoas não estaria aumentando o limiar à dor, e que estes pacientes teriam formas não-verbais de comunicação para sinalizarem a sensação de dor. Entretanto, vários autores consideram haver uma relação bem estabelecida entre a percepção da dor e os opióides endógenos (Akil et al., 1983; Schmauss et al., 1987; Watkins & Meyer, 1982). A beta-endorfina e a meta-enkefalina estariam ligadas à analgesia no estresse induzido e à percepção de dor térmica. Além disso, a meta-enkefalina também estaria ligada a comportamento de recompensa, saliente e motivacional. A sensação de recompensa estaria ligada à ativação dos receptores mu-opioides no núcleo pálido ventral (Steiner & Gerfen, 1998).

Para Stanley et al. (2009), indivíduos com comportamento intencional auto-agressivo não-suicida teriam desregulação do sistema opióide quando comparados a indivíduos sem este tipo de comportamento. Nesse estudo, serotonina e dopamina não demonstraram qualquer influência nesse tipo de comportamento e se sugere que drogas antagonistas opióides teriam valor no tratamento deste grupo auto-agressivo não-suicida. Ainda sobre o comportamento auto-agressivo intencional não-suicida, Sher & Stanley (2008) afirmam que os opióides endógenos estariam implicados neste tipo de comportamento em inúmeras afecções psiquiátricas (autismo, retardo mental, transtorno de personalidade borderline). Evidências para a assertiva se encontrariam no fato de ocorrer melhora no comportamento de tais pacientes com o uso de antagonistas opióides (Casner et al.; 1996; Kars et al.; 1990), além de relatos de alterações na sensibilidade da dor durante os atos de auto-agressividade não-suicida (Kemperman et al.; 1997) e alterações no nível de opióides endógenos nos indivíduos com tal comportamento (Coid, Allolio & Rees, 1983).

Para Stain et al. (2007), em uma perspectiva evolutiva, não será surpresa que neurocircuitos e neuroquímica relacionada com a dor física estejam sobrepostos, envolvidos e ligados com mecanismos de recompensa e emoções sociais complexas. De fato, polimorfismo do receptor mu estaria relacionado a diferentes perfis de enlaço social e comportamento afiliativo (Troisi et al., 2011). Portadores do alelo menor G do polimorfismo do gene A118G do receptor mu-opióide apresentam-se mais sociáveis e com maiores chances de se relacionarem de forma estável do que os indivíduos que só expressam o alelo maior A deste mesmo gene. Com base neste princípio, uma exposição a trauma pode acionar variações de genes

no sistema opióide levando a alterações em sua funcionalidade, levando a mudanças em processos de recompensas (comportamento de recompensa) e aumento da vulnerabilidade ao abuso de substâncias ilícitas. Sugere-se que tratamentos que intervenham no sistema opióide possam auxiliar na condução destes casos. Estudos com antagonistas opióide em pessoas com retardo mental e autismo com autoagressividade, demonstram uma sugestão de melhora do comportamento (Campbell et al. 1993), pouca alteração no comportamento social, diminuição da irritabilidade e hiperatividade (Willemsen-Swinkels, 1995 - 1996). Há eficácia do uso de Naltrexona em fases agudas do tratamento, mas em alguns pacientes há recaídas e poucas respostas com tratamento de manutenção (Sandman et al. 2000).

Alguns autores têm questionado que os resultados negativos encontrados por alguns ensaios com naltrexona podem ser em virtude da heterogeneidade dos quadros de autoagressividade. Partindo do modelo comportamental, em que as endorfinas exerceriam um efeito reforçador ao comportamento autoagressivo, imagina-se que esse efeito seria particularmente importante nos comportamentos autoagressivos mantidos por reforçamento automático. Possivelmente o modelo opióide de autoagressividade não se aplicaria aos quadros mantidos por reforçamento social (positivo ou negativo). Ou seja, antagonistas opióides como a Naltrexona teriam um efeito benéfico apenas para a parcela de pacientes cujo comportamento autoagressivo é mantido por reforçamento automático, que são justamente aqueles para os quais a Análise de Comportamento teria uma eficácia mais limitada. A propósito, Sandman et al. (1997) já demonstraram que um subgrupo de pacientes que tinha níveis plasmáticos mais elevados de atividade tipo beta-endorfina após o comportamento autoagressivo apresentava melhor resposta à naltrexona. Entretanto, os autores não tentaram relacionar os níveis de opióides endógenos com a funcionalidade do comportamento autoagressivo. Essas hipóteses merecem ainda ser mais profundamente investigadas em estudos futuros.

Zalsman et al. (2004) estudaram a densidade de receptores mu-opióide em cérebros pós-morte. Encontraram maior densidade no córtex pré-frontal quando comparado ao giro central anterior e posterior, independente da causa da morte (no estudo, levava-se em conta a comparação entre pacientes que haviam cometido suicídio com outras causas de morte, esperando-se encontrar alterações neste primeiro grupo, o que não ocorreu). A despeito disto, Gabilondo et al. (1995) encontraram maior número de receptores mu-opióide em região pré-frontal de cérebros de vítimas de suicídio do que nos controles. Diferenças das moléculas rastreadoras do receptor ou do tempo ocorrido entre a morte e o estudo são apontadas como possíveis determinantes na diferença dos resultados entre estes estudos. Maior número de ligação do receptor na área do giro central anterior e posterior em pacientes jovens que cometeram o suicídio foi observado em outro estudo (Gross-Isseroff et al., 1990).

Comportamentos auto-agressivos repetitivos são mais evidentes em indivíduos que apresentam níveis de beta-endorfina elevados pela manhã em relação aos níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (Sandman et al., 2008). Essa relação beta-endorfina/ACTH desbalanceada é anormal, visto que ambos têm um precursor comum, cuja clivagem é controlada rigidamente. Se a elevação de beta-endorfinas pode estar associada a comportamentos auto-agressivos, levantamos a hipótese de que um polimorfismo do receptor mu-opióide que tenha maior afinidade por esse peptídeo também possa estar associado a comportamento auto-agressivo.

Temos como hipótese que a auto-agressividade possa estar associada com uma possível alteração genética no receptor mu-opióide desses pacientes. O estudo se justifica pela necessidade de esclarecer a neurobiologia dos comportamentos auto-agressivos e pela ausência de estudos sobre polimorfismo de receptor mu-opióide em pacientes com retardo mental e/ou autismo. Os resultados dessa pesquisa proporcionarão algumas evidências sobre um campo ainda pouco explorado e que pode trazer avanços

significativos para estas pessoas no âmbito do desenvolvimento escolar, social, familiar e médico-terapêutico.

1.3.1- Polimorfismo A118G do receptor Mu opióide

Revisão Sistemática de Literatura (Artigo de revisão)

Artigo de revisão:

**Polimorfismo A118G do receptor Mu opióide e comportamento humano:
revisão sistemática da literatura**

Humberto Ferreira Ianni, Humberto Correa da Silva Filho, Arthur Kummer

A ser submetido.

Polimorfismo A118G do receptor Mu opióide e comportamento humano:

revisão sistemática da literatura

Humberto Ferreira Ianni^{1*}, Humberto Correa da Silva Filho^{1,2}, Arthur Kummer^{1,2}

¹Pós-Graduação em Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

²Departamento de Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFMG.

Conflito de interesse: nenhum

Autor para correspondência: *Humberto Ferreira Ianni. Rua Ari Barroso, Nº 150, Bairro: Tupi,

CEP: 31842-220. Belo Horizonte – MG Brasil. Telefone: (+55 31)9171-8188.

E-mail: humbertoiani@hotmail.com

Resumo: Várias teorias já foram levantadas para explicar a gênese de comportamentos autoagressivos sem nada ainda de concreto e com discordâncias entre alguns autores. Dentre estas chama a atenção o sistema opióide. Alguns artigos e trabalhos mostram ser possível uma correlação da atividade daquele sistema com comportamentos autoagressivos, aditivos e a capacidade de interação social. **Objetivo:** O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão da literatura acerca do tema de polimorfismo do receptor mu opióide em humanos, levantando as conseqüências que esta alteração genética pode acarretar em seus portadores sob o ponto de vista de seus comportamentos. **Método:** Realizamos uma busca por artigos científicos publicados nas bases de dados PubMed (MedLine) e Google Acadêmico (Google Scholar) entre 1981 e Janeiro de 2013. Resultados: A busca retornou 63 artigos, após a exclusão daqueles que não contemplavam os critérios de inclusão desta revisão sobraram 14 estudos. **Resultados:** A presente revisão demonstra claramente o envolvimento do sistema opióide e mais particularmente do polimorfismo de seu receptor mu (A118G OPRM1) em várias possibilidades de comportamento humano.

Palavras Chaves: Polimorfismo, Opióide, Autoagressividade, Receptor Mu opióide

Abstract: Many theories have been raised to explain the genesis of self injury behaviors without anything concrete and disagreements among them. The opioid system raises the attention between the theories. Some articles and studies shows it is possible a correlation between this system and self injury behaviors, additives behaviors and social interaction capacities. **Objective:** The aim of this article was to review the literature on the topic of opioid mu receptor polymorphism in humans, raising the consequences that this genetic alteration can lead to his carriers from the point of view of their behavior. **Methods:** We conducted a search for articles published in scientific databases PubMed (MedLine) and Google Scholar (Google Scholar) between 1981 and January 2013. **Results:** The search returned 73 articles, after excluding those who did not contemplate the inclusion criteria of this review 14 studies remained. **Results:** This review clearly demonstrates the involvement of the opioid system and more particularly of the mu receptor polymorphism (OPRM1 A118G) in various possibilities of human behavior.

Keywords: Polymorphism, opioid, self injury behavior, mu opioid receptor

Introdução

O sistema de neurotransmissão opióide tem papel chave no controle de sensações, emoções, afeto, resposta a estresse, sociabilidade, sistema de recompensa e comportamento aditivo (não somente de drogas opióides, mas também de outras drogas de abuso, como o álcool). Opióides endógenos e sintéticos agem como agonistas dos receptores opióides. Muitos tipos destes receptores têm sido identificados em vários sítios do sistema cerebral, medula espinhal, e neurônios do trato gastrointestinal. Os receptores opióides são receptores acoplados à proteína G e se dividem em quatro subtipos: mu, kappa, delta e receptor opióide órfão (ou receptor tipo opióide; ORL-1) (McNally e Akil, 2002; Corbett et al., 2006; Stein et al., 2007). Os receptores opióides possuem distribuição anatômica e funções diferentes.

Dos receptores opióides, os receptores mu são os mais estudados. Os receptores mu se concentram no cíngulo, tálamo, substância cinzenta periaquedutal, núcleo caudado, substância gelatinosa da medula e trato gastrointestinal. A analgesia em nível supra-espinhal assim como os efeitos típicos da morfina - miose, euforia, depressão respiratória, sedação e dependência física – são funções do receptor mu. Além disso, os receptores mu têm sido associados à resposta ao estresse através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (Drolet et al. 2001), à atividade locomotora (Gwynn e Domino, 1984), ao comportamento hetero e autoagressivo (Giraud et al., 1989; Gregg e Siegel, 2001), ao comportamento social afiliativo (Troisi et al., 2011) e à sinalização de recompensa, com a liberação de opióides endógenos na fase consumatória do comportamento motivado (Le Merrer et al., 2009).

Acredita-se que uma alta atividade do sistema opióide favoreça o quadro de autoagressividade, bem como comportamento associal (menor prazer em situações de convívio social), negativismo, anedonia e comportamento aditivo (como abuso de álcool, drogas ilícitas, tabaco). Importante destacar que a ação opióide pode também reforçar o comportamento autoagressivo por meio de recompensa prazerosa, desencadeada pelos opióides endógenos cerebrais liberados após ocorrência da autoagressividade, além de provocarem analgesia.

O receptor mu opióide estaria relacionado a esses comportamentos e estudos sobre polimorfismos genéticos desse receptor já indicam esta possibilidade. De fato, um polimorfismo do gene do receptor mu (C77G) opióide de macacos Rhesus foi associado a uma maior afinidade de β -endorfina, menores níveis de cortisol no sangue e maior risco de comportamento agressivo (Miller et al. 2004). Neste ponto, a participação da herança genética parece assumir um papel de grande importância, havendo necessidade de maior exploração.

O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão da literatura acerca do tema de polimorfismo genético funcional do receptor mu opióide em humanos, levantando as conseqüências que essa alteração genética possa acarretar em seus portadores sob o ponto de vista de seus comportamentos.

Método

Realizamos uma busca por artigos científicos publicados nas bases de dados PubMed (MedLine) e Google Acadêmico (Google Scholar) entre 1981 e Janeiro de 2013. As buscas citadas acima detalharam os seguintes termos: ("receptors"[All Fields] AND "opioid"[All Fields] AND "mu"[All Fields] AND "polymorphism"[All Fields]) AND ("behaviour"[All Fields] OR "behavior"[MeSH Terms] OR "behavior"[All Fields]). As referências bibliográficas dos artigos também foram inspecionadas e artigos relevantes foram buscados quando necessário.

Foram levados em conta os estudos que se detinham no polimorfismo OPRM1 A118G, realizados em humanos e que envolviam algum tipo de comportamento, seja ele aditivo (álcool, tabaco, drogas ilícitas no Brasil), compulsivo alimentar, auto ou heteroagressivo, impulsivo ou relacionado a relacionamentos sociais e familiares.

Resultados

A busca retornou 73 artigos. Entre esses havia 12 revisões, 11 estudos com modelos animais e 36 estudos que discorriam sobre tratamentos, associações de outros polimorfismos e outros genes. Após a exclusão dos artigos que não contemplavam os critérios de inclusão desta revisão, sobraram 14 estudos (Tabela 1).

Tabela 1: Estudos sobre o polimorfismo OPRM1 A118G selecionados.

Autores	Comportamento estudado	Participantes	Frequência Alélica
Copeland et al., 2011	Relação social e parental em crianças	337	A/A 66,3% A/G 28,7% G/G 5,1%
Ray et al., 2011	Tabagismo	22	A/A 54,5% A/G e G/G 45,5%
Davis et al., 2011	Compulsão alimentar e obesidade	300	A/A 75% A/G 21% G/G 4%
Troisi et al., 2011	Relação social	214	A/A 74% A/G 24% G/G 2%
Miranda et al., 2010	Alcoolismo	187	A/A 78,6% A/G e G/G 21,4%
Way et al., 2009	Adaptação à rejeição social	122	A/A 59,8% A/G 36% G/G 4,2%
Wiers et al., 2009	Alcoolismo	108	A/A 77,8% A/G e G/G 22,2%
Bruehl et al., 2008	Sensibilidade à dor	87	A/A 81,4% A/G 8,6% G/G 0%
Hishimoto et al., 2008	Suicídio	181 casos (estudo caso-controlado)	A/A 38,1% A/G 46,4% G/G 15,5%
Van den Wildenberg et al., 2007	Craving em alcoolistas	108	A/A 77,8% A/G e G/G 22,2%
Kapur et al., 2007	Dependência opióide	126	A/A 55,5% A/G 26,2% G/G 18,3%
Ray et al., 2006	Dependência de nicotina	60	A/A 50% A/G 43,3% G/G 6,7%
Ray e Hutchison, 2004	Sensibilidade aos efeitos do álcool	38	A/A 60,5% A/G 39,5%

Schinka et al., 2002	A functional polymorphism within the mu-opioid receptor gene and risk for abuse of alcohol and other substances.	179 casos (estudo caso-controle)	A/A 84,9% A/G 15,1%
----------------------	--	----------------------------------	------------------------

A maioria dos trabalhos focou na relação entre o polimorfismo OPRM1 A118G e as dependências químicas. No estudo de Ray et al. (2011) foi realizada uma investigação *in vivo* dos efeitos do polimorfismo OPRM1 A118G sobre o potencial de ligação do receptor mu opióide (MOR-BP) em pacientes tabagistas. Vinte e dois fumantes sendo que 12 com genótipo A/A e 10 com genótipo A ou G/G realizaram duas sessões de PET após uma noite de abstinência do cigarro e após exposição a cigarro contendo nicotina e cigarro sem nicotina. Independente da sessão, os fumantes homozigotos para o OPRM1 tipo selvagem alelo A apresentaram níveis significativamente mais elevados de MOR-BP do que fumantes portadores do alelo G bilateralmente na amígdala, tálamo esquerdo, e córtex cingulado anterior esquerdo. Apesar deste achado, algumas perguntas surgem, tais como: teriam os homozigotos A/A uma dependência mais grave ou mais leve? Os homozigotos G/G teriam necessidade de usar mais tabaco para suprir essa falta de opióides nos sítios de ligação? Os próprios autores citam a necessidade de mais estudos para esclarecer a relação destes receptores com a dependência da nicotina

Anteriormente, Ray et al. (2006) já havia fornecido evidências iniciais de que há uma associação entre o polimorfismo A118G do OPRM1 e o reforço do uso de nicotina em mulheres. De fato, no estudo citado, as mulheres portadoras do alelo G apresentaram menor reforço deste uso. Tabagistas portadores do alelo G também apresentaram menor capacidade de diferenciação entre cigarros com nicotina e desnicotinizados em escalas subjetivas de satisfação e força. Este achado poderia demonstrar que as mulheres portadoras do alelo G teriam menor susceptibilidade ao reforço químico da nicotina e com isso menor capacidade de desenvolver vício. Porém não temos dados sobre se aquelas que desenvolverem vício, o teria de uma forma mais grave do que as homozigotas para o alelo A, por exemplo. Entre os fumantes homens não foi observada nenhuma associação de genótipo.

Quanto à correlação entre o polimorfismo e sua associação com o alcoolismo, Miranda et al. (2010) buscaram testar em uma amostra de jovens (187 pacientes) se há maior sensibilidade aos efeitos reforçadores do álcool mediado pelo polimorfismo OPRM1. Entre os usuários de álcool, a maioria (51,9%) carregava pelo menos um alelo G, enquanto entre os não usuários apenas 16,3% o apresentavam. Os portadores do alelo G também apresentavam maior sensibilidade e reforço dos efeitos do álcool. Este estudo aponta uma possível contribuição do sistema opióide no desencadeamento precoce de dependência alcoólica. A sensibilidade aos efeitos do álcool em humanos também foi estudada no âmbito do polimorfismo mu opióide por Ray & Hutchison (2004). Os resultados sugeriram que os portadores do alelo G apresentavam maiores sentimentos subjetivos de intoxicação, estimulação, sedação e felicidade quando comparados aos participantes com o alelo A homozigotos. Além disso, os portadores do alelo G eram quase três vezes mais propensos a terem um histórico familiar positivo para transtornos devido ao uso de álcool do que os com alelo A.

Ainda sobre este tema, Wiers et al. (2009) demonstraram que alcoolistas pesados, portadores do alelo G, têm tendência maior de aproximação ao álcool (viés de aproximação). Para os autores, de forma inesperada, esses mesmos indivíduos apresentaram um viés de aproximação maior para outros estímulos apetitivos. Nenhum viés foi observado para estímulos gerais positivos ou negativos. Estes resultados sugerem que tendências de aproximação automática em resposta a estímulos apetitivos podem ter um papel importante nos quadros de comportamentos aditivos e desordens correlatas.

Van Den Wildenberg et al. (2007) mostram em seu estudo que os portadores do alelo G do polimorfismo relataram mais *craving* por álcool do que os participantes homocigotos do alelo A. Os participantes de alelo G também demonstraram uma prevalência maior de uso de drogas durante a vida quando comparados aos de alelo A. Estes resultados são indícios de que o alelo G do polimorfismo OPRM1 A118G pode ser uma causa para predisposição de uso de drogas em geral. O estudo corrobora um achado prévio de Schinka et al. (2002), que examinaram a frequência do genótipo A/A e do alelo A em vários grupos de dependentes químicos e entre controles irrestritos e controles selecionados para o uso de álcool e cigarro. Os resultados sugerem que o OPRM1 A118G é um risco geral para dependência química, mas não é específico para uma substância em particular. A natureza do risco parece estar mais relacionada ao uso de múltiplas substâncias, mas ainda não foi determinado se este risco poderia ser expresso na gravidade do uso de alguma substância em particular. Os autores levantam a hipótese de que a contribuição do gene para o risco de dependência química é pequena e é mais facilmente detectada nos estudos que usam controles que foram rastreados para dependência de qualquer substância.

Um estudo caso-controle realizado na população indiana por Kapur et al. (2007) com dependentes de opióides, mostrou uma frequência significativa maior do alelo G do polimorfismo OPRM1 A118G entre os dependentes. O grupo de dependentes de opióide demonstrou ter cerca de 2 vezes e meia maior a presença do alelo G em seus fenótipos quando comparados com o grupo controle.

Em estudo com 330 indivíduos saudáveis (entre homens e mulheres da comunidade), Davis et al. (2011) investigaram se a variabilidade do gene OPRM1 estaria associada a diferenças individuais na preferência por alimentos doces e gordurosos. Estas preferências estariam também associadas à compulsão alimentar e padrões dirigidos de alimentação em excesso, como em respostas emocionais, que, por sua vez, provocam aumento de índice de massa corporal (IMC). Os pacientes com genótipo G/G para o polimorfismo OPRM1 A118G também apresentaram um maior comportamento apetitivo, ou seja, uma maior taxa de preferências por alimentos doces e gordurosos comparados com os outros dois grupos portadores de um alelo A.

Polimorfismo do receptor mu estaria também relacionado a diferentes perfis de enlaço social. Portadores do alelo menor G do polimorfismo no gene A118G do receptor mu-opióide apresentam-se mais sociáveis, afetivos, com mais prazer em desfrutar destas situações e com maiores chances de se relacionarem de forma estável do que os indivíduos que só expressam o alelo maior A neste mesmo gene (Troisi et al., 2011). Outro estudo sobre a sensibilidade à rejeição social e sua associação com o polimorfismo, que utilizou a genotipagem e a ressonância magnética funcional, mostrou que os portadores do alelo G tiveram melhor reação à rejeição social nas áreas cerebrais previamente associadas à dor social e ao desconforto da dor física como córtex dorsal cingulado anterior e ínsula anterior (Way et al., 2009).

Um trabalho analisou se o polimorfismo OPRM1 A118G poderia prever o comportamento das crianças em suas relações sociais e familiares (Copeland et al., 2001). Foram usadas dentro da amostragem crianças que tinham pais com história de vida de transtornos mentais, criminalidade e abuso de drogas. Não houve diferenças de interações familiares e genótipos quando os problemas familiares eram leves ou de menores proporções. No entanto, quando havia uma história de problemas paternos mais graves, as crianças com alelo G desfrutavam melhor de suas interações com os pais e apresentavam menos brigas e discussões. Em suma, a variação (118G) do receptor mu opióide estava associada com melhores relações entre pais e filhos quando havia um contexto de falhas, interrupções e problemas paternos.

Bruehl et al. (2008) mostraram a participação do polimorfismo genético do OPRM1 na sensibilidade à dor. Um indivíduo pode responder à dor com raiva de forma interna (através da supressão) e de forma externa (através de expressão direta). No estudo, os indivíduos homocigotos para o gene selvagem A mostraram ter

menor sensibilidade à dor, percebida por uma modesta expressão de raiva externa com estímulos hiperalgésicos. Os portadores do alelo G demonstraram raiva externa significativa com estímulos hipoalgésicos, provando terem maior sensibilidade à dor.

Hishimoto et al. (2008) realizaram estudo que mostra participação do polimorfismo OPRM1 A118G no suicídio. O estudo de caso-controle envolveu 183 vítimas de suicídio e 374 controles. A distribuição alélica e genotípica entre os grupos foi significativa. Os indivíduos com um ou dois alelos G eram menos vulneráveis ao suicídio. O risco para o suicídio nos homozigotos AA foi quase 1,7 mais elevados do que nos indivíduos AG e GG. O alelo parece ter uma função protetora contra o suicídio.

Conclusões

A presente revisão demonstra claramente o envolvimento do sistema opióide e mais particularmente do polimorfismo de seu receptor mu (A118G OPRM1) em várias possibilidades de comportamento humano, não restritas à regulação da dor.

A maioria dos estudos sugere que o alelo G torna seus portadores mais suscetíveis a comportamentos apetitivos e aditivos, demonstrando uma alteração na sensibilidade do sistema de recompensas. O fenótipo apresentado pode se caracterizar por uma maior sensibilidade e desejo a efeitos de drogas, alimentos altamente calóricos e ao contato social. Desse modo, a susceptibilidade à dependência química e à obesidade pode ser influenciada pelo sistema opióide e seu polimorfismo. No âmbito dos relacionamentos e afetividade, a qualidade de relacionamentos sociais, pessoais e familiares, bem como, duração, estabilidade e prazer oriundos destas situações podem ter seu tônus modulado pelo polimorfismo.

Atos automutilatórios, impulsividade, autoagressividade, comportamento suicida também podem ter associação com a alteração opióide em questão. A sensibilidade à dor e a sensação de recompensas prazerosas advindas dos atos citados parecem também serem mediadas pelo sistema opióide e, por consequência, poderem ser influenciadas pelo seu polimorfismo.

O grande espectro de influências que a alteração polimórfica pode estar vinculada nos faz pensar que esta é uma área onde novas pesquisas devam continuar sendo feitas, no intuito de se consolidar ainda mais o conhecimento acerca deste tema. Em um segundo momento, vislumbramos que de posse real deste saber, novas diretrizes de tratamentos para uma série de traços, distúrbios de personalidade, comportamentos impulsivos, agressivos e aditivos possam ser estabelecidos e propostos com boa possibilidade de resultados promissores.

Referências Bibliográficas

Barr CS, Chen SA, Schwandt ML, Lindell SG, Sun H, Suomi SJ, Heilig M. Suppression of alcohol preference by naltrexone in the rhesus macaque: a critical role of genetic variation at the micro-opioid receptor gene locus. *Biol Psychiatry*. 2010;67(1):78-80.

Barr CS, Schwandt M, Lindell SG, Chen SA, Goldman D, Suomi SJ, Higley JD, Heilig M. Association of a functional polymorphism in the mu-opioid receptor gene with alcohol response and consumption in male rhesus macaques. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(3):369-76.

Barr CS, Schwandt ML, Lindell SG, Higley JD, Maestripieri D, Goldman D, Suomi SJ, Heilig M. Variation at the mu-opioid receptor gene (OPRM1) influences attachment behavior in infant primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(13):5277-81.

Bart G, LaForge KS, Borg L, Lilly C, Ho A, Kreek MJ. Altered levels of basal cortisol in healthy subjects with a 118G allele in exon 1 of the Mu opioid receptor gene. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2313-7.

Boettiger CA, Kelley EA, Mitchell JM, D'Esposito M, Fields HL. Now or Later? An fMRI study of the effects of endogenous opioid blockade on a decision-making network. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;93(3):291-9.

Bruehl S, Chung OY, Burns JW. The mu opioid receptor A118G gene polymorphism moderates effects of trait anger-out on acute pain sensitivity. *Pain*. 2008;139(2):406-15.

Chen GL, Novak MA, Meyer JS, Kelly BJ, Vallender EJ, Miller GM. The effect of rearing experience and TPH2 genotype on HPA axis function and aggression in rhesus monkeys: a retrospective analysis. *Horm Behav*. 2010;57(2):184-91.

Chong RY, Oswald L, Yang X, Uhart M, Lin PI, Wand GS. The mu-opioid receptor polymorphism A118G predicts cortisol responses to naloxone and stress. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(1):204-11.

Copeland WE, Sun H, Costello EJ, Angold A, Heilig MA, Barr CS. Child m-Opioid Receptor Gene Variant Influences Parent-Child Relations. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:1165-70.

Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. *Br J Pharmacol*. 2006;147(Suppl 1):S153-62.

Curley JP. The mu-opioid receptor and the evolution of mother-infant attachment: theoretical comment on Higham et al. (2011). *Behav Neurosci*. 2011;125(2):273-8.

Davis C, Zai C, Levitan RD, Kaplan AS, Carter JC, Reid-Westoby C, Curtis C, Wight K, Kennedy JL. Opiates, overeating and obesity: a psychogenetic analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(10):1347-54.

Davis CA, Levitan RD, Reid C, Carter JC, Kaplan AS, Patte KA, King N, Curtis C, Kennedy JL. Dopamine for "wanting" and opioids for "liking": a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(6):1220-5.

Derijk RH. Single nucleotide polymorphisms related to HPA axis reactivity. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):340-52.

Drolet G, Dumont EC, Gosselin I, Kinkead R, Laforest S, Trottier JF. Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001; 25: 729-41.

Filbey FM, Ray L, Smolen A, Claus ED, Audette A, Hutchison KE. Differential neural response to alcohol priming and alcohol taste cues is associated with DRD4 VNTR and OPRM1 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(7):1113-23.

Finan PH, Zautra AJ, Davis MC, Lemery-Chalfant K, Covault J, Tennen H. Genetic influences on the dynamics of pain and affect in fibromyalgia. *Health Psychol*. 2010;29(3):245.

Fortin JP, Ci L, Schroeder J, Goldstein C, Montefusco MC, Peter I, Reis SE, Huggins GS, Beinborn M, Kopin AS. The μ -opioid receptor variant N190K is unresponsive to peptide agonists yet can be rescued by small-molecule drugs. *Mol Pharmacol*. 2010;78(5):837-45.

Gelernter J, Gueorguieva R, Kranzler HR, Zhang H, Cramer J, Rosenheck R, Krystal JH, VA Cooperative Study #425 Study Group. Opioid receptor gene (OPRM1, OPRK1, and OPRD1) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: results from the VA Cooperative Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(4):555-63.

Gerra G, Leonardi C, Cortese E, D'Amore A, Lucchini A, Strepparola G, Serio G, Farina G, Magnelli F, Zaimovic A, Mancini A, Turci M, Manfredini M, Donnini C. Human kappa opioid receptor gene (OPRK1) polymorphism is associated with opiate addiction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(6):771-5.

Giraud O, Cervo L, Grignaschi G, Samanin R. Activation of mu opioid receptors in the nucleus raphe dorsalis blocks apomorphine induced aggression in rats: serotonin appears not to be involved. *Brain Res*. 1989;488:174-9.

Gironi M, Martinelli-Boneschi F, Sacerdote P, Solaro C, Zaffaroni M, Cavarretta R, Moiola L, Bucello S, Radaelli M, Pilato V, Rodegher M, Corsi M, Franchi S, Martinelli V, Nemni R, Comi G, Martino G. A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(8):1076-83.

Goldman D, Oroszi G, O'Malley S, Anton R. COMBINE genetics study: the pharmacogenetics of alcoholism treatment response: genes and mechanisms. *J Stud Alcohol Suppl*. 2005;(15):56-64; discussion 33.

Gregg TR, Siegel A. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001; 25: 91-140.

Gwynn GJ, Domino EF. Genotype-dependent behavioral sensitivity to mu vs. kappa opiate agonists. I. Acute and chronic effects on mouse locomotor activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;231:306-11.

Hardin J, He Y, Javitz HS, Wessel J, Krasnow RE, Tildesley E, Hops H, Swan GE, Bergen AW. Nicotine withdrawal sensitivity, linkage to chr6q26, and association of OPRM1 SNPs in the SMOKing in FAMilies (SMOFAM) sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(12):3399-406.

Hishimoto A, Cui H, Mouri K, Nushida H, Ueno Y, Maeda K, Shirakawa O. A functional polymorphism of the micro-opioid receptor gene is associated with completed suicides. *J Neural Transm*. 2008; 115(3):531-6.

Ikeda K. Molecular mechanisms of the brain reward system. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2011;31(5-6):263-6.

Jorm AF, Prior M, Sanson A, Smart D, Zhang Y, Tan S, Easteal S. Lack of association of a single-nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene with anxiety-related traits: results from a cross-sectional study of adults and a longitudinal study of children. *Am J Med Genet*. 2002;114(6):659-64.

Jung YC, Namkoong K. Pharmacotherapy for alcohol dependence: anticraving medications for relapse prevention. *Yonsei Med J*. 2006;47(2):167-78.

Kapur S, Sharad S, Singh RA, Gupta AK. A118g polymorphism in mu opioid receptor gene (oprm1): association with opiate addiction in subjects of Indian origin. *J Integr Neurosci*. 2007;6(4):511-22.

Kim SG, Kim CM, Choi SW, Jae YM, Lee HG, Son BK, Kim JG, Choi YS, Kim HO, Kim SY, Oslin DW. A micro opioid receptor gene polymorphism (A118G) and naltrexone treatment response in adherent Korean alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;201(4):611-8.

Kranzler HR, Edenberg HJ. Pharmacogenetics of alcohol and alcohol dependence treatment. *Curr Pharm Des*. 2010;16(19):2141-8.

Kranzler HR, Gelernter J, O'Malley S, Hernandez-Avila CA, Kaufman D. Association of alcohol or other drug dependence with alleles of the mu opioid receptor gene (OPRM1). *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(6):1359-62.

Le Merrer J, Becker JA, Befort K, Kieffer BL. Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiol Rev*. 2009; 89(4):1379-412.

López-Moreno JA, López-Jiménez A, Gorriti MA, de Fonseca FR. Functional interactions between endogenous cannabinoid and opioid systems: focus on alcohol, genetics and drug-addicted behaviors. *Curr Drug Targets*. 2010;11(4):406-28.

Mague SD, Isiegas C, Huang P, Liu-Chen LY, Lerman C, Blendy JA. Mouse model of OPRM1 (A118G) polymorphism has sex-specific effects on drug-mediated behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(26):10847-52.

Mann K, Hermann D. Individualised treatment in alcohol-dependent patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260 Suppl 2:S116-20.

Mantione KJ, Goumon Y, Esch T, Stefano GB. Morphine 6beta glucuronide: fortuitous morphine metabolite or preferred peripheral regulatory opiate? *Med Sci Monit*. 2005;11(5):MS43-46.

Mayer P, Höllt V. Pharmacogenetics of opioid receptors and addiction. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(1):1-7.

McNally GP, Akil H. Opioid peptides and their receptors: overview and function in pain modulation. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress: an official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2002.

Méndez M, Morales-Mulia M. Role of mu and delta opioid receptors in alcohol drinking behaviour. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008;1(2):239-52.

McGeary JE, Monti PM, Rohsenow DJ, Tidey J, Swift R, Miranda R Jr. Genetic moderators of naltrexone's effects on alcohol cue reactivity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(8):1288-96.

Miller GM, Bendor J, Tiefenbacher S, Yang H, Novak MA, Madras BK. A mu-opioid receptor single nucleotide polymorphism in rhesus monkey: association with stress response and aggression. *Mol Psychiatry*. 2004; 9: 99-108.

Miranda R, Ray L, Justus A, Meyerson LA, Knopik VS, McGeary J, Monti PM. Initial evidence of an association between OPRM1 and adolescent alcohol misuse. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(1):112-22.

Perkins KA, Lerman C, Grottenthaler A, Ciccocioppo MM, Milanak M, Conklin CA, Bergen AW, Benowitz NL. Dopamine and opioid gene variants are associated with increased smoking reward and reinforcement owing to negative mood. *Behav Pharmacol*. 2008;19(5-6):641-9.

Perkins KA, Lerman C, Coddington S, Jetton C, Karelitz JL, Wilson A, Jennings JR, Ferrell R, Bergen AW, Benowitz NL. Gene and gene by sex associations with initial sensitivity to nicotine in nonsmokers. *Behav Pharmacol.* 2008;19(5-6):630-40.

Pratt WM, Davidson D. Role of the HPA axis and the A118G polymorphism of the mu-opioid receptor in stress-induced drinking behavior. *Alcohol Alcohol.* 2009;44(4):358-65.

Ray LA. Stress-induced and cue-induced craving for alcohol in heavy drinkers: Preliminary evidence of genetic moderation by the OPRM1 and CRH-BP genes. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(1):166-74.

Ray LA, Hutchison KE. A polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) and sensitivity to the effects of alcohol in humans. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(12):1789-95.

Ray LA, Hutchison KE. Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(9):1069-77.

Ray LA, Hutchison KE, Ashenhurst JR, Morrow AL. Naltrexone selectively elevates GABAergic neuroactive steroid levels in heavy drinkers with the Asp40 allele of the OPRM1 gene: a pilot investigation. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34(8):1479-87.

Ray R, Jepsen C, Patterson F, Strasser A, Rukstalis M, Perkins K, Lynch KG, O'Malley S, Berrettini WH, Lerman C. Association of OPRM1 A118G variant with the relative reinforcing value of nicotine. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;188(3):355-63.

Ray R, Jepsen C, Wileyto P, Patterson F, Strasser AA, Rukstalis M, Perkins K, Blendy J, Lerman C. CREB1 haplotypes and the relative reinforcing value of nicotine. *Mol Psychiatry.* 2007;12(7):615-7.

Ray R, Ruparel K, Newberg A, Wileyto EP, Loughhead JW, Divgi C, Blendy JA, Logan J, Zubieta JK, Lerman C. Human Mu Opioid Receptor (OPRM1 A118G) polymorphism is associated with brain mu-opioid receptor binding potential in smokers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(22):9268-73.

Rommelspacher H, Smolka M, Schmidt LG, Samochowiec J, Hoehe MR. Genetic analysis of the mu-opioid receptor in alcohol-dependent individuals. *Alcohol.* 2001;24(2):129-35.

Schinka JA, Town T, Abdullah L, Crawford FC, Ordorica PI, Francis E, Hughes P, Graves AB, Mortimer JA, Mullan M. A functional polymorphism within the mu-opioid receptor gene and risk for abuse of alcohol and other substances. *Mol Psychiatry.* 2002;7(2):224-8.

Schwandt ML, Lindell SG, Higley JD, Suomi SJ, Heilig M, Barr CS. OPRM1 gene variation influences hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in response to a variety of stressors in rhesus macaques. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(9):1303-11.

Shi J, Hui L, Xu Y, Wang F, Huang W, Hu G. Sequence variations in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) associated with human addiction to heroin. *Hum Mutat.* 2002;19(4):459-60.

Stein DJ, van Honk J, Ipser J, Solms M, Panksepp J. Opioids: from physical pain to the pain of social isolation. *CNS Spectr.* 2007; 12(9):669-70, 672-4.

Strong JA, Dalvi A, Revilla FJ, Sahay A, Samaha FJ, Welge JA, Gong J, Gartner M, Yue X, Yu L. Genotype and smoking history affect risk of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(5):654-9.

Tidey JW, Monti PM, Rohsenow DJ, Gwaltney CJ, Miranda R Jr, McGeary JE, MacKillop J, Swift RM, Abrams DB, Shiffman S, Paty JA. Moderators of naltrexone's effects on drinking, urge, and alcohol effects in non-treatment-seeking heavy drinkers in the natural environment. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(1):58-66.

Tomkins DM, Otton SV, Joharchi N, Li NY, Balster RF, Tyndale RF, Sellers EM. Effect of cytochrome P450 2D1 inhibition on hydrocodone metabolism and its behavioral consequences in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;280(3):1374-82.

Troisi A, Frazzetto G, Carola V, Di Lorenzo G, Coviello M, D'Amato FR, Moles A, Siracusano A, Gross C. Social hedonic capacity is associated with the A118G polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) in adult healthy volunteers and psychiatric patients. *Soc Neurosci.* 2011;6(1):88-97.

Vallender EJ, Rüedi-Bettschen D, Miller GM, Platt DM. A pharmacogenetic model of naltrexone-induced attenuation of alcohol consumption in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend.* 2010;109(1-3):252-6.

Van den Wildenberg E, Wiers RW, Dessers J, Janssen RG, Lambrichs EH, Smeets HJ, van Breukelen GJ. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) influences cue-induced craving for alcohol in male heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(1):1-10.

Wang Z, Ray R, Faith M, Tang K, Wileyto EP, Detre JA, Lerman C. Nicotine abstinence-induced cerebral blood flow changes by genotype. *Neurosci Lett.* 2008;438(3):275-80.

Way BM, Taylor SE, Eisenberger NI. Variation in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with dispositional and neural sensitivity to social rejection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(35):15079-84.

Wiers RW, Rinck M, Dictus M, van den Wildenberg E. Relatively strong automatic appetitive action-tendencies in male carriers of the OPRM1 G-allele. *Genes Brain Behav.* 2009;8(1):101-6.

1.4-INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA AUTOAGRESSIVIDADE

No âmbito da medição da gravidade do quadro autoagressivo, se faz necessário o uso de instrumentos que possam, com eficácia, trazer ao médico informações úteis para o entendimento e formulações de propostas terapêuticas.

Existe na literatura um grande número de instrumentos com essa finalidade. Esse leque de opções acaba por trazer à tona diferenças no alvo e modo de investigação da questão. A conceituação do que é autoagressividade (visto que termos como “self-injury”, “self-harm”, “self-mutilation” e “self-aggressive” nem sempre remetem ao mesmo quadro na literatura), opções de respostas que variam entre os testes, população alvo das escalas (indivíduos com ou sem transtorno do desenvolvimento intelectual, por exemplo), tempo necessário para aplicação dos questionários e validação de escalas, são exemplos das dificuldades de unificações das várias escalas e instrumentos de avaliação.

Além disso, há instrumentos que levam em conta para preenchimento a própria opinião do paciente, a impressão de pais e/ou cuidadores ou a análise clínica de um profissional. Outras escalas são moldadas e confeccionadas especificamente para atender a um grupo de pacientes (por exemplo, crianças e adolescentes com transtorno do desenvolvimento intelectual). Há variações no grau de exploração do contexto dos episódios de autoagressividade e de sua frequência, havendo instrumentos que abordam episódios da última semana, mês ou ano. Formatações diferentes de instrumentos, como os que são de assinalar respostas já existentes, os de “sim ou não” e os que permitem respostas abertas. Ainda há escalas de uso livre/gratuito ou pagas, instrumentos validados para determinados países ou não.

1.4.1-Histórico

Em interessante artigo, Sansone et al. (2010) faz uma breve revisão histórica de instrumentos de avaliação de quadros de autoagressividade.

Em 1985, a “Chronic Self Destructiveness Scale” (CSDS), também conhecida como “Personal Preferences Scale”, utiliza 73 questões pré-definidas em que o paciente assinala a presença de comportamentos de risco, muito ligados à impulsividade (Kelley et al., 1985).

O “Self Harm Behavior Survey” surge em 1986 com 174 itens em que o paciente assinala seu comportamento mediante série de opções de respostas. Abrange dados demográficos, familiares, sociais, histórico de uso de medicações, internações ou hospitalizações, além de comportamentos, intenções ou pensamentos com finalidades de autoagressão (Favazza et al., 1986 e 1988).

A ideação suicida é levada em conta em 1994, no “Self-Injury Survey”, com 31 questões de assinalamento pelo paciente, respostas abertas sobre tentativas prévias de auto-extermínio, análise das razões para o comportamento, intervenções adotadas no passado e conseqüências dos atos (Simpson et al., 1994).

“Impulsive and Self-Harm Questionnaire” em 1997, apresenta 14 itens de marcação pelo próprio paciente que abrangem comportamentos impulsivos e autodestrutivos. Foi desenvolvida para uma dissertação e teve uso clínico limitado (Rossotto et al., 1997).

Em 1998, “The Self Harm Inventory” (SFI) outro instrumento de resposta pelo entrevistado, com 22 itens do tipo “sim ou não”, foi elaborado. Aborda atos intencionais, propositais, de esfera autolesiva (cortes,

queimaduras, arranhões), componentes alimentares (uso de laxantes, atos de impulso alimentares exagerados com finalidade de se prejudicar ou machucar), tentativas de autoextermínio (overdoses de medicações e atos suicidas), ir contra ações médicas com intuito de piorar lesões, não seguir tratamento proposto, abusar de medicações. Projetado para uso nos quadros de comportamento autoagressivo e para o transtorno de personalidade borderline (Sansone et al., 1998).

Utilizada para pacientes com déficit cognitivo, com 25 itens de marcação, surge em 1997, o “Self-Injurious Behavior Questionnaire” (SIB-Q). Não traz à tona a questão suicida, mas aborda agressão contra terceiros e contra objetos. Há exploração da frequência e gravidade dos atos, e sobre a necessidade de contenção (Schroeder et al., 1997).

Também neste ano de 1997, outro questionário “Self-Injury Questionnaire” (SIQ), com 54 itens com questões de marcação simples e de múltipla escolha, sem menção a tentativas de suicídio é lançado. Aborda, dentre outros comportamentos, a produção de feridas ou manutenção das pré-existentes, cortes, queimaduras, puxar cabelo, arranhar a pele. Em 1999, outro instrumento, também denominado “Self-Injury Questionnaire”, foi publicado, desta vez com 30 questões de assinalamento livre, explorando o comportamento autoagressivo em termos de frequência, funcionamento e associações com traumas na infância (Vanderlinden et al., 1997; Alexander, 1999).

Examinando a frequência de comportamentos autoagressivos através de seis intervalos de tempo consecutivos de dez minutos cada é proposta a “Timed Self-Injury Behaviour Scale” em 1997. Também projetada para uso em deficientes mentais é composta por dezesseis tipos de autoagressividade sem menção a atos suicidas (Brasic et al., 1997).

No mesmo estilo de escalas que envolvem intervalos de tempo e observação dos atos do paciente pelo examinador, a “Timed Stereotypies Rating Scale” (Campbell, 1985). Apresenta 22 atos autoagressivos padronizados para assinalação, no caso de constatados. Há à disposição outros 28 campos abertos, para serem preenchidos e caracterizados, caso se observe alguma outra ação não listada anteriormente. São usados intervalos de trinta segundos, por um período de dez minutos. O examinador pode utilizar um relógio e ir marcando estes intervalos, ou o próprio autor disponibiliza, através de um link, um arquivo no formato MP3 com os intervalos marcados.

Notamos limitações em uso devido a possíveis influências do ambiente no momento da aplicação. Alguns pacientes, por serem agitados, chegam ao consultório sob efeito de medicações (que os próprios cuidadores administram para facilitar a ida aos serviços de avaliação) que acabam por diminuir a atividade motora vista no dia a dia. Outros podem se agitar ainda mais ao ver pessoas estranhas a sua rotina, não se acostumarem com a sala de exame, se sentirem acuados por estarem em outro ambiente (em nosso estudo ainda havia o fator estressor da retirada de amostra sanguínea). A sugestão para se alcançar resultados mais fidedignos seria usar o instrumento dentro do domicílio ou local conhecido e aceito pelo paciente e nas atividades de rotina do mesmo.

Em 2001, foi desenvolvido o “Deliberate Self-Harm Inventory” (DSHI). Constituído por 17 questões de “sim ou não” respondidos livremente pelo paciente, explorava os danos causados diretamente ao corpo. Os eventos são caracterizados pela frequência, gravidade e duração das crises. São abordadas as tentativas de autoextermínio, mas sem a intenção consciente (Gratz KL, 2001).

O “Adolescent Risk Inventory” de 2007 apresenta 33 itens de respostas, dadas pelo próprio paciente, a maioria seguindo o esquema de “sim ou não”. Aborda comportamentos ou atitudes de risco para o paciente, tais como os sexuais de alto risco. No que se refere à autoagressividade apenas seis questões

exploram o tema, incluindo nestas os atos de se cortar ou tentativas prévias de autoextermínio (Lescano et al.,2007).

1.4.2- Instrumentos para avaliação da autoagressividade em adultos

A maioria dos instrumentos utilizados em adultos foi elaborada levando-se em conta que os atos e intenções suicidas seriam considerados comportamentos autoagressivos. Nota-se também a maior prevalência de instrumentos que são de aplicação em casos de pacientes com transtorno de personalidade borderline, sem déficits intelectivos.

Em revisão sistemática sobre os instrumentos de avaliação de autoagressividade em adultos, Borschmann et al. (2011) destacam a necessidade de se ter um instrumento padronizado, validado empiricamente e versátil para uso em clínicas e ambientes de pesquisa. A busca por identificar, analisar e descrever todos os instrumentos publicados e validados que mensurem o quadro encontrou sete inventários.

Para se atingir o intuito, os autores ainda levaram em conta instrumentos desenvolvidos para uso na língua inglesa (ou que já tenham tradução para o inglês) e com dados acerca de suas propriedades psicométricas. Descartaram os que têm utilização exclusiva em crianças e/ou adolescentes, em populações com déficit de aprendizado, retardo mental e distúrbios alimentares. Também não foram levados em conta os questionários que se atêm especificamente na mensuração do comportamento suicida (risco ou intenção).

Além do “Self-Harm Inventory” (SHI) (Sansone et al., 1998) e do “Deliberate Self Harm Inventory” (DSHI) (Gratz, 2001), a revisão aponta a boa utilização dos instrumentos abaixo:

- Self-Harm Behaviour Questionnaire (SHBQ), constituído por quatro seções de respostas dadas pelo próprio paciente sobre comportamentos autoagressivos não-suicida, passado de tentativas de suicídio, ameaças de suicídio e ideação suicida (Gutierrez et al., 2001).

- Suicide Attempt Self-Injury Interview (SASII), entrevista clínica estruturada de dezessete páginas, que aborda o método, letalidade, impulsividade, intenção suicida, probabilidade de se ter resgate e socorro quando do ato e as conseqüências do comportamento autoagressivo. Foi validado em estudos com populações de pacientes com diagnóstico de transtorno de personalidade borderline, para quem nos parece ter sua melhor aplicação (Linehan et al., 2006).

- Self-Injury Questionnaire (SIQ), é composto por trinta itens de autorrelato que mede a freqüência, tipo e funções de uma variedade de comportamentos autoagressivos e as suas associações com história de trauma na infância. Contêm quatro subescalas que abordam alterações do corpo, comportamentos autoprejudiciais indiretos, incapacidade de cuidar de si mesmo e manifesta autolesão. Adequado para uso em casos agudos de autoagressividade (Santa Mina et al.,2006).

- Self-Injurious Thoughts and Behaviours Interview (SITBI), é uma entrevista estruturada de cento e sessenta e nove itens que abrangem a presença, freqüência e características de cinco tipos de pensamentos e comportamentos autoagressivos, tais como: ideação, planos e gestos suicidas, tentativas de suicídio e atos autolesivos não suicidas (Nock et al.,2007).

- Inventory of Statements About Self-injury (ISAS), respondido pelo próprio paciente, avalia a freqüência de doze comportamentos diferentes de autoagressividade e treze funções intra e interpessoais de autoprejuízo. Também mede a prevalência na vida e a idade de início de cada tipo de comportamento citado. O paciente seleciona seu método mais freqüente de autoagressividade e responde cinco itens a

respeito de sua experiência com aquele comportamento. Após isto, respondem a quarenta e um itens relacionados à função de seu comportamento autolesivo. Apresenta boa aplicação no contexto clínico e de pesquisa (Klonsky et al., 2009).

No nosso trabalho utilizamos as escalas descritas a seguir no intuito de criar critérios de inclusão no estudo, avaliando o comportamento autoagressivo, sua funcionalidade e características clínicas.

1.4.3- IBR-MOAS (IBR Modified Overt Aggression Scale)

A Escala de Agressividade Aberta - "Overt Aggression Scale" (Yudofsky et al., 1986): avalia quatro esferas de agressividade (verbal, heteroagressividade física, agressividade contra objetos e autoagressividade), com quatro níveis diferentes de gravidade para cada quesito avaliado. No intuito de melhor avaliar a prevalência e o tipo de comportamento agressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual foi proposto em Nova Iorque, pelo escritório de retardo mental e transtorno do desenvolvimento intelectual, uma adaptação de tal escala: a IBR-MOAS.

Com relação a esta adaptação estudos que utilizaram tal instrumento já foram realizados e com boa aplicação.

Cohen et al. (2009) utilizaram tal escala em estudo com mulheres adultas, autistas e com quadro de comportamento auto destrutivo. Seus resultados indicam a eficácia do instrumento naquela população.

A mesma escala foi usada em estudo de Tsiouris et al. (2011), onde se mostrou válida na mensuração da associação dos comportamentos agressivos com comorbidades psiquiátricas, idade, sexo e grau de deficiência intelectual.

A IBR-MOAS se constitui em um instrumento com quesitos a serem assinalados pelo acompanhante em caso de deficientes intelectuais (pai ou cuidador) ou pelo paciente. É levada em conta a ocorrência (se rara, às vezes, freqüente ou se costumava acontecer e não foi mais observada) da ação no último ano. Quatro campos com quatro itens acerca de agressão verbal a terceiros, agressão verbal direcionada ao próprio paciente, agressão física contra outras pessoas, agressão física contra objetos e agressão física contra si mesmo.

Por unificar e padronizar as respostas, levar em conta o último ano e até mesmo hábitos anteriores e que não mais acontecem, ser de uso possível em pessoas com déficit mental e de fácil preenchimento, esta escala foi adotada em nosso estudo como parâmetro de constatação de autoagressividade.

1.4.4- GSIBS (Global Self-Injurious Behavior Scale)

A Escala Global de Comportamento Auto-Agressivo (GSIBS- Global Self-Injurious Behavior Scale) avalia o comportamento autoagressivo na última semana e é dividida em tópicos que avaliam o número, freqüência, intensidade, complexidade, interferência e comprometimento que os atos implicam naquele indivíduo.

Este instrumento fornece uma leitura longitudinal do quadro autoagressivo. Pode ser preenchido pelo entrevistador utilizando todas as fontes de informação, seja no exame do paciente ou após entrevistas com pais, cuidadores, professores, vizinhos e outras pessoas que tenham contato com o paciente. A escala pode ter um ótimo papel de acompanhamento da melhora do quadro quando aplicada antes do início do tratamento e no seu decorrer. Útil na abordagem de pacientes com retardo mental.

De fácil preenchimento, assinala-se de zero a cinco, o comportamento descrito na tabela que mais se adequa à observação do paciente na última semana (Hollander, 2003).

Pelos mesmos motivos da IBR-MOAS este instrumento também faz parte da mensuração da autoagressividade dos pacientes selecionados para a pesquisa.

1.4.5- FAST (Functional Analysis Screening Tool)

O Functional Analysis Screening Tool (FAST) é um instrumento de triagem para avaliação funcional de comportamentos que interferem na qualidade de vida de uma pessoa (Iwata e De Leon, 1995). Busca identificar, através de entrevistas com indivíduos que interagem com frequência com o paciente, fatores ambientais e físicos que possam influenciar os comportamentos disruptivos. Tem ótima aplicação em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual, com limitações de comunicação.

Segundo a Análise do Comportamento, um comportamento pode ser mantido por reforçamento positivo ou negativo. Na primeira situação, o comportamento problemático pode persistir em virtude da atenção que o paciente recebe ou por ter um caráter autoestimulatório. Como reforçamento negativo, o comportamento pode ser mantido por fuga ou por aliviar a dor. O reforçamento do comportamento por autoestimulação e alívio de dor é ocasionalmente chamado de reforçamento automático por o mecanismo operante não depender do ambiente social.

Na primeira parte do instrumento, há a caracterização do relacionamento informante-cliente, estabelecimento do tempo de convivência, interação e situações nas quais ambos estão envolvidos. Em seguida são interrogados e descritos os comportamentos observados: agressividade, autoagressividade, estereotipias, destruição de pertences e comportamento disruptivo. Complementando esta caracterização, o informante indica a frequência, gravidade e situações (dias, horas, locais, atividades, pessoas presentes) em que o comportamento é mais provável e menos provável de ocorrer. Também é investigado o que estaria ocorrendo logo antes e logo após o comportamento ocorrer e como o entrevistado lida com o cliente quando este apresenta os atos.

Em sua segunda parte, o FAST apresenta dezesseis questões de assinalamento entre sim, não ou não se aplica. Os quatro primeiros itens se referem a fontes potenciais de reforço social positivo (atenção para si e itens preferidos à disposição do cliente). Temos outras quatro questões que envolvem reforço social negativo (fuga do convívio social). Os quesitos 9 a 12 englobam como reforço potencial a estimulação sensorial e por fim os de 13 a 16 a atenuação da dor.

1.4.6- Considerações

Para efeito de um trabalho voltado para a autoagressividade em populações de indivíduos com transtorno do desenvolvimento intelectual, muitos dos quais com linguagem oral precária ou inexistente, o uso destes instrumentos se tornam imperiosos.

Escalas que permitem aos pais e cuidadores relatarem o que observam no dia a dia em relação ao paciente e que possam unificar as respostas (evitando respostas livres que possam ser ambíguas, contraditórias e às vezes tendenciosas, na medida em que possam mascarar o relato do quadro do indivíduo) seriam mais indicadas.

Instrumentos valiosos seriam aqueles que também excluam da avaliação e os tornem independentes dos efeitos estressores do meio ambiente (consultório, sala estranha da rotina da criança, presença de pessoas da equipe de avaliação que não são do convívio).

Assim sendo priorizamos os modelos de assinalamento de respostas preexistentes, que busquem a semana ou mês anterior e que sejam voltados para a opinião observacional dos responsáveis pelo paciente.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a existência dos polimorfismos rs1799971 e rs2075572 do gene OPRM1 em pacientes com quadro de autoagressividade e transtorno do desenvolvimento intelectual.

2.2. Objetivos Específicos

Analisar a prevalência de pacientes autoagressivos em instituições especializadas no atendimento de clientes com transtorno do desenvolvimento intelectual usando a Lista de Verificação de Comportamento Aberrante.

Avaliar a prevalência, frequência e gravidade de comportamentos disruptivos (heteroagressividade, autoagressividade, estereotípias e destruição de pertences) em indivíduos com transtorno do desenvolvimento intelectual utilizando a escala FAST.

Analisar a funcionalidade do comportamento autoagressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual utilizando a escala FAST.

Analisar a frequência dos polimorfismos rs1799971 e rs2075572 na amostra estudada.

Analisar a associação entre os polimorfismos rs1799971 e rs2075572 e comportamentos autoagressivos listados nas escalas GSIBS e IBR-MOAS.

3- MATERIAL E MÉTODOS

3.1-Sujeitos

Os indivíduos com quadro ou queixas de autoagressividade em atendimento no CENSA (Centro Nossa Senhora D'Assumpção) em Betim, Fundação Dom Bosco (Unidades Madre Gertrudes e Floresta), Instituto Pestalozzi, Escola Estadual Dona Argentina, Centro de Saúde Tupi (PBH), Ambulatório de Transtornos do Espectro Autista do Hospital das Clínicas da UFMG que preenchem os critérios de inclusão foram convidados a participar da pesquisa.

Em três das instituições acima listadas (CENSA, Fundação Dom Bosco - Unidade Madre Gertrudes e Fundação Dom Bosco – Unidade Floresta), devido ao grande número de pacientes, utilizamos junto aos professores e cuidadores uma pré-triagem de possíveis casos de autoagressividade. Isto facilitaria na convocação de pais de pacientes com maiores possibilidades de preencherem os critérios da pesquisa para autoagressividade. Para tanto, utilizou-se a Lista de Verificação de Comportamento Aberrante – Comunidade (Aberrant Behavior Checklist - Community).

De fácil preenchimento, é usada com clientes vivendo em comunidade. Leva em consideração o comportamento do indivíduo nas últimas quatro semanas. Constituída por 58 questões de assinalamento entre 0 e 3, sendo:

- 0- Não é problema de forma alguma,
- 1- O comportamento é um problema, mas de grau leve,
- 2- O problema é moderadamente sério
- 3- O problema é grave

Os clientes que pontuaram nas questões: 2 (Fere-se de propósito), 50 (Machuca-se a si próprio/a, deliberadamente) ou 52 (Faz violência física contra si mesmo), foram selecionadas para que comparecessem com os pais para ser explicado sobre a pesquisa, assinarem o termo de consentimento, fazerem a entrevista e a coleta de sangue. A lista foi preenchida por professores, cuidadores, pais ou informantes disponíveis na ocasião e que tivessem conhecimento do cliente há mais de quatro semanas.

Após esta pré-triagem, para a pesquisa em si, os critérios de inclusão foram: indivíduos portadores de retardo mental e/ou autismo com comportamentos auto-agressivos definidos por uma pontuação de 2 (algumas vezes) ou 3 (freqüentemente) em pelo menos um dos itens 17, 18, 19 ou 20 do IBR-MOAS e pontuação igual ou superior a três em pelo menos três itens da escala GSIBS, independente de gênero, idade, etnia, religião ou camada social, cujos responsáveis legais consentam na sua participação na pesquisa (preenchimento do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)).

Foram excluídos do projeto aqueles pacientes cujos pais tenham retardo mental, demência ou qualquer outra condição que os impeçam de responder adequadamente os questionários utilizados na pesquisa ou que não tenham cuidadores que conheçam a fundo o comportamento do paciente.

Também foram excluídos aqueles pacientes cujos pais não aceitem que seja coletada amostra sanguínea de seus filhos ou que não tenham condições de levá-los ao local de coleta. Pacientes que se agitaram ou ficaram agressivos em excesso durante a coleta da amostra sanguínea também foram excluídos do projeto.

Após o consentimento do participante e/ou responsável, foi feita a coleta de 10 a 15 ml de sangue periférico intravenoso, em tubo contendo anticoagulante EDTA. O procedimento foi realizado por

profissional apto e treinado. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (ETIC: 0007.0.203.000-11).

3.2-Avaliação clínica

Foi realizada anamnese com os pais ou cuidadores de cada paciente. Foi preenchido um roteiro de entrevista estruturado e utilizado escalas para avaliação funcional do comportamento, para quantificar e confirmar a autogressividade e analisar as características autísticas de cada um dos indivíduos.

A análise funcional foi feita através da aplicação do Functional Analysis Screening Tool (FAST) que é um instrumento de triagem para avaliação funcional de comportamentos. Busca identificar, através de entrevistas com indivíduos que interagem com frequência com o paciente (pais e/ou cuidadores), fatores ambientais e físicos que possam influenciar determinado comportamento.

Na sua primeira parte há a caracterização do relacionamento informante-cliente, estabelecimento do tempo de convivência, interação e situações nas quais ambos estão envolvidos. Em seguida são interrogados e descritos os comportamentos observados: agressividade, autoagressividade, estereotípias, destruição de pertences e comportamento disruptivo. Complementando esta caracterização, o informante indica a frequência, gravidade e situações (dias, horas, locais, atividades, pessoas presentes) em que o comportamento é mais provável e menos provável de ocorrer. Também é investigado o que estaria ocorrendo logo antes e logo após o comportamento ocorrer e como o entrevistado lida com o cliente quando este apresenta os atos.

Em sua segunda parte, o FAST apresenta 16 questões de assinalamento entre “sim”, “não” ou “não se aplica”. Os quatro primeiros itens se referem a fontes potenciais de reforço social positivo (atenção para si e itens preferidos à disposição do cliente). Há outras quatro questões que envolvem reforço social negativo (fuga do convívio social). Os quesitos 9 a 12 englobam como reforço potencial a estimulação sensorial. Por fim, os de 13 a 16 se relacionam com a atenuação da dor. Consideramos que o fator seria relevante para o comportamento quando o paciente pontuasse 3 ou 4 em cada grupo de questões relativas ao tipo de reforço.

Para a avaliação da ocorrência e caracterização da autoagressividade foram utilizadas as escalas:

- IBR-MOAS: Estudos que utilizaram tal instrumento já foram realizados e com boa aplicação (Cohen et al.; 2009). Explora em seu campo de “Agressão física contra si mesmo” a ocorrência deste comportamento como “rara”, “às vezes”, “freqüentemente” e se “costumava ocorrer e não aconteceu mais no ano passado”.

- Escala Global de Comportamento Auto-Agressivo (GSIBS- Global Self- Injurious Behavior Scale): avalia o comportamento auto-agressivo na última semana e é dividida em tópicos que avaliam o número, frequência, intensidade, complexidade, interferência e comprometimento que os atos implicam naquele indivíduo.

Já para a caracterização do comportamento social e características autísticas foi usado o Social Responsiveness Scale Auto-Score Form. Esse instrumento é constituído de 65 questões de assinalamento pelos pais e/ou cuidadores entre números de 1 a 4, que correspondem, em ordem crescente, a: “não é verdade”, “às vezes verdade”, “freqüentemente verdade” e “quase sempre verdade”.

3.3- Avaliação genética

3.3-1. Extração de DNA

Foi utilizado o método de extração de DNA por alta concentração salina (Lahiri e Nurnberger, 1991) nas amostras coletadas. O DNA obtido foi quantificado e normalizado a 50ng/μL para análises posteriores.

3.3-2. Genotipagem das Amostras (PCR em Tempo Real)

Para a discriminação alélica realizamos a PCR em tempo real. Foram utilizadas placas de reações com 96 *wells* para cada polimorfismo estudado. Usamos 56 amostras e completamos os *wells* da placa repetindo 38 amostras, o que comprovaria a qualidade dos resultados da reação. Em cada placa ainda deixamos dois controles negativos para cada marcador. Cada amostra contava com 1μL de DNA (50ng/μL); 3,5μL de TaqMan® Universal PCR Master Mix (APPLIED BIOSYSTEMS INC, FOSTER, CA), 0,1μL de probe (APPLIED BIOSYSTEMS INC, FOSTER, CA) e 3,4μL de água deionizada, perfazendo um total de 8μL por amostra.

Através do aparelho 7500 Real-Time PCR System (APPLIED BIOSYSTEMS INC, FOSTER, CA) foi realizada a reação de PCR, com ciclo de desnaturação por 10 minutos a 95°C, seguido por cinquenta ciclos de anelamento de duração de 15 segundos a 60°C e extensão de um minuto a 60°C.

Através das plataformas NCBI e HapMap foram selecionadas dois polimorfismos para o estudo. As sondas para a genotipagem foram obtidas junto à Applied Biosystems. Para o gene OPRM1, temos neste estudo os TaqSNPs: rs1799971 e rs 2075572. (Tabela 2).

Para a leitura dos resultados foi usado o software 7500, que acompanha o aparelho (APPLIED BIOSYSTEMS INC, FOSTER, CA).

Tabela 2 - Polimorfismos OPRM1 estudados.

Polimorfismo	Localização SNP	Código SNP	Código TaqMan®	Seqüência
A/G	Chr. 6 - 154360797	rs1799971	C__8950074_1_	GGTCAACTTGTCCTTCTAGATGGC[A/G] ACCTGTCCGACCCATGCGGTCCGAA
C/G	Chr. 6 - 154412004	rs2075572	C__1691815_1_	GTTAGCTCTGGTCAAGGCTAAAAAT[C/G] AATGAGCAAAATGGCAGTATTAACA

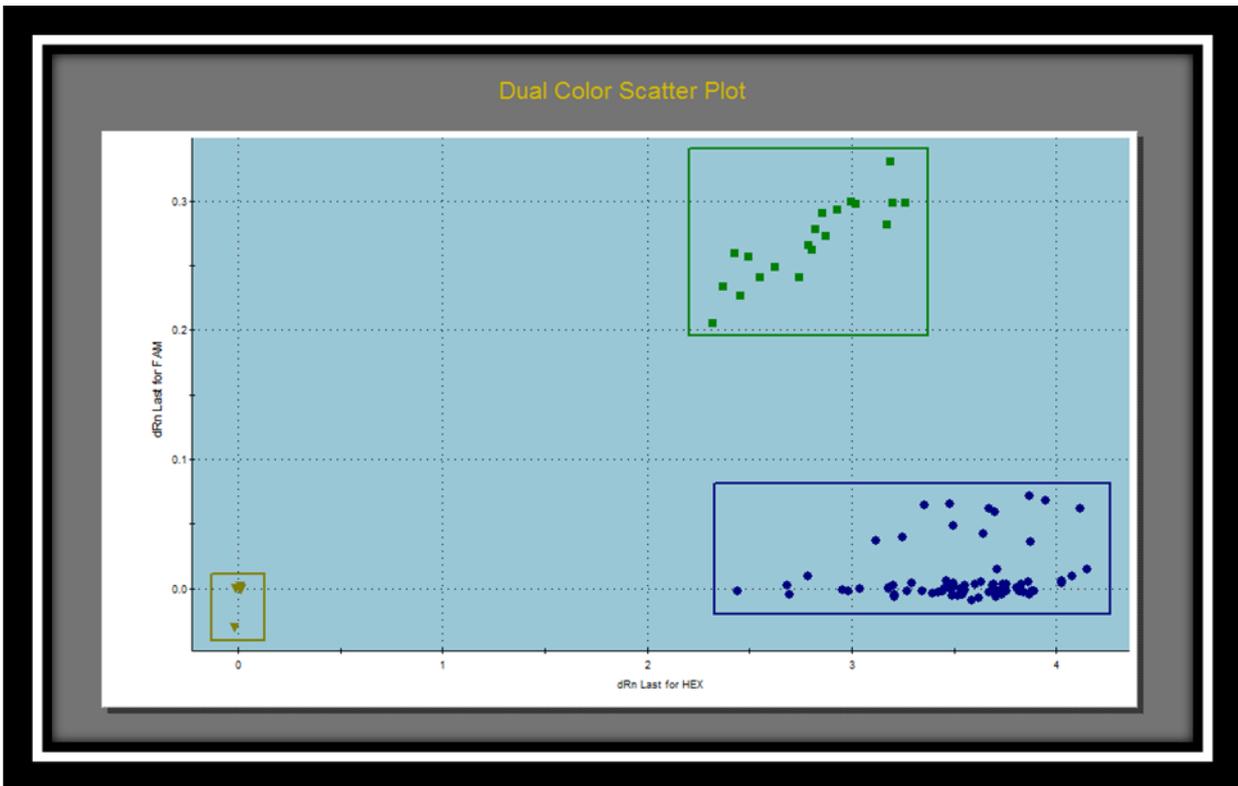


Figura 1 - Genotipagem sonda rs1799971. HEX: Alelo A. FAM: Alelo G. Azul: Alelo A homozigotos. Verde: Heterozigotos A/G. Amarelo: controles negativos e amostra sem leitura.

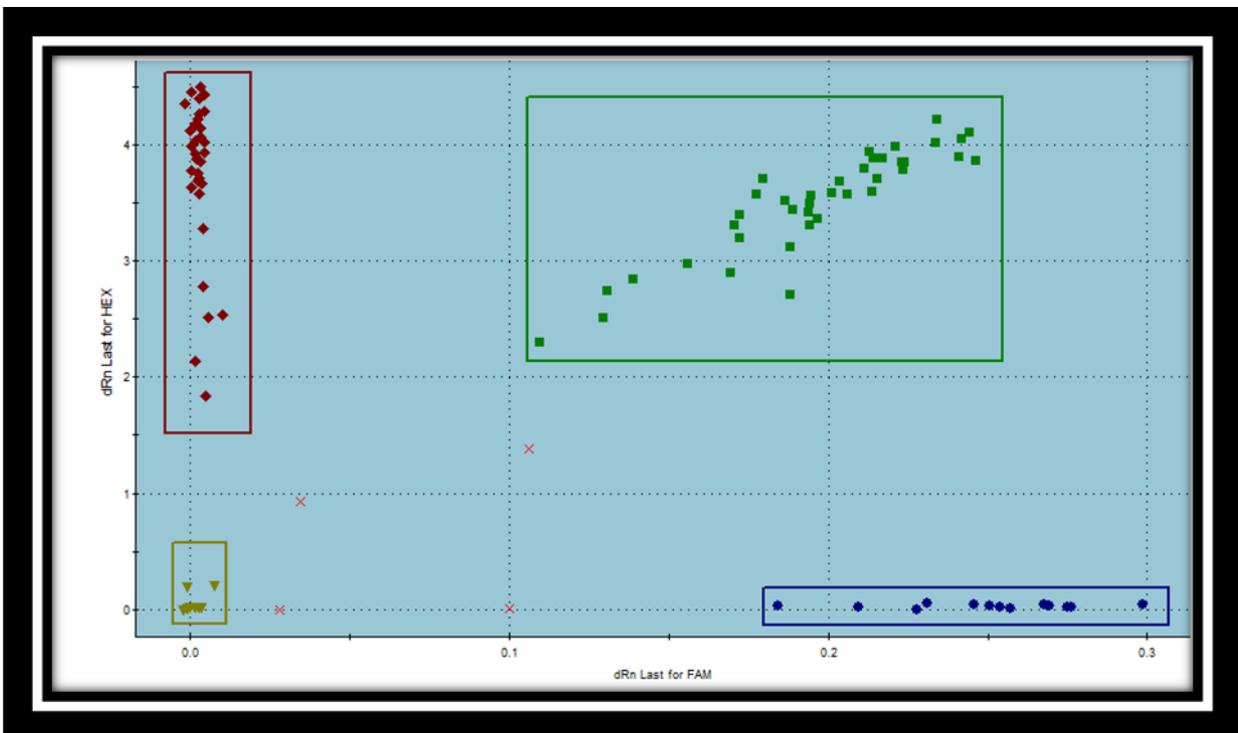


Figura 2 – Genotipagem sonda rs2075572. HEX: Alelo C. FAM: Alelo G. Azul: Alelo G Homozigotos . Vermelho: Alelo C Homozigotos. Verde: Heterozigotos C/G. Amarelo: controles negativos e amostras sem leitura.

Na literatura ainda temos o SNP rs510769 envolvido em polimorfismos de receptor opióide. A sonda usada foi a C___809980_10, de seqüência TGGTGTGATGTGTATATTCAAATA[C/T]TACATGTGAATGTGAAATGCCATAT, polimorfismo C/T, cromossomo 6 – 154362019.

Após realizar a confecção de 3 placas para esse polimorfismo, sob as mesmas condições descritas acima, não obtivemos nenhuma leitura de qualidade na discriminação alélica por PCR *real time*. Desta forma, não aprofundamos na análise deste polimorfismo.

3.4-Análise Estatística

A análise estatística foi feita através do programa SPSS Statistics, versão 17 para Windows. Realizaram-se inicialmente análises descritivas dos dados sociodemográficos e clínicos. Posteriormente, utilizou-se o teste de Chi-Quadrado ou o teste exato de Fischer para análise de proporções entre variáveis categóricas. A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste Kolmogorov-Smirnov e pela inspeção visual do histograma. Considerando que as variáveis contínuas possuíam distribuição não-paramétrica, o teste U de Mann-Whitney foi usado para comparações de valores de variáveis contínuas entre as amostras. O teste de correlações de Spearman foi utilizado para verificar a significância estatística das correlações entre as variáveis contínuas.

Os resultados foram considerados significativos quando o valor de p bilateral foi menor ou igual a 0,05.

4. RESULTADOS

Foram incluídos neste trabalho 22 pacientes com autoagressividade referendados por serviços especializados e 49 pacientes triados em um estudo de prevalência em instituições especializadas em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual. Os dados sobre esse estudo de prevalência são apresentados a seguir na Carta ao Editor.

4.1. Carta ao Editor: Prevalência de comportamento autoagressivo em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual

Carta ao Editor

Prevalência de comportamento autoagressivo em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual

Humberto Ferreira Ianni, Tiago Campolina Abreu, Sarah de Moraes Bispo Fidelis, Humberto Correa da Silva Filho, Arthur Kummer

A ser submetido.

PREVALÊNCIA DO COMPORTAMENTO AUTOAGRESSIVO EM PESSOAS COM TRANSTORNO DO DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL

Humberto Ferreira Ianni^{1*}, Tiago Campolina Abreu², Sarah de Moraes Bispo Fidelis², Humberto Correa^{1,3}, Arthur Kummer^{1,3}

¹Pós-Graduação em Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

²Faculdade de Medicina, UFMG.

³Departamento de Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFMG.

Conflito de interesse: nenhum

*Autor para correspondência: Humberto Ferreira Ianni. Rua Ari Barroso, Nº 150, Bairro: Tupi,

CEP: 31842-220. Belo Horizonte – MG Brasil. Telefone: (+55 31)9171-8188.

E-mail: humbertoanni@hotmail.com

Prezado Editor,

O comportamento autoagressivo é um problema freqüente em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual. Esses comportamentos além de provocar lesões corporais dificultam a interação com outras pessoas, amigos, familiares e contribui para repulsa social na convivência do dia a dia. O comportamento também contribui para a institucionalização desses pacientes e uma menor qualidade de vida. Porém, existem poucos estudos no Brasil que avaliam a freqüência de autoagressividade nessa população.

Decidimos investigar a prevalência-ponto de comportamento autoagressivo em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual. Três instituições destinadas ao atendimento dessa população participaram deste trabalho. O Centro Nossa Senhora d'Assumpção – CENSA é um centro especializado que abriga pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual. A Fundação Dom Bosco (Unidade Madre Gertrudes e Unidade Floresta) é uma instituição voltada ao ensino e atendimento clínico dessa população. Para o objetivo desta pesquisa, professores, cuidadores ou profissionais de saúde que tinham contato regular com os pacientes responderam o Aberrant Behavior Checklist – Community (ABC-C). O instrumento leva em consideração o comportamento do indivíduo nas últimas quatro semanas e é constituído por 58 questões de assinalamento entre 0 e 3, sendo:

- 0- Não é problema de forma alguma,
- 1- O comportamento é um problema, mas de grau leve,
- 2- O problema é moderadamente sério,
- 3- O problema é grave.

Os pacientes que pontuaram nas questões 2 (Fere-se de propósito), 50 (Machuca-se a si próprio/a, deliberadamente) ou 52 (Faz violência física contra si mesmo) foram considerados como autoagressivos.

Foram avaliados 313 pacientes, sendo 63,54% do sexo masculino e 36,46% do sexo feminino. A média de idade dos participantes foi de 18,3 anos (desvio padrão: 12,4 anos), variando de 2 a 50 anos. No total, 76 (24,28%) participantes apresentavam comportamento autoagressivo. Desses, 69,9% eram do sexo masculino e 30,1% do sexo feminino ($p=0,05$). No CENSA, foram avaliados 107 pacientes. Observou-se que 25,23% dos avaliados apresentavam comportamento autoagressivo pelo instrumento usado. Na Fundação Dom Bosco – Unidade Madre Gertrudes, foram 120 pacientes avaliados. Desses, 20% eram autoagressivos de acordo com o ABC. Já na Fundação Dom Bosco – Unidade Floresta, foram avaliados 86 pacientes. Nesse local, 29,06% dos participantes eram autoagressivos. A freqüência do comportamento autoagressivo não diferiu estatisticamente entre as instituições.

Conforme pode se observar, o comportamento autoagressivo é bastante prevalente em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual, seja em escolas especializadas ou em instituições de abrigo. O comportamento parece ser mais freqüente nos pacientes do sexo masculino. Entretanto, ressalta-se que o instrumento utilizado leva em conta a opinião de um observador. Apesar de o observador entrevistado ter contato regular com os pacientes, eles podem superestimar ou subestimar a real freqüência do comportamento autoagressivo. Não temos dados no Brasil sobre a sensibilidade e especificidade do ABC para comportamento autoagressivo. O presente estudo também não investigou a freqüência de autoagressividade ao longo da vida. Espera-se que esses dados possam estimular estudos futuros que visem à melhor compreensão e percepção do comportamento autoagressivo em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual.

Referências Bibliográficas:

Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic.* 1985;89(5):485-91.

Brown EC, Aman MG, Havercamp SM. Factor analysis and norms for parent ratings on the Aberrant Behavior Checklist-Community for young people in special education. *Res Dev Disabil.* 2002;23(1):45-60.

Marshburn EC, Aman MG. Factor validity and norms for the Aberrant Behavior Checklist in a community sample of children with mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 1992;22 (3): 357-373.

Paclawskyj TR, Matson JL, Bamburg JW, Baglio CS. A Comparison of the Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped-II (DASH-II) and the Aberrant Behavior Checklist (ABC). *Res Dev Disabil.* 1997;18(4):289-98.

Acknowledgment:

Ao Censa, Fundação Dom Bosco (Unidades Madre Gertrudes e Floresta), pais e responsáveis pelos pacientes e funcionários que fizeram ser viável a realização deste estudo.

This work was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig), Brazil.

4.2. Análise descritiva da amostra

A amostra final do trabalho se constituiu de 71 indivíduos com quadro de transtorno do desenvolvimento intelectual, relato ou queixa de autoagressividade e que aceitaram, por vontade própria ou com o consentimento de seus responsáveis, participar do estudo. Desses, 51 (71,83%) eram do sexo masculino e 20 (28,17%), do sexo feminino. A idade variou entre 2 a 50 anos, com média de 17,11 anos (DP=12,1).

Esse total inclui os pacientes das três instituições onde ocorreu a triagem (Tabela 2) somados aos pacientes que foram avaliados de forma eletiva no Ambulatório Borges da Costa (HC–UFMG) e no Centro de Saúde Tupi–PBH, ou advindos de outras instituições e escolas especializadas.

Tabela 3: Resultados da triagem com a Lista de Verificação de Comportamento Aberrante

	Total de Clientes Pesquisados	Triados para coleta e entrevista	Compareceram para coleta e entrevista
CENSA	107	27 (25,23%)	15 (55,55% dos triados)
Fundação Dom Bosco (Madre Gertrudes)	120	24 (20%)	19 (79,16% dos triados)
Fundação Dom Bosco (Floresta)	86	25 (29,06%)	15 (60% dos triados)
Total	313	76 (24,28%)	49 (64,47% do total de triados)

A maioria das entrevistas teve os pais como responsáveis pelas informações. Eles foram os acompanhantes de 54 dos casos participantes.

Entre os 71 indivíduos participantes do estudo todos eram solteiros, 60 eram analfabetos, 22 freqüentavam a escola comum, 50 freqüentavam atendimento educacional especializado, 47 foram considerados estudantes pelos pais, acompanhantes ou responsáveis. Quanto à etnia, 41 eram pardos, 20 eram brancos e 10 eram negros. Havia 33 pacientes que seguiam ou tinham os pais que seguiam a religião católica, 23 evangélicos, 1 de outras religiões (Testemunha de Jeová) e 14 não informaram sobre suas crenças.

Com relação a diagnósticos pregressos, consideramos que todos os avaliados apresentavam transtorno do desenvolvimento intelectual. Além deste diagnóstico os pais ou responsáveis entrevistados citaram algumas comorbidades, possivelmente ditas a eles pelos médicos assistentes: 9 “síndromes genéticas” (1 com Síndrome do X-frágil, 1 com Síndrome de West e 7 com Síndrome de Down), 20 com diagnóstico de “autismo”, 13 de “paralisia cerebral” e 8 com outros diagnósticos (dentre estes: “atraso neuropsicomotor” para 3 casos, “hiperatividade” em 1 paciente, “esclerose tuberosa” em 2 indivíduos e “microcefalia” em outros 2 participantes).

Apenas um participante era filho de pais consangüíneos (primos de primeiro grau); um caso não forneceu esta informação. Apenas 5 participantes não faziam uso de medicações psicoativas no momento da entrevista e, desses, 3 haviam usado no passado. Vinte e um participantes apresentavam alguma comorbidade clínica.

Com relação a convulsões, 38 participantes apresentavam história prévia desse problema, sendo que dentre eles apenas 5 apresentaram única crise na vida.

Sobre os acompanhamentos clínicos feitos, observamos que 34 pacientes eram acompanhados pela psicologia, 31 pela fonoaudiologia, 30 pela fisioterapia, 47 pela terapia ocupacional, 13 pela psicopedagogia, 14 faziam musicoterapia, 1 realizava equoterapia e 1 era acompanhado pela nutricionista. Apenas 2 participantes não fazem acompanhamento médico, 35 fazem controle neurológico, 54 com a psiquiatria e 36 com outras especialidades como a pediatria.

Na abordagem do histórico familiar, 14 pacientes apresentam antecedentes de transtornos psiquiátricos, 18 com antecedentes de epilepsia, 6 têm casos de síndromes genéticas no histórico familiar e 28 participantes não apresentaram relatos de antecedentes de doenças clínicas na família.

4.3. Artigo Original: Análise funcional do comportamento autoagressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual

Artigo Original: Análise funcional do comportamento autoagressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual

Humberto Ferreira Ianni, Humberto Correa da Silva filho, Brian Iwata, Arthur Melo e Kummer

A ser submetido.

ANÁLISE FUNCIONAL DO COMPORTAMENTO AUTOAGRESSIVO EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL

Humberto Ferreira Ianni^{1*}, Humberto Correa da Silva Filho^{1,3}, Brian Iwata³, Arthur Kummer^{1,3}

¹Pós-Graduação em Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

²Departamento de Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFMG.

³University of Florida.

Conflito de interesse: nenhum

Autor para correspondência: *Humberto Ferreira Ianni. Rua Ari Barroso, Nº 150, Bairro: Tupi,

CEP: 31842-220. Belo Horizonte – MG Brasil. Telefone: (+55 31)9171-8188.

E-mail: humbertoanni@hotmail.com

Introdução

O comportamento autoagressivo é um problema bastante freqüente em pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual (TDI). Estima-se que mais de 40% dos pacientes com TDI institucionalizados apresentam autoagressividade (Lutz e Meyer, 2008). O quadro é de difícil manejo e pode provocar sérios prejuízos sociais e familiares, institucionalização e risco grave à saúde e à própria vida.

As pesquisas sobre autoagressividade têm crescido exponencialmente nos últimos 30 anos, mas permanecem incertezas em relação às suas causas e sobre o melhor tratamento (Sandman e Kemp, 2011). Apesar dessas incertezas e da expressão variável do comportamento autoagressivo, especialistas concordam que a autoagressividade pode ser definida possivelmente com maior precisão do que uma enorme gama de comportamentos humanos (Schroeder et al., 2002). De fato, os comportamentos autoagressivos podem, em sua maioria, ser observados diretamente e ter registradas de modo objetivo sua freqüência e intensidade.

O registro de freqüência e intensidade do comportamento autoagressivo devem ser complementados pela análise de sua relação com variáveis ambientais a fim de melhor definir sua estrutura e sua função. Por exemplo, Carr et al. (1994) observaram que boa parte dos comportamentos autoagressivos em pessoas com deficiência intelectual tem intuito comunicativo, especialmente nos quadros mantidos por reforçamento social (positivo ou negativo). Em alguns casos, por outro lado, a autoagressividade não parece ter intuito comunicativo e não é mantida por reforçamento social, sugerindo outro mecanismo de reforçamento desse comportamento. Nessa última contingência, a autoagressividade pode ser mantida por reforçamento automático, que se refere à situação em que o comportamento é mantido por mecanismos operantes independentes do ambiente social (Vollmer, 1994).

A identificação dos tipos de reforço que mantêm o comportamento autoagressivo é útil para que se possam desenvolver estratégias que modifiquem as contingências desvantajosas, reduzindo os atos autoagressivos e, como conseqüência, prevenindo danos a saúde do paciente. Nesse sentido, o Functional Analysis Screening Tool (FAST) pode ser um instrumento de triagem interessante para identificar possíveis reforçadores da autoagressividade e para auxiliar o clínico a lidar com esses problemas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a função do comportamento autoagressivo de pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual. O estudo se justifica pela escassez de pesquisas nessa área no Brasil e pelo enorme impacto que a autoagressividade causa aos pacientes, aos seus familiares e à sociedade.

Método

Foram entrevistados pais, responsáveis ou cuidadores de pacientes com déficit intelectual, independente de sua causa, com histórico ou queixas de autoagressividade. Os pacientes com esse tipo de queixa foram identificados em diversas instituições que atendem pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual, incluindo a Fundação Dom Bosco (Unidades Floresta e Madre Gertrudes), Centro Nossa Senhora D'Assumpção, Centro de Saúde Tupi-PBH e Serviço de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os participantes com capacidade de consentir em participar da pesquisa ou, na ausência dessa possibilidade, seus responsáveis tiveram de assinar o termo de consentimento livre esclarecido. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (ETIC: 0007.0.203.000-11).

Após uma anamnese e exame clínico psiquiátrico do paciente, o Functional Analysis Screening Tool (FAST) foi completado pelo informante. O FAST é um instrumento de triagem para avaliação funcional de

comportamentos sob uma perspectiva analítico-comportamental (Iwata e De Leon, 1995). Busca identificar, através de entrevistas com indivíduos que interagem com frequência com o paciente (pais e/ou cuidadores), fatores ambientais que possam influenciar determinado comportamento.

Na sua primeira parte há a caracterização do relacionamento informante-cliente, estabelecimento do tempo de convivência, interação e situações nas quais ambos estão envolvidos. Em seguida são interrogados e descritos os comportamentos observados: agressividade, autoagressividade, estereotípias, destruição de pertences e comportamento disruptivo. Complementando esta caracterização, o informante indica a frequência, gravidade e situações (dias, horas, locais, atividades, pessoas presentes) em que o comportamento é mais provável e menos provável de ocorrer. Também é investigado o que estaria ocorrendo logo antes e logo após o comportamento ocorrer e como o entrevistado lida com o cliente quando esse apresenta os atos.

Em sua segunda parte, o FAST apresenta 16 questões de assinalamento entre “sim”, “não” ou “não se aplica”. Os quatro primeiros itens se referem a fontes potenciais de reforço social positivo (atenção para si e itens preferidos à disposição do cliente). As quatro questões seguintes envolvem reforço social negativo (fuga do convívio social). Os oito itens restantes se referem a reforçamento automático do comportamento. Mais especificamente, os quesitos 9 a 12 englobam como reforço potencial a estimulação sensorial e, por fim, os itens de 13 a 16 se relacionam com a atenuação da dor. Consideramos que o reforçador seria relevante para o comportamento quando o paciente assinalasse 3 ou 4 respostas “sim” em cada grupo de questões relativas ao tipo de reforço.

Os dados foram compilados em um banco de dados e analisados pelo SPSS, versão 17.0. Realizaram-se inicialmente análises descritivas dos dados sociodemográficos e clínicos. Posteriormente, utilizou-se o teste de Chi-Quadrado ou o teste exato de Fischer para análise de proporções entre variáveis categóricas. A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste Kolmogorov-Smirnov e pela inspeção visual do histograma. Considerando que as variáveis contínuas possuíam distribuição não-paramétrica, o teste U de Mann-Whitney foi usado para comparações de valores de variáveis contínuas entre as amostras. As correlações entre as variáveis contínuas foram calculadas através do teste de correlações de Spearman. Um valor de p bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para os testes.

Resultados

Participaram do estudo 71 pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual. Porém, apenas 59 (83,09%) pacientes tiveram sua autoagressividade confirmada pelas questões iniciais do FAST. Apenas esses pacientes tiveram seus dados analisados. Desses, 40 (67,8%) eram do sexo masculino e 19 (32,2%) eram do sexo feminino. A idade média dos participantes foi de 17,6 anos (desvio padrão: 11,9 anos), variando de 2 a 45 anos. Os pacientes já se agrediam, em média, há 13,6 anos (DP: 13,2 anos). Não houve diferença de idade ou de tempo de autoagressividade entre gêneros. Houve forte correlação entre idade e tempo de autoagressividade ($p < 0,001$; $r = 0,860$).

Verificou-se que outros problemas de comportamento também são bastante comuns nos pacientes autoagressivos (**Fig. 1**). Em mais de 70% dos pacientes o comportamento autoagressivo ocorria em frequência horária ou diária (**Fig. 2**). Os comportamentos autoagressivos foram considerados moderados ou graves em sua maioria (**Fig. 3**). Não houve influência de sexo, idade e tempo de autoagressividade sobre a frequência de outros problemas de comportamento, frequência de comportamento autoagressivo e sua

gravidade. Houve uma tendência de o comportamento de destruição de propriedade ser mais freqüente em pacientes autoagressivos de maior gravidade ($p=0,063$).

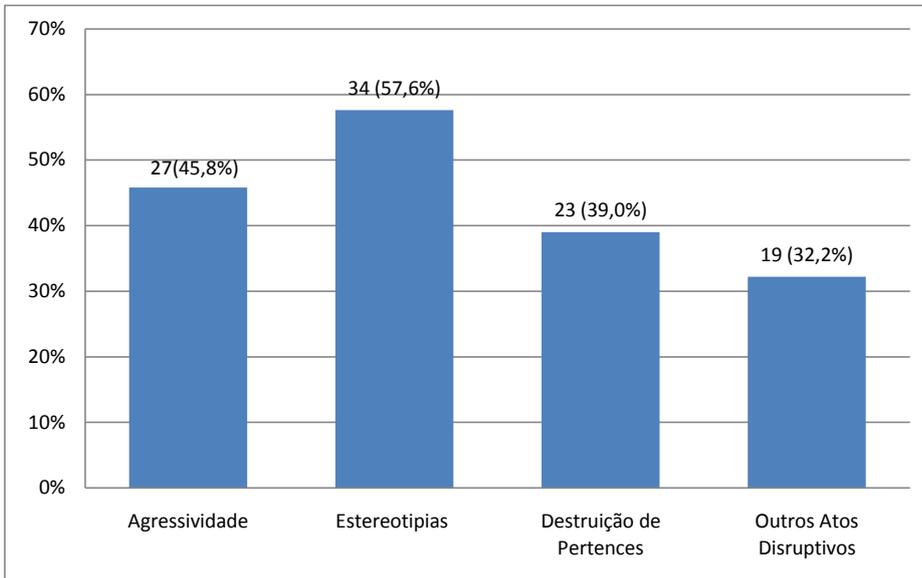


Figura 1: Prevalência de Comportamentos disruptivos em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual autoagressivos

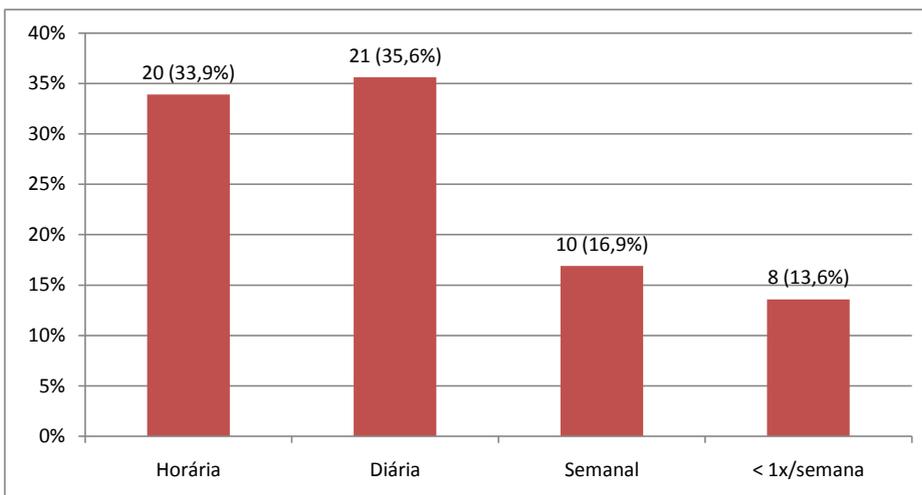


Figura 2: Freqüência de comportamentos autoagressivos em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual

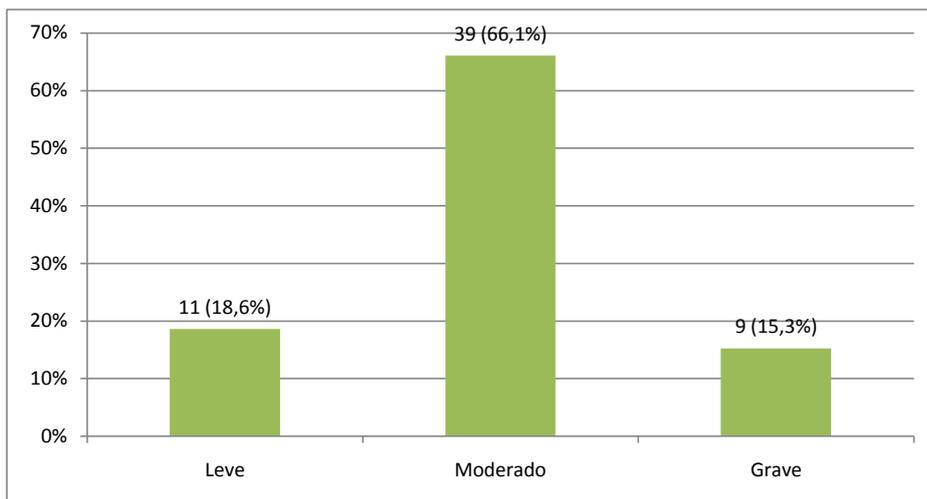


Figura 3: Gravidade do comportamento autoagressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual

Segundo os entrevistados, o comportamento autoagressivo parece ser mantido por reforçamento automático na maioria dos casos, mas os reforçadores sociais (negativos ou positivos) também têm papel relevante na manutenção desse comportamento. Também aqui um mesmo paciente pode ter mais de um reforçador para o comportamento autoagressivo (Fig. 4). Não houve associação entre sexo, idade, tempo de autoagressividade, freqüência e gravidade da autoagressividade com o tipo de reforçamento desse comportamento.

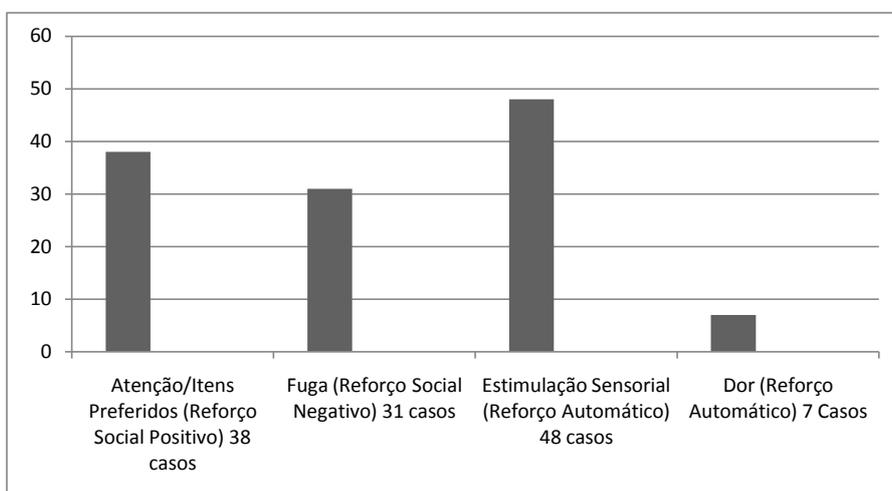


Figura 4: Fatores reforçadores do comportamento autoagressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual

A média de respostas positivas para as questões sobre reforço social positivo foi de 2,7 (DP: 1,1); para reforço social negativo, 2,5 (DP: 1,2); para estimulação sensorial, 3,4 (DP: 0,8) e para dor, 0,9 (DP: 1,1). Houve uma correlação direta entre o número de respostas positivas para as questões sobre reforço social positivo e reforço social negativo ($p=0,015$; $r=0,316$). Também houve uma correlação entre idade e reforço

automático por estimulação sensorial ($p=0,005$; $r=0,359$), ou seja, os pacientes mais velhos mantinham o comportamento autoagressivo como um comportamento autoestimulatório com maior frequência.

Discussão:

Segundo a Análise do Comportamento, um comportamento pode ser mantido por reforçamento positivo ou negativo. Na primeira situação, o comportamento problemático pode persistir em virtude da atenção ou de itens preferidos que o paciente receba ou por ter um caráter autoestimulatório. Como reforçamento negativo, o comportamento pode ser mantido por fuga ou por aliviar a dor. O reforçamento do comportamento por autoestimulação e alívio de dor é ocasionalmente chamado de reforçamento automático por o mecanismo operante não depender do ambiente social (Vollmer, 1994).

Neste trabalho, observou-se que o reforçamento automático autoestimulatório é apontado pelos pais e responsáveis dos pacientes autoagressivos como o principal mecanismo de manutenção deste comportamento. Todavia, os pais e responsáveis reconhecem que os reforços sociais também exercem papel importante na contingência da autoagressividade.

Curiosamente, observamos uma correlação entre idade e o número de respostas positivas às perguntas sobre reforçamento automático por autoestimulação. Sandman e Kemp (2011) observaram que o maior preditor para o comportamento autoagressivo é a história recente de autoagressividade, podendo ocasionalmente gerar um padrão de dependência seqüencial do comportamento compatível com uma distribuição em “contágio”. Além disso, os autores afirmam que a maioria dos comportamentos autoagressivos se autopetuum sem relação com antecedentes ou conseqüências óbvias no ambiente.

Esse achado pode ser uma evidência de que a autoagressividade se mantém por eventos privados ou intrinsecamente biológicos. A hipótese opióide do comportamento autoagressivo é uma das tentativas de explicar biologicamente o mecanismo de reforçamento autoestimulatório da autoagressividade. Segundo essa teoria, o comportamento autoagressivo libera opióides endógenos que possuem tanto efeito analgésico quanto prazeroso. A liberação de opióides após um episódio autoagressivo já tem sido confirmada por estudos experimentais e em humanos (Sandman et al., 1990). Além disso, Sandman et al. (2011) verificaram uma maior eficácia da naltrexona naqueles sujeitos que apresentavam elevação dos níveis de beta-endorfina após os episódios de autoagressividade.

A identificação dos fatores responsáveis pela manutenção do comportamento autoagressivo e das fontes de reforço é útil para que se possam desenvolver estratégias que previnam e reduzam o surgimento desses atos e de outros comportamentos disruptivos para, como conseqüência, prevenir danos à saúde do paciente, daqueles que o cercam e preservação de pertences. O FAST pode ser um instrumento de triagem interessante para identificar esses fatores e auxiliar o clínico a lidar com esses problemas, como demonstrado por este estudo. Entretanto, deve-se ressaltar que o instrumento possui intuito de triagem e deve apenas orientar o analista do comportamento sobre eventuais reforçadores relacionados ao comportamento. O resultado do instrumento deve ser confirmado pela análise cuidadosa de um profissional capacitado. O fato de o instrumento ser respondido pelos pais e responsáveis constitui uma limitação adicional deste trabalho, visto que essas pessoas podem ter dificuldade de perceberem adequadamente as contingências do comportamento autoagressivo, especialmente quando elas mesmas reforçam involuntariamente o comportamento do paciente. Ressalta-se também que os participantes deste estudo foram selecionados de forma bastante rigorosa quanto à presença do comportamento autoagressivo, tendo gerado um viés de seleção de pacientes com comportamentos mais graves e

freqüentes. Apesar de não termos encontrado relação entre freqüência e gravidade da autoagressividade e o tipo de reforçamento, essa questão merece ser mais bem explorada em pacientes com comportamentos autoagressivos mais leves.

Por outro lado, ressalta-se que este é um dos primeiros trabalhos a analisar de forma empírica, sistemática e com amostra representativa a funcionalidade do comportamento autoagressivo em pacientes brasileiros com transtorno do desenvolvimento intelectual. Estudos futuros são necessários para se confirmar os dados aqui apresentados e possibilitar um melhor conhecimento deste grave problema que prejudica seriamente os pacientes e desafia os profissionais envolvidos com seu tratamento.

Referências Bibliográficas

- Carr EG, Levin L, McConnachie G, et al. Communication-based intervention for problem behavior: a user's guide for producing positive change. Baltimore: Paul H. Brooks Publishing Co., 1994.
- Fahrenholz AR. Multiple-respondent anecdotal assessments for behavior disorders: an analysis of interrater agreement and correspondence with functional analysis outcomes. UNT Digital Library, 2012. Disponível em URL: <http://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc4616/>.
- Iwata BA, De Leon IG. The functional analysis screening tool (FAST). Unpublished manuscript, University of Florida, 1995.
- Khang SW, Iwata BA. Correspondence between outcomes of brief and extended functional analyses. J Appl Behav Anal. 1999; 32:149-59.
- Lutz CK, Meyer JS. Self-injurious behavior: non-human primate models for the human condition. In: Burbacher TM, Grant KS, Sackett GP. Primate models of children's health and developmental disabilities. Waltham: Academic Press, 2008.
- Sandman CA, Barron JL, Chicz-DeMet A, DeMet EM. Plasma B-endorphin levels in patients with self-injurious behavior and stereotypy. Am J Ment Retard. 1990 Jul;95(1):84-92.
- Sandman CA, Kemp AS. Opioid antagonists may reverse endogenous opiate "dependence" in the treatment of self-injurious behavior. Pharmaceuticals. 2011;4:366-81.
- Schroeder SR, Oster-Granite ML, Thompson T. Self-injurious Behavior: Gene-Brain-Behavior Relationships. Washington: American Psychological Association, 2002.
- Vollmer TR. The concept of automatic reinforcement: implications for behavioral research in developmental disabilities. Res Dev Disabil. 1994;15(3):187-207.

4.4. Análise genética:

Dentre os pacientes que apresentaram comportamento autoagressivo pelo FAST (N=59), a análise genética acerca dos polimorfismos rs2075572 apresentou 19 pacientes com genótipo C/C, 28 pacientes com

genótipo C/G e 10 pacientes com genótipo G/G. Dois pacientes tiveram leitura inconclusiva para este polimorfismo (**Fig.3**).

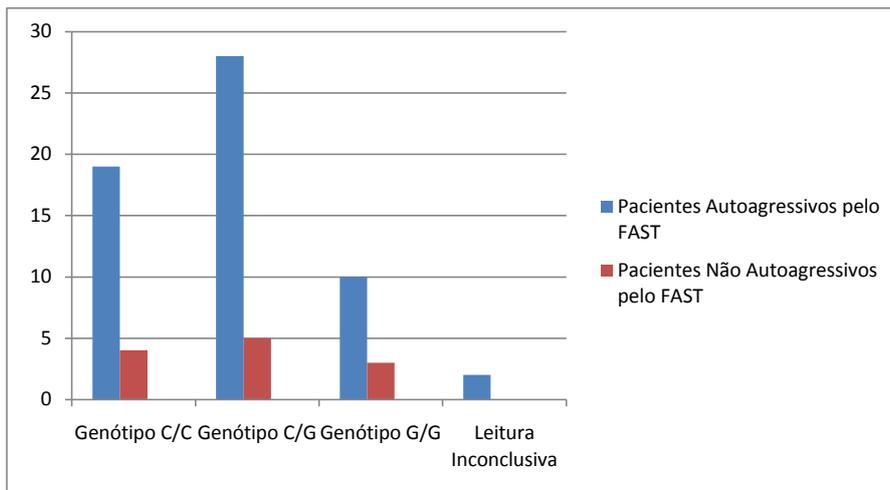


Figura 3: Genótipos dos pacientes com e sem autoagressividade pelo FAST para o polimorfismo rs2075572 em valores absolutos.

Já para o polimorfismo rs1799971 obtivemos 44 pacientes com genótipo A/A, 13 A/G e nenhum G/G. Dois pacientes não tiveram leituras conclusivas (**Fig. 4**)

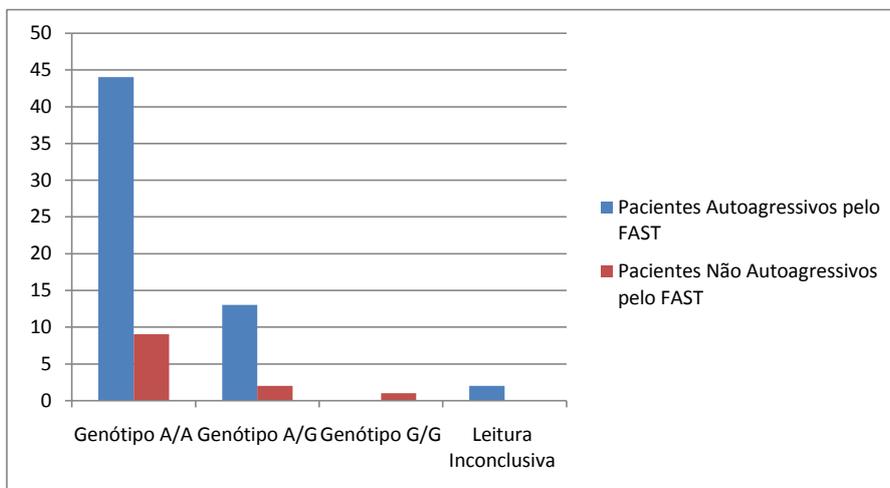


Figura 4: Genótipos dos pacientes com e sem autoagressividade pelo FAST para o polimorfismo rs1799971 em valores absolutos.

No grupo dos que não apresentavam ao FAST autoagressividade (N=12), observou-se para o polimorfismo rs2075572, 4 pacientes com genótipo C/C, 5 com genótipo C/G e 3 com genótipo G/G. (**Fig. 3**)

Para o polimorfismo rs1799971, 9 pacientes apresentaram genótipo A/A , 2 pacientes A/G e 1 paciente com genótipo G/G.(**Fig.4**).

4.5. Resultados pelos critérios do estudo para autoagressividade

Dentre os selecionados e que aceitaram participar do estudo, mensuramos a autoagressividade no momento atual com duas escalas específicas (IBR-MOAS e GSIBS), definindo critérios de confirmação de que o ato, de fato, ocorria. Através disto do total de 71 pacientes (N=71), 60 preenchiem os critérios de autoagressividade do estudo e 11 não os satisfaziam.

Tabela 4: Total de pacientes auto e não autoagressivos pelos critérios do estudo

	Autoagressivos	Não Autoagressivos
Pacientes (71)	60 (84,5%)	11 (15,5%)

Avaliando os genótipos dos grupos citados encontramos para o polimorfismo rs2075572, no grupo autoagressivo, 19 pacientes com genótipo C/C, 29 com genótipo C/G e 10 com genótipo G/G. Dois não obtiveram leitura conclusiva. No grupo dos não autoagressivos, havia quatro pacientes com genótipo C/C, quatro com genótipo C/G e três com genótipo G/G (Fig.5).

Para o polimorfismo rs1799971, encontramos no grupo de autoagressivos para os critérios do estudo, 46 pacientes com genótipo A/A, 12 de genótipo A/G, nenhum com genótipo G/G e dois pacientes com leitura inconclusiva. Com relação aos que não foram considerados autoagressivos pelo trabalho, tivemos sete pacientes de genótipo A/A, três com genótipo A/G, um paciente com genótipo G/G e não ocorreram leituras inconclusivas (Fig. 6).

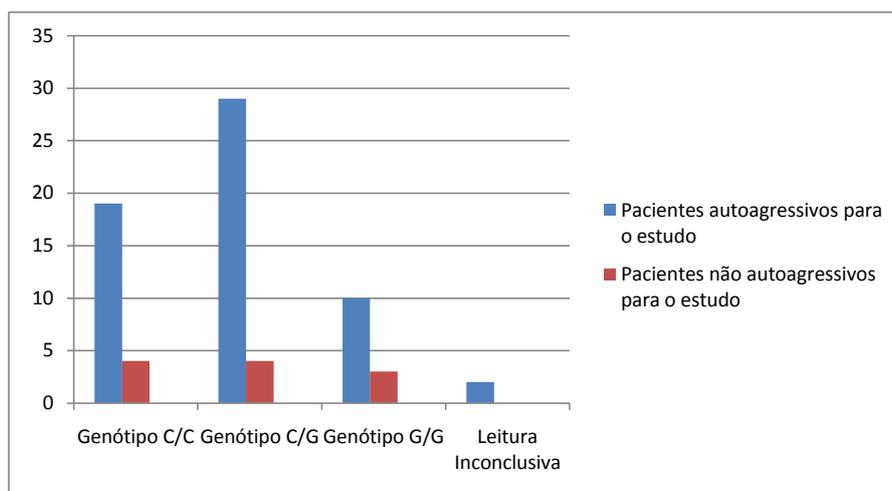


Figura 5: Genótipos dos pacientes com e sem autoagressividade pelos critérios do estudo para o polimorfismo rs2075572 em valores absolutos.

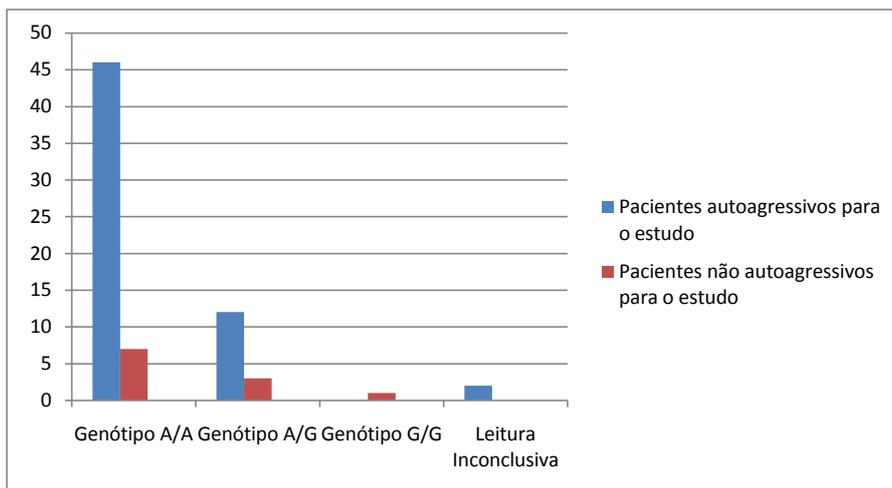


Figura 6: Genótipos dos pacientes com e sem autoagressividade pelos critérios do estudo para o polimorfismo rs1799971 em valores absolutos.

Para a análise estatística, categorizamos cada um dos polimorfismos para facilitar a análise do efeito da presença do gene recessivo. No polimorfismo rs1799971 o estudo foi entre os indivíduos com fenótipo A/A e aqueles com fenótipo A/G ou G/G. Para o polimorfismo rs2075572 a análise ocorreu entre os pacientes com fenótipo C/C e os com fenótipo C/G ou G/G.

Na análise da associação entre os polimorfismos e reforços potenciais evidenciados pelo FAST, através do Teste de Fischer, não encontramos relevância estatística significativa para nenhum dos grupos de polimorfismos.

O mesmo resultado foi observado quando analisamos a associação entre os polimorfismos e os parâmetros do GSIBS (número, frequência, intensidade, complexidade, interferência e prejuízos) pelo teste de Mann-Whitney.

Na análise da IBR-MOAS, entre os pacientes que apresentavam frequência mais elevada do comportamento especificado no quesito 18: “bate a cabeça, bate o punho em objetos, se joga no assoalho ou em objetos (se machuca, mas sem lesão grave)”, observou-se maior frequência do genótipo C/C. ($p=0,038$). (Fig. 9). Para o polimorfismo A118G não encontramos nenhuma associação.

Ainda na análise da IBR-MOAS, encontramos uma tendência para o genótipo C/C também apresentar maior frequência do comportamento do quesito 20: “Mutila-se, faz cortes profundos, mordidas que sangram, lesões internas, fraturas, perdas de consciência, perda de dentes”) ($p=0,091$).

Buscamos estabelecer alguma associação entre o escore do SRS, que retrataria o comportamento autístico e os polimorfismos através do teste de Mann-Whitney, mas também não encontramos relevância estatística.

5-DISCUSSÃO

Em nosso estudo encontramos uma prevalência de autoagressividade similar à relatada na literatura em relação à população com deficiência intelectual. 24,28% dos pacientes de nosso trabalho que estão em instituições especializadas no atendimento a pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual apresentaram tal comportamento. Estima-se que entre 5 e 24% de todas as pessoas com deficiência intelectual e do desenvolvimento apresentam comportamento autoagressivo repetitivo, podendo chegar a mais de 40% em pacientes institucionalizados (Lutz e Meyer, 2008). Como discutido, problemas metodológicos e mesmo de observação e com ela a superestimação ou subestimação dos comportamentos apresentados podem ocorrer e alterar a prevalência. Estima-se que 4% da população geral possa apresentar comportamento autoagressivo, sendo a frequência mais elevada em adolescentes (Lutz e Meyer, 2008). Conclui-se que nossa população de estudo tem uma elevada frequência de autoagressividade.

Em nossa análise de funcionalidade, utilizando a escala FAST, observamos que a autoagressividade foi o comportamento mais freqüente, em sua maioria ocorria de forma horária ou diária, com intensidade moderada a grave (causando lesões no corpo) e, em sua maioria, mantidos por reforçamento automático por autoestimulação. Vollmer (1994) ressalta que existe uma série de dificuldades para uma análise funcional adequada de comportamentos aberrantes automaticamente reforçados. Por exemplo, as fontes de reforço são muitas vezes difíceis ou impossíveis de identificar, manipular ou controlar. Além disso, o desenvolvimento de tratamentos é muitas vezes difícil, porque muitas intervenções comportamentais, tais como o *timeout*, envolvem manipulação do ambiente social - uma abordagem que pode ser funcionalmente irrelevante no caso do reforço automático. Vollmer (1994) sugere que quatro tipos de intervenção comportamental que podem ser utilizadas nos comportamentos automaticamente reforçados são as manipulações de operações estabelecedoras, extinção sensorial, reforço diferencial e punição.

Na tentativa de estabelecer razões e fatores moleculares que poderiam explicar a manutenção do ato autoagressivo, o sistema opióide nos chama a atenção por sua relação com limiar de dor e sensações de prazer. Alterações genéticas deste sistema poderiam favorecer o surgimento e a manutenção dos atos e comportamentos autoagressivos.

Os opióides endógenos (endorfinas, encefalinas e outras substâncias) têm sua liberação aumentada quando há estímulos dolorosos. Comportamentos repetitivos que levam à dor estimulariam a liberação deste opióide. Além do efeito analgésico sobre a dor, os opióides endógenos possuem outros efeitos sobre o sistema nervoso, inclusive no sistema de recompensas. É sugerido que em alguns indivíduos o sistema opióide possa estar alterado, de forma que a regulação de dor ou o sistema de recompensas esteja alterado e isso se relacione de algum modo ao comportamento autoagressivo (Stanley et al., 2010).

Sandman et al. (1990) observaram que a concentração plasmática de beta-endorfina e cortisol em pacientes com autoagressividade e estereotipias foi maior em relação aos controles com retardo mental sem autoagressividade e estereotipias ou controles sem retardo mental. Essa é uma evidência de que o comportamento autoagressivo pode estimular a liberação de opióides endógenos, reforçando o próprio ato.

Na literatura não encontramos trabalhos que abordassem especificamente o comportamento autoagressivo em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual e polimorfismos do sistema opióide. A maioria dos artigos encontrados correlacionava o polimorfismo com comportamentos aditivos (tabaco, álcool, drogas opióides), relacionamentos sociais e familiares, comportamento suicida, sensibilidade à dor e até em predileções por certos tipos de alimentos. O polimorfismo com mais estudos

encontrados é o A118G. Os estudos, sua maioria, avaliam em grupos separados os homozigotos para alelo A e os portadores do alelo G (genótipo A/G e G/G), visto à baixa incidência deste último dos homozigotos G/G.

Os portadores do alelo G demonstraram ter relações mais calmas e com menos discussões com seus pais (Copeland et al., 2011), além de se engajarem melhor em novas relações e ter maior prazer em convívio social (Troisi et al., 2011) e melhor reação à rejeição social (Way et al., 2009) do que os homozigotos para o alelo A.

Portadores do alelo A são mais susceptíveis a desenvolverem dependência química de alguma natureza, mas sem relação com uma droga específica (Schinka, 2002). Ray et al. (2004), demonstraram que os portadores do alelo G apresentavam maiores sentimentos subjetivos de intoxicação, estimulação, sedação e felicidade, além de serem quase três vezes mais propensos a terem um histórico familiar positivo para distúrbios devido ao uso de álcool. Portadores do alelo G do polimorfismo relataram mais *craving* por álcool e prevalência maior de uso de drogas durante a vida (Van der Wildeberg et al., 2007), portadores do alelo G têm tendência maior de aproximação ao álcool e também apresentaram um viés de aproximação maior para outros estímulos apetitivos (Wiers et al., 2009), portadores do alelo G apresentaram maior sensibilidade e reforço dos efeitos do álcool (Miranda et al., 2010).

Nos estudos envolvendo tabagismo, os fumantes homozigotos para o alelo selvagem A apresentaram níveis significativamente mais elevados de potencial de ligação do receptor μ opióide (Ray et al., 2011), as mulheres portadoras do alelo G apresentaram menor reforço de uso de nicotina e menor capacidade de diferenciação entre cigarros com nicotina e desnicotinizados em escalas subjetivas de satisfação e força. Entre os fumantes homens não foi observada nenhuma associação de genótipo (Ray et al., 2006).

A dependência de ópio foi estudada por Kapur (2007), e foi constatado que o grupo de dependentes de opióide demonstrou ter cerca de 2 vezes e meia maior a presença do alelo G em seus fenótipos.

Hishimoto (2008) avaliou o comportamento suicida com o polimorfismo e notou que os indivíduos com um ou dois alelos G eram menos vulneráveis.

Os indivíduos homozigotos para o gene selvagem A mostraram ter menor sensibilidade à dor do que os portadores do alelo G (Bruehl et al., 2008). Outro estudo sobre preferências alimentícias e associações com o polimorfismo demonstrou que os pacientes com genótipo G/G para o polimorfismo OPRM1 A118G demonstraram maior preferências para alimentos doces e gordurosos comparados com os grupos de genótipo A/G e A/A (Davis et al., 2011).

Em nosso estudo não encontramos nenhuma evidência estatisticamente significativa na associação entre o polimorfismo A118G e reforços potenciais para autoagressividade evidenciadas pelo FAST, para os parâmetros de autoagressividade da GSIBS, pelo escore da SRS ou pelos quesitos de autoagressividade do IBR-MOAS. A análise foi feita entre o grupo com genótipo A/A e os grupos com genótipo A/G e G/G.

Para o polimorfismo rs2075572 encontramos poucos estudos que o abordam de forma específica. Wang et al. (2012) demonstraram correlações de uma série de polimorfismos, inclusive este, com insônia e alterações de libido em pacientes que usavam Metadona. O mesmo polimorfismo parece estar envolvido na iniciação do uso do tabaco e dependência de nicotina (Zhang et al., 2006).

No nosso trabalho não encontramos nenhuma evidência estatisticamente significativa na associação entre o polimorfismo rs2075572 e reforços potenciais para autoagressividade evidenciadas pelo FAST, para os parâmetros de autoagressividade da GSIBS ou pelo escore da SRS. Na análise da IBR-MOAS, entre os

pacientes que apresentavam frequência mais elevada do comportamento especificado no quesito 18: “bate a cabeça, bate o punho em objetos, se joga no assoalho ou em objetos (se machuca, mas sem lesão grave)”, observou-se maior frequência do genótipo C/C ($p=0,038$). Encontramos uma tendência para o genótipo C/C também apresentar maior frequência do comportamento do quesito 20 da IBR-MOAS: “Mutila-se, faz cortes profundos, mordidas que sangram, lesões internas, fraturas, perdas de consciência, perda de dentes” ($p=0,091$). No estudo avaliamos em separado os grupos de pacientes com genótipo C/C dos que tinham o alelo G em seu genótipo.

Ressaltamos algumas limitações de nosso estudo. Não temos um grupo controle que nunca apresentou comportamento autoagressivo na amostragem. O tratamento com antagonistas do sistema opióide pode ser promissor, mas novos estudos têm que ser feitos. Nossa amostra é muito heterogênea e apresenta em sua maioria comorbidades clínicas que podem interferir na análise dos efeitos terapêuticos destas medicações. O número de pacientes do estudo também é pequeno ($N=71$), ainda mais quando se leva em conta o estudo de um sistema de neurotransmissão complexo e heterogêneo como o opióide.

Importante salientar que este é um trabalho que buscou estudar um comportamento freqüente em uma população que atrai poucas pesquisas. Com certeza faremos deste projeto um pontapé inicial para a busca de maiores esclarecimentos e de formas terapêuticas eficazes para a promoção do bem estar e favorecimento do pleno convívio familiar, social e profissional destas pessoas que na maior parte das vezes se vêem à margem de nossa sociedade.

6- CONCLUSÕES

Existem entre os pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual os polimorfismos rs1799971 e rs2075572, conforme resultados deste estudo.

24,28% do total de pacientes avaliados pelo ABC-C em instituições especializadas no atendimento a pessoas com transtorno do desenvolvimento intelectual apresentavam quadro de autoagressividade.

A escala FAST se mostrou útil na avaliação da prevalência, frequência e gravidade de comportamentos disruptivos no público do estudo. A autoagressividade foi o comportamento mais prevalente, ocorria em mais de 80% dos casos, heteroagressividade em mais de 40% dos casos, estereotípias em cerca de 60% dos casos e destruição de pertences em quase 40%. Mais de 70% dos pacientes apresentavam autoagressividade com frequência horária ou diária. Os comportamentos autoagressivos foram considerados moderados ou graves em sua maioria (mais de 70% dos casos).

No âmbito da funcionalidade do comportamento, avaliado pelo FAST, o reforçamento automático de estimulação sensorial foi o mais citado (81,35% dos casos) para o comportamento autoagressivo, mas os reforçadores sociais (negativos ou positivos) também demonstraram papel relevante na manutenção dos atos.

Para o polimorfismo rs2075572 com quadro de autoagressividade pelo FAST 19 pacientes tinham o genótipo C/C, 28 pacientes genótipo C/G e 10 pacientes genótipo G/G. 2 pacientes tiveram leitura inconclusiva para este polimorfismo. Dentre os não autoagressivos havia 4 pacientes com genótipo C/C, 5 com genótipo C/G e 3 com genótipo G/G.

Dentro dos critérios de autoagressividade do estudo, no grupo autoagressivo havia 19 pacientes com genótipo C/C, 29 com genótipo C/G e 10 com genótipo G/G. 2 não obtiveram leitura conclusiva. No grupo dos não autoagressivos havia 4 pacientes com genótipo C/C, 4 com genótipo C/G e 3 com genótipo G/G.

Para o polimorfismo rs1799971, havia dentre os autoagressivos para o FAST, 44 pacientes com genótipo A/A, 13 A/G e nenhum G/G. Dois pacientes não tiveram leituras conclusivas. Entre os não autoagressivos 9 pacientes apresentaram genótipo A/A, 2 pacientes A/G e 1 paciente com genótipo G/G.

Para os critérios do estudo, encontramos no grupo de autoagressivos 46 pacientes com genótipo A/A, 12 de genótipo A/G, nenhum com genótipo G/G e 2 pacientes com leitura inconclusiva. Com relação aos que não foram considerados autoagressivos tivemos 7 pacientes de genótipo A/A, 3 com genótipo A/G, 1 paciente com genótipo G/G.

Estes dados de frequência alélica ainda podem ser mais solidificados. É necessário uma amostra maior para avaliar suas prevalências e grupo de pacientes controle para comparar as incidências com a população geral.

Os pacientes com genótipo C/C apresentaram maior associação com comportamento do quesito 18 da IBR-MOAS: “bate a cabeça, bate o punho em objetos, se joga no assoalho ou em objetos (se machuca, mas sem lesão grave)”.

7- PERSPECTIVAS

A partir dos achados deste estudo, podemos ter conclusões importantes para o tratamento e condução dos casos de autoagressividade em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual.

A atenção e identificação dos eventuais fatores reforçadores dos atos e tomada de ações que visam retirá-los ou controlá-los podem contribuir com melhoras comportamentais.

O sistema opióide nos parece ter importante relação com o comportamento autoagressivo. Trabalhos que desenvolvam melhor a prevalência alélica da população autoagressiva com transtorno do desenvolvimento intelectual e a população geral ajudarão na solidificação deste achado.

Pesquisas envolvendo a eficácia de tratamentos voltados para o sistema opióide na população abordada neste trabalho e com comportamento autoagressivo podem demonstrar uma nova opção terapêutica para o futuro.

Referências Bibliográficas

- Akbarian S. The neurobiology of Rett syndrome. *Neuroscientist*. 2003;9(1):57-63.
- Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science*. 1976;191(4230):961-2.
- Alexander L. The functions of self-injury and its link to traumatic events in college students. UMI Dissertation: Services 9932285; 1999.
- American Psychiatric Association. Referência Rápida aos critérios Diagnósticos do DSM-IV-TR / American Psychiatric Association. Maria Cristina Ramos Goularte; 4ª Ed. Rev. Porto Alegre: ArtMed; 2003.
- Amir RE, van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet*. 1999; 23(2):185-8.
- Åsberg M, Träskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(10):1193-7.
- Barr CS, Chen SA, Schwandt ML, Lindell SG, Sun H, Suomi SJ, Heilig M. Suppression of alcohol preference by naltrexone in the rhesus macaque: a critical role of genetic variation at the micro-opioid receptor gene locus. *Biol Psychiatry*. 2010;67(1):78-80.
- Barr CS, Schwandt M, Lindell SG, Chen SA, Goldman D, Suomi SJ, Higley JD, Heilig M. Association of a functional polymorphism in the mu-opioid receptor gene with alcohol response and consumption in male rhesus macaques. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(3):369-76.
- Barr CS, Schwandt ML, Lindell SG, Higley JD, Maestripieri D, Goldman D, Suomi SJ, Heilig M. Variation at the mu-opioid receptor gene (OPRM1) influences attachment behavior in infant primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(13):5277-81.
- Barros DM, Izquierdo LA, Mello e Souza T, Ardenghi PG, Pereira P, Medina JH, Izquierdo I. Molecular signalling pathways in the cerebral cortex are required for retrieval of one-trial avoidance learning in rats. *Behav Brain Res*. 2000;114(1-2):183-92.
- Bart G, LaForge KS, Borg L, Lilly C, Ho A, Kreek MJ. Altered levels of basal cortisol in healthy subjects with a 118G allele in exon 1 of the Mu opioid receptor gene. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2313-7.
- Baumeister AA, Frye GD. Involvement of the midbrain reticular formation in self-injurious behavior, stereotyped behavior, and analgesia induced by intranigral microinjection of muscimol. *Brain Res*. 1986;369(1-2):231-42.
- Boettiger CA, Kelley EA, Mitchell JM, D'Esposito M, Fields HL. Now or Later? An fMRI study of the effects of endogenous opioid blockade on a decision-making network. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;93(3):291-9.
- Borschmann R, Hogg J, Phillips R, Moran P. Measuring self-harm in adults: A systematic review. *Eur Psychiatry*. 2012;27: 176-80.
- Branchi I, Bichler Z, Berger-Sweeney J, Ricceri L. Animal models of mental retardation: from gene to cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003; 27:141-53.

Brasic JB, Barnett JY, Ahn SC, Nadrich RH, Will MV, Clair A. Clinical assessment of self-injurious behavior. *Psychol Rep.* 1997;80:155-60.

Brasic JR, Kisnad HV, Barnett JY, Kowalik S, Ahn SC, Nadrich RH, Mendonca MF. Clinical assessment of self-injurious behaviors in people with movement disorders [abstr]. *Mov Disord.* 2001; 16(suppl 1):S46.

Breese GR, Baumeister AA, McCowan TJ, et al: Behavioral difference between neonatal and adult 6-OHDA-treated rats to dopamine agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984; 231:343-54

Breese GR, Hulebak KL, Napier TC, et al: Enhanced muscimol- induced behavioral responses after 6-OHDA lesions. *Psychopharmacology.*1967; 91:356-62.

Broderick P, Lynch V: Biochemical changes induced by lithium and L-tryptophan in muricidal rats. *Neuropharmacology.*1982; 21:671-9.

Bruehl S, Chung OY, Burns JW. The mu opioid receptor A118G gene polymorphism moderates effects of trait anger-out on acute pain sensitivity. *Pain.* 2008;139(2):406-15.

Calverley RK, Jones DG. Contributions of dendritic spines and perforated synapses to synaptic plasticity. *Brain Res Brain Res Rev.* 1990; 15:215-49.

Cammarota M, Bevilaqua LR, Rossato JI, Lima RH, Medina JH, Izquierdo I. Parallel memory processing by the CA1 region of the dorsal hippocampus and the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(30):10279-84.

Campbell M. Timed Stereotypies Rating Scale. *Psychopharmacol Bull.* 1985;21(3):1082.

Campbell M, Anderson LT, Small AM, et al. Naltrexone in autistic children: Behavioral symptoms and attentional learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1993;32(6):1283-91.

Cannella HI, O'Reilly MF, Lancioni GE. Choice and preference assessment research with people with severe to profound developmental disabilities: a review of the literature. *Res Dev Disabil.* 2005;26(1):1-15.

Casner JA, Weinheimer B, Gualtieri CT. Naltrexone and Self-Injurious Behavior: A Retrospective Population Study. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(5):389-94.

Chechlac M, Gleeson JG. Is mental retardation a defect of synapse structure and function? *Pediatric Neurol.* 2003;29(1):11-17.

Chen GL, Novak MA, Meyer JS, Kelly BJ, Vallender EJ, Miller GM. The effect of rearing experience and TPH2 genotype on HPA axis function and aggression in rhesus monkeys: a retrospective analysis. *Horm Behav.* 2010;57(2):184-91.

Chernaik SJ. Opiate system in self-injurious behavior. *Am J Psychiatry.* 1991;148(10):1421-2.

Chong RY, Oswald L, Yang X, Uhart M, Lin PI, Wand GS. The mu-opioid receptor polymorphism A118G predicts cortisol responses to naloxone and stress. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(1):204-11.

Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. Serotonergic studies in affective and personality disorder: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46(7):597-99.

Cohen IL, Tsiouris JA, Flory MJ, Kim SY, Freedland R, Heaney G, Pettinger J, Brown WT. A large scale study of the psychometric characteristics of the IBR Modified Overt Aggression Scale: findings and evidence for increased self-destructive behaviors in adult females with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(5):599-609.

Coid J, Allolio B, Rees LH. Raised plasma met-enkephalin in patients who habitually mutilate themselves. *Lancet*. 1983; 322 (8349): 545-6.

Cone JD. Issues in functional analysis in behavioral assessment. *Behaviour Research and Therapy*. 1997; 35: 259-75.

Copeland WE, Sun H, Costello EJ, Angold A, Heilig MA, Barr CS. Child m-Opioid Receptor Gene Variant Influences Parent-Child Relations. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36: 1165-70.

Copenhaver JH, Schalock RL, Carver MJ: PCPA induced filicidal behavior in the female rat. *Pharmacol Biochem Behav* .1978; 8:263-70.

Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 (Suppl 1):S153-62.

Cowdry RW, Gardner DL: Pharmacotherapy of borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45:111-9.

Curley JP. The mu-opioid receptor and the evolution of mother-infant attachment: theoretical comment on Higham et al. (2011). *Behav Neurosci*. 2011;125(2):273-8.

Davis C, Zai C, Levitan RD, Kaplan AS, Carter JC, Reid-Westoby C, Curtis C, Wight K, Kennedy JL. Opiates, overeating and obesity: a psychogenetic analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(10):1347-54.

Davis CA, Levitan RD, Reid C, Carter JC, Kaplan AS, Patte KA, King N, Curtis C, Kennedy JL. Dopamine for "wanting" and opioids for "liking": a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(6):1220-5.

Derijk RH. Single nucleotide polymorphisms related to HPA axis reactivity. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):340-52.

Desmyter S, van Heeringen C, Audenaert K. Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(4):796-808.

Dichiara G, Camba R, Spano PF: Evidence for inhibition by brain serotonin of mouse killing behavior in rats. *Nature* 1971; 233:272-3.

Durand VM, Crimmins DB. Identifying the variables maintaining self-injurious behavior. *Journal Of Autism And Developmental Disorders*. 1988;18(1):99-117.

Drolet G, Dumont EC, Gosselin I, Kinkead R, Laforest S, Trottier JF. Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001; 25: 729-41.

Ernst C, Nagy C, Kim S, Yang JP, Deng X, Hellstrom IC, Choi KH, Gershenfeld H, Meaney MJ, Turecki G. Dysfunction of astrocyte connexins 30 and 43 in dorsal lateral prefrontal cortex of suicide completers. *Biol Psychiatry*. 2011;70(4):312-9.

Fahrenholz AR. Multiple-responder anecdotal assessments for behavior disorders: an analysis of interrater agreement and correspondence with functional analysis outcomes. UNT Digital Library, 2012 September. Disponível em URL: <http://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc4616/>.

Favazza A. Self-Harm Behavior Survey. Columbia, MI. 1986.

Favazza A, Conterio K. The plight of chronic self-mutilators. *Community Ment Health J.* 1988;24:22-30.

Favazza AR, DeRosear L, Conterio K. Self-mutilation and eating disorders. *Suicide Life Threat Behav.* 1989 Winter;19(4):352-61.

Filbey FM, Ray L, Smolen A, Claus ED, Audette A, Hutchison KE. Differential neural response to alcohol priming and alcohol taste cues is associated with DRD4 VNTR and OPRM1 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(7):1113-23.

Finan PH, Zautra AJ, Davis MC, Lemery-Chalfant K, Covault J, Tennen H. Genetic influences on the dynamics of pain and affect in fibromyalgia. *Health Psychol.* 2010;29(3):245.

Fine PG, Portenoy RK. The endogenous opioid system. A clinical guide to opioid analgesia. New York: McGraw Hill; 2004.

Fortin JP, Ci L, Schroeder J, Goldstein C, Montefusco MC, Peter I, Reis SE, Huggins GS, Beinborn M, Kopin AS. The μ -opioid receptor variant N190K is unresponsive to peptide agonists yet can be rescued by small-molecule drugs. *Mol Pharmacol.* 2010;78(5):837-45.

Gabilondo AM, Meana JJ, García-Sevilla JA. Increased density of μ -opioid receptors in the postmortem brain of suicide victims. *Brain Res.* 1995; 682(1-2):245-50.

Gardner DL, Cowdry RW: Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142(1):98-100.

Gardner DL, Cowdry RW. Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* 1986;143(4):519-22.

Gelernter J, Gueorguieva R, Kranzler HR, Zhang H, Cramer J, Rosenheck R, Krystal JH; VA Cooperative Study #425 Study Group. Opioid receptor gene (OPRM1, OPRK1, and OPRD1) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: results from the VA Cooperative Study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(4):555-63.

Gerra G, Leonardi C, Cortese E, D'Amore A, Lucchini A, Strepparola G, Serio G, Farina G, Magnelli F, Zaimovic A, Mancini A, Turci M, Manfredini M, Donnini C. Human kappa opioid receptor gene (OPRK1) polymorphism is associated with opiate addiction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(6):771-5.

Gillman MA, Sandyk R. Opiatergic and dopaminergic function and Lesch-Nyhan syndrome. *Am J Psychiatry.* 1985;142(10):1226.

Giraud O, Cervo L, Grignaschi G, Samanin R. Activation of mu opioid receptors in the nucleus raphe dorsalis blocks apomorphine-induced aggression in rats: serotonin appears not to be involved. *Brain Res.* 1989;488:174-9.

Gironi M, Martinelli-Boneschi F, Sacerdote P, Solaro C, Zaffaroni M, Cavarretta R, Moiola L, Bucello S, Radaelli M, Pilato V, Rodegher M, Corsi M, Franchi S, Martinelli V, Nemni R, Comi G, Martino G. A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(8):1076-83.

Goldman D, Oroszi G, O'Malley S, Anton R. COMBINE genetics study: the pharmacogenetics of alcoholism treatment response: genes and mechanisms. *J Stud Alcohol Suppl*. 2005;(15):56-64; discussion 33.

Goldstein M. Dopaminergic mechanisms in self-inflicting biting behavior. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(3):349-52.

Goldstein M, Anderson LT, Reuben R, Dancis J. Self-mutilation in Lesch-Nyhan disease is caused by dopaminergic denervation. *Lancet*. 1985;1(8424):338-9.

Goldstein M, Kuga S, Kusano N, et al. Dopamine agonist induced self-mutilative biting behavior in monkeys with unilateral ventromedial tegmental lesions of the brainstem: possible pharmacological model for Lesch-Nyhan syndrome. *Brain Res*. 1986; 367:114-9.

Goldstein M, Meller E: The role of central dopamine in movement disorders, in *Receptors and Ligands in Neurological Disorders*. Edited by Sen AK, Lee T. Cambridge: Cambridge University Press. 1988.

Grant LD, Coscina DV, Grossman SP, et al: Muricide after serotonin depleting lesions of midbrain raphe nuclei. *Pharmacol Biochem Behav*. 1973;1:77-80.

Gratz KL. Measurement of deliberate self-harm: preliminary data on the Deliberate Self Harm Inventory. *J Psychopathol Behav Assess*. 2001;23(4):253-63.

Gregg TR, Siegel A. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001;25:91-140.

Gross-Isseroff R, Dillon KA, Israeli M, Biegon A. Regionally selective increases in μ opioid receptor density in the brains of suicide victims. *Brain Res*. 1990; 530(2):312-6.

Guttierrez P, Osman A, Barrios F, Kopper B. Development and initial validation of the self-harm behavior questionnaire. *J Pers Assess* 2001;77(3):475-90.

Gwynn GJ, Domino EF. Genotype-dependent behavioral sensitivity to mu vs. kappa opiate agonists. I. Acute and chronic effects on mouse locomotor activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984; 231:306-11.

Hardin J, He Y, Javitz HS, Wessel J, Krasnow RE, Tildesley E, Hops H, Swan GE, Bergen AW. Nicotine withdrawal sensitivity, linkage to chr6q26, and association of OPRM1 SNPs in the SMOKing in FAMilies (SMOFAM) sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(12):3399-406.

Hastings RP, Noone SJ. Self-Injurious Behavior and Functional Analysis: Ethics and Evidence. *Education and Training in Developmental Disabilities*. 2005; 40(4): 335-42.

Hishimoto A, Cui H, Mouri K, Nushida H, Ueno Y, Maeda K, Shirakawa O. A functional polymorphism of the micro-opioid receptor gene is associated with completed suicides. *J Neural Transm*. 2008; 115(3):531-6.

Hof PR, Knabe R, Bovier P, Bouras C. Neuropathological observations in a case of autism presenting with self-injury behavior. *Acta Neuropathol*. 1991; 82(4):321-6.

Hollander E, eds. *Autism Spectrum Disorders*. New York: Marcel Dekker Inc, 2003.

Hollander E, Fay M, Cohen B, et al. Serotonergic and noradrenergic sensitivity in obsessive-compulsive disorder: behavioral findings. *Am J Psychiatry*. 1988; 145:1015-7.

Ikeda K. Molecular mechanisms of the brain reward system. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2011;31(5-6):263-6.

Iwata BA, Pace GM, Kissel RC, Nau PA, Farber JM. The Self-Injury Trauma (SIT) Scale: a method for quantifying surface tissue damage caused by self-injurious behavior. *J Appl Behav Anal*. 1990; 23:99-110.

Iwata BA, Pace GM, Dorsey MF, Zarcone JR, Voufmer TR, Smith RG, et al. The functions of self-injurious behavior: an experimental-epidemiological analysis. *J Appl Behav Anal*. 1994a; 27:215-40.

Iwata BA, Dorsey MF, Slifer KJ, Bauman KE, Richman GS. Toward a functional analysis of self-injury. *J Appl Behav Anal*. 1994b; 27(2): 197–209.

Iwata BA, De Leon IG. The functional analysis screening tool (FAST). Unpublished manuscript, University of Florida, 1995.

Iwata BA, Dozier CL. Clinical application of functional analysis methodology. *Behav Anal Pract*. 2008;1(1):3-9.

Jaeschke R, Siwek M, Dudek D. Neurobiology of suicidal behavior. *Psychiatria Polska*. 2011;45(4):573-88.

Johnston MV. Brain plasticity in pediatric neurology. *Eur J Pediatr Neurol*. 2003;7:105-13.

Joyce PR, McKenzie JM, Mulder RT, Luty SE, Sullivan PF, Miller AL, Kennedy MA. Genetic, developmental and personality correlates of self-mutilation in depressed patients. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(3):225-9.

Jokinen J, Ouda J, Nordström P. Noradrenergic function and HPA axis dysregulation in suicidal behaviour. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(10):1536-42.

Jorm AF, Prior M, Sanson A, Smart D, Zhang Y, Tan S, Easteal S. Lack of association of a single-nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene with anxiety-related traits: results from a cross-sectional study of adults and a longitudinal study of children. *Am J Med Genet*. 2002;114(6):659-64.

Jung YC, Namkoong K. Pharmacotherapy for alcohol dependence: anticraving medications for relapse prevention. *Yonsei Med J*. 2006;47(2):167-78.

Kandel ER. Nerve cells and behaviour. In: Kandel Er, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000; p.19-35.

Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*. 2001; 294:1030-38.

Kantak KM, Hegstrand LR, Eichelman BR: Facilitation of shock-induced fighting following intraventricular 5,7-hydroxytryptamine and 6-hydroxydopa. *Psychopharmacology*. 1981;74:157-60.

Kapur S, Sharad S, Singh RA, Gupta AK. A118g polymorphism in mu opioid receptor gene (oprm1): association with opiate addiction in subjects of Indian origin. *J Integr Neurosci*. 2007;6(4):511-22.

Kars H, Broekema W, Gelderen IG, Verhoeven WMA, Ree JM. Naltrexone attenuates self-injurious behavior in mentally retarded subjects. *Biol Psychiatry*. 1990; 27(7):741-6.

- Katzung BG (Ed.). *Farmacologia Básica e Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara- Koogan, 1992.
- Kaufmann WE, Moser HW. Dendritic anomalies in disorders associated with mental retardation. *Cereb Cortex*. 2000;10:981-91.
- Kelley K, Byrne D, Przybyla DPJ, et al. Chronic self-destructiveness: conceptualization, measurement, and initial validation of the construct. *Motiv Emot*. 1985;9:135-51.
- Kempermana I, Russb MJ, Clarck WC, Kakuma T, Zaninea E, Harrisona K. Pain assessment in self-injurious patients with borderline personality disorder using signal detection theory. *Psychiatry Res*. 1997; 70(3):175-83.
- Khang SW, Iwata BA. Correspondence between outcomes of brief and extended functional analyses. *J Appl Behav Anal*. 1999; 32: 149-59.
- Kim SG, Kim CM, Choi SW, Jae YM, Lee HG, Son BK, Kim JG, Choi YS, Kim HO, Kim SY, Oslin DW. A micro opioid receptor gene polymorphism (A118G) and naltrexone treatment response in adherent Korean alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;201(4):611-8.
- Klonsky E, Glenn C. Assessing the functions of non-suicidal self-injury: psychometric properties of the Inventory of Statements About Self-injury (ISAS). *J Psychopathol Behav Assess* 2009;31:215-9.
- Kopin IJ. Neurotransmitters and the Lesch-Nyhan syndrome (editorial). *N Engl J Med*. 1981; 305:1148-1149.
- Koslow SH, Cross CK. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in Tourette syndrome and their neuroendocrine implications. *Adv Neurol*. 1982;35:185-97.
- Kranzler HR, Edenberg HJ. Pharmacogenetics of alcohol and alcohol dependence treatment. *Curr Pharm Des*. 2010;16(19):2141-8.
- Kranzler HR, Gelernter J, O'Malley S, Hernandez-Avila CA, Kaufman D. Association of alcohol or other drug dependence with alleles of the mu opioid receptor gene (OPRM1). *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(6):1359-62.
- Lang R, Didden R, Machalicek W, Rispoli M, Sigafos J, Lancioni G, Mulloy A, Register A, Pierce N, Kang S. Behavioral treatment of chronic skin-picking in individuals with developmental disabilities. *Res Dev Disabil*. 2010;31(2):304-15.
- Le Merrer J, Becker JA, Befort K, Kieffer BL. Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiol Rev*. 2009; 89(4):1379-412.
- Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, Cohen DJ. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28:566-73.
- Lescano CM, Hadley WS, Beausoleil NI, et al. A brief screening measure of adolescent risk behavior. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2007;37:325-36.
- Linehan MM, Comtois K, Brown M, Heard HL, Wagner A. Suicide Attempt Self- Injury Interview (SASII): development, reliability and validity of a scale to assess suicide attempts and intentional self-injury. *Psychol Assess* 2006;18(3):303-12.

Lloyd KG, Hornykiewicz O, Davidson L, et al. Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med.* 1981; 305:1106-11.

Lopez-Ibor JJ Jr, Saiz-Ruiz J, Perez de los Cobos JC. Biological correlations of suicide and aggressivity in major depressions (with melancholia): 5-hydroxyindoleacetic acid and cortisol in cerebrospinal fluid, dexamethasone suppression test and therapeutic response to 5-hydroxytryptophan. *Neuropsychobiology.* 1985; 14:67-74.

López-Moreno JA, López-Jiménez A, Gorriti MA, de Fonseca FR. Functional interactions between endogenous cannabinoid and opioid systems: focus on alcohol, genetics and drug-addicted behaviors. *Curr Drug Targets.* 2010 Apr;11(4):406-28.

Lotspeich LJ, Ciaranello RD. The neurobiology and genetics of infantile autism. *Int Rev Neurobiol.* 1993;35:87-129.

Love TM, Stohler CS, Zubieta J-K. PET Measures of Endogenous Opioid Neurotransmission Predict Impulsiveness Traits in Humans. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66(10): 1124-34.

Lutz C, Well A, Novak M. Stereotypic and self-injurious behavior in rhesus macaques: a survey and retrospective analysis of environment and early experience. *Am J Primatol* 2003;60:1-15.

Lutz CK, Meyer JS. Self-injurious behavior: non-human primate models for the human condition. In: Burbacher TM, Grant KS, Sackett GP. *Primate Models of Children's Health and Developmental Disabilities.* Waltham: Academic Press, 2008.

Mague SD, Isiegas C, Huang P, Liu-Chen LY, Lerman C, Blendy JA. Mouse model of OPRM1 (A118G) polymorphism has sex-specific effects on drug-mediated behavior. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(26):10847-52.

Mann K, Hermann D. Individualised treatment in alcohol-dependent patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;260 Suppl 2:S116-20.

Mantione KJ, Goumon Y, Esch T, Stefano GB. Morphine 6beta glucuronide: fortuitous morphine metabolite or preferred peripheral regulatory opiate? *Med Sci Monit.* 2005;11(5):MS43-6.

Matson JL, Lovullo SV. A review of behavioral treatments for self-injurious behaviors of persons with autism spectrum disorders. *Behav Modif.* 2008; 32(1):61-76.

Mayer P, Höllt V. Pharmacogenetics of opioid receptors and addiction. *Pharmacogenet Genomics.* 2006;16(1):1-7.

McGeary JE, Monti PM, Rohsenow DJ, Tidey J, Swift R, Miranda R Jr. Genetic moderators of naltrexone's effects on alcohol cue reactivity. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(8):1288-96.

McNally GP, Akil H. Opioid peptides and their receptors: overview and function in pain modulation. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress: an official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2002.

Méndez M, Morales-Mulia M. Role of mu and delta opioid receptors in alcohol drinking behaviour. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008;1(2):239-52.

Miller GM, Bendor J, Tiefenbacher S, Yang H, Novak MA, Madras BK. A mu-opioid receptor single nucleotide polymorphism in rhesus monkey: association with stress response and aggression. *Mol Psychiatry*. 2004; 9: 99-108.

Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ. Frontlimbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res*. 2007;155(3):231-43.

Miranda R, Ray L, Justus A, Meyerson LA, Knopik VS, McGueary J, Monti PM. Initial evidence of an association between OPRM1 and adolescent alcohol misuse. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(1):112-22.

Mizuno T-I, Yugari Y: Self-mutilation in Lesch-Nyhan syndrome. *Lancet*. 1974; 1:761.

Mizuno T, Yugari Y: Prophylactic effect of L-5HTP on selfmutilation in the Lesch-Nyhan syndrome. *Neuropadiatrie*. 1975; 6:13-23.

Muehlmann AM, Lewis MH. Abnormal repetitive behaviours: shared phenomenology and pathophysiology. *J Intellect Disabil Res*. 2012;56(5):427-40.

Nock M, Holmberg E, Photos V, Michel B. Self-Injurious Thoughts and Behaviors Interview: development, reliability, and validity in an adolescent sample. *Psychol Assess* 2007;19(3):309-17.

Ollendick TH, Hersen M. *Handbook of Child Psychopathology*. 3rd Ed. New York: Plenum Press; 1998.

Organização Mundial da Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças*. 10ª Edição. Vol 1. Edusp; 2004.

Pappadopulos E, Woolston S, Chait A, Perkins M, Connor DF, Jensen PS. Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents: efficacy and effect size. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(1):27-39.

Parikh MS, Kolevzon A, Hollander E. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008; 18(2):157-78.

Paxinos G, Atrens DM. 5,7-dihydroxytryptamine lesions: effects on body weight, irritability and muricide. *Aggress Behav*. 1977; 3:107-18.

Perkins KA, Lerman C, Grottenthaler A, Ciccocioppo MM, Milanak M, Conklin CA, Bergen AW, Benowitz NL. Dopamine and opioid gene variants are associated with increased smoking reward and reinforcement owing to negative mood. *Behav Pharmacol*. 2008;19(5-6):641-9.

Perkins KA, Lerman C, Coddington S, Jetton C, Karelitz JL, Wilson A, Jennings JR, Ferrell R, Bergen AW, Benowitz NL. Gene and gene by sex associations with initial sensitivity to nicotine in nonsmokers. *Behav Pharmacol*. 2008;19(5-6):630-40.

Pietrini P, Guazzelli M, Basso G, Jaffe K, Grafman J. Neural correlates of imaginal aggressive behavior assessed by positron emission tomography in healthy subjects. *Am J Psychiatry*. 2000;157(11):1772-81.

Prado-Lima PAS. Tratamento farmacológico da impulsividade e do comportamento agressivo. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(Supl II):S58-65.

Pratt WM, Davidson D. Role of the HPA axis and the A118G polymorphism of the mu-opioid receptor in stress-induced drinking behavior. *Alcohol Alcohol*. 2009;44(4):358-65.

Prossin Ar, Love TM, Koeppe AR, Zubieta J-K, Silk RK. Dysregulation of Regional Endogenous Opioid Function in Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167:925-33.

Radstaake M, Didden R, Bolio M, Lang R, Lancioni GE, Curfs LMG. Functional Assessment and Behavioral Treatment of Skin Picking in a Teenage Girl With Prader-Willi Syndrome. *Clinical Case Studies*. 2011; 10 (1): 67-78.

Raine A, Yang Y. Neural foundations to moral reasoning and antisocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2006;1(3):203-13.

Ray LA. Stress-induced and cue-induced craving for alcohol in heavy drinkers: Preliminary evidence of genetic moderation by the OPRM1 and CRH-BP genes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(1):166-74.

Ray LA, Hutchison KE. A polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) and sensitivity to the effects of alcohol in humans. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(12):1789-95.

Ray LA, Hutchison KE. Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(9):1069-77.

Ray LA, Hutchison KE, Ashenhurst JR, Morrow AL. Naltrexone selectively elevates GABAergic neuroactive steroid levels in heavy drinkers with the Asp40 allele of the OPRM1 gene: a pilot investigation. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(8):1479-87.

Ray R, Jepson C, Patterson F, Strasser A, Rukstalis M, Perkins K, Lynch KG, O'Malley S, Berrettini WH, Lerman C. Association of OPRM1 A118G variant with the relative reinforcing value of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;188(3):355-63.

Ray R, Jepson C, Wileyto P, Patterson F, Strasser AA, Rukstalis M, Perkins K, Blendy J, Lerman C. CREB1 haplotypes and the relative reinforcing value of nicotine. *Mol Psychiatry*. 2007;12(7):615-7.

Ray R, Ruparel K, Newberg A, Wileyto EP, Loughhead JW, Divgi C, Blendy JA, Logan J, Zubieta JK, Lerman C. Human Mu Opioid Receptor (OPRM1 A118G) polymorphism is associated with brain mu-opioid receptor binding potential in smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(22):9268-73.

Richman DM, Quigg A. Emerging Self-Injury in Young Children with Disabilities. *Proceedings of the 37th Annual Gatlinburg Conference*. 2004.

Ritney CD. Learning difficulties: what the neurologist needs to know. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74 Suppl I:30-6.

Rommelspacher H, Smolka M, Schmidt LG, Samochowiec J, Hoehe MR. Genetic analysis of the mu-opioid receptor in alcohol-dependent individuals. *Alcohol*. 2001;24(2):129-35.

Rossotto E. Bulimia nervosa with and without substance use disorders: a comparative study. *Diss Abstr Int*. 1997;58:4469B.

Salvador-Carulla L, Reed GM, Vaez-Azizi LM, Cooper SA, Martinez-Leal R, Bertelli M, Adnams C, Cooray S, Deb S, Akoury-Dirani L, Girimaji SC, Katz G, Kwok H, Luckasson R, Simeonsson R, Walsh C, Munir K, Saxena S. Intellectual developmental disorders: towards a new name, definition and framework for "mental retardation/intellectual disability" in ICD-11. *World Psychiatry*. 2011;10(3):175-80.

- Sandman CA, Barron JL, Chicz-DeMet A, DeMet EM. Plasma B-endorphin levels in patients with self-injurious behavior and stereotypy. *Am J Ment Retard.* 1990;95(1):84-92.
- Sandman CA, Barron JL, Colman H. An orally administered opiate blocker, naltrexone, attenuates self-injurious behavior. *Am J Ment Retard.* 1990;95(1):93-102.
- Sandman CA, Hetrick W, Taylor DV, Chicz-DeMet A. Dissociation of POMC Peptides After Self-injury Predicts Responses to Centrally Acting Opiate Blockers. *Am J Ment Retard.* 1997; 102 (2): 182-99.
- Sandman CA, Hetrick W, Taylor DV, Marion SD, Touchette P, Barron JL, Martinezzi V, Steinberg RM, Crinella FM. Long-term effects of naltrexone on self-injurious behavior. *Am J Ment Retard.* 2000;105(2):103-17
- Sandman CA, Touchette PE, Marion SD, Chicz-DeMet A. The Role of Proopiomelanocortin (POMC) in sequentially dependent self-injurious behavior. *Dev Psychobiol.* 2008; 50: 680-9.
- Sandyk R, Bamford CR. Deregulation of hypothalamic dopamine and opioid activity and the pathophysiology of self-mutilatory behavior in Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 1987;7(5):367.
- Sansone RA, McLean JS, Wiederman MW. Correlations between three self-report measures for borderline personality symptomatology and healthcare utilization. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2008;12:312-5.
- Sansone RA, Sansone LA. Measuring Self-Harm Behavior With The Self-Harm Inventory. *Psychiatry (Edgmont).* 2010; 7(4):16-20.
- Sansone RA, Wiederman MW, Sansone LA. The Self-Harm Inventory (SHI): development of a scale for identifying selfdestructive behaviors and borderline personality disorder. *J Clin Psychol.* 1998;54:973-83.
- Santa Mina E, Gallop R, Links P, Heslegrave R, Pringle D, Wekerle C, et al. The Self-Injury Questionnaire: evaluation of the psychometric properties in a clinical population. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2006;13:221-7.
- Sasaki RK. Terminologia sobre deficiência na era da inclusão. *Revista Nacional de Reabilitação.* 2002;24:6-9.
- Schinka JA, Town T, Abdullah L, Crawford FC, Ordorica PI, Francis E, Hughes P, Graves AB, Mortimer JA, Mullan M.A functional polymorphism within the mu-opioid receptor gene and risk for abuse of alcohol and other substances. *Mol Psychiatry.* 2002;7(2):224-8.
- Schmauss C, Herz A. Intrathecally administered dynorphin-(1-17) modulates morphine-induced antinociception differently in morphine-naive and morphine-tolerant rats. *Eur J Pharmacol.* 1987 Mar 31;135(3):429-31.
- Schroeder SR, Rojahn J, Reese RM. Brief report: reliability and validity of instruments for assessing psychotropic medication effects on self-injurious behavior in mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 1997;27:89-103.
- Schwandt ML, Lindell SG, Higley JD, Suomi SJ, Heilig M, Barr CS. OPRM1 gene variation influences hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in response to a variety of stressors in rhesus macaques. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(9):1303-11.

Sequeira A, Mamdani F, Ernst C, Vawter MP, Bunney WE, Lebel V, Rehal S, Klempan T, Gratton A, Benkelfat C, Rouleau GA, Mechawar N, Turecki G. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PLoS One*. 2009;4(8).

Shabani DB, Wilder Da, Flood WA. Reducing stereotypic behavior through discrimination training, differential reinforcement of other behavior, and self-monitoring. *Behavioral Interventions*. 2001; 16 (4): 279-86.

Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S. A Children's Global Assessment Scale (CGAS) (for children 4 to 16 years of age). *Psychopharmacol Bull* 1985; 21(4):747-8.

Sher L. The role of brain-derived neurotrophic factor in the pathophysiology of adolescent suicidal behavior. *Int J Adolesc Med Health*. 2011;23(3):181-5.

Sher L, Stanley BH. The role of endogenous opioids in the pathophysiology of self-injurious and suicidal behavior. *Arch Suicide Res*. 2008;12(4):299-308.

Shi J, Hui L, Xu Y, Wang F, Huang W, Hu G. Sequence variations in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) associated with human addiction to heroin. *Hum Mutat*. 2002;19(4):459-60.

Siegel A, Bhatt S, Bhatt R, Zalcman SS. The neurobiological bases for development of pharmacological treatments for aggressive disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2007;5(2):135-47

Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry*. 2008;165(4):429-42.

Simpson E, Zlotnick C, Begin A, et al. *Self-Injury Survey*. Providence, RI. 1994.

Sokol MS, Campbell M, Goldstein M, et al: Attention deficit disorder with hyperactivity and the dopamine hypothesis: case presentations with theoretical background. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987; 26:428-33.

Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. *Structured Clinical Interview for DSM-III-R—Patient Edition (SCID-P, Version 1.0)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1990.

Stanley B, Sher L, Wilson S, Ekman R, Huang Y, Mann JJ. Non-suicidal self-injurious behavior, endogenous opioids and monoamine neurotransmitters. *J Affect Disord*. 2010;124(1-2):134-40.

Stein DJ, van Honk J, Ipser J, Solms M, Panksepp J. Opioids: from physical pain to the pain of social isolation. *CNS Spectr*. 2007; 12(9):669-70, 672-4.

Stokes JV, Luiselli Jk. Applied behavior analysis assessment and intervention for health threatening self-injury (rectal picking) in an adult with Prader-Willi Syndrome. *Clinical Case Studies*.2011; 10: 67-78.

Strong JA, Dalvi A, Revilla FJ, Sahay A, Samaha FJ, Welge JA, Gong J, Gartner M, Yue X, Yu L. Genotype and smoking history affect risk of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(5):654-9.

Symons FJ, Harper VN, McGrath PJ, Breau LM, Bodfish JW. Evidence of increased non-verbal behavioral signs of pain in adults with neurodevelopmental disorders and chronic self-injury. *Res Dev Disabil*. 2009;30:521-8.

Tidey JW, Monti PM, Rohsenow DJ, Gwaltney CJ, Miranda R Jr, McGeary JE, MacKillop J, Swift RM, Abrams DB, Shiffman S, Paty JA. Moderators of naltrexone's effects on drinking, urge, and alcohol effects in non-treatment-seeking heavy drinkers in the natural environment. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Jan;32(1):58-66.

Tomkins DM, Otton SV, Joharchi N, Li NY, Balster RF, Tyndale RF, Sellers EM. Effect of cytochrome P450 2D1 inhibition on hydrocodone metabolism and its behavioral consequences in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Mar;280(3):1374-82.

Troisi A, Frazzetto G, Carola V, Di Lorenzo G, Coviello M, D'Amato FR, Moles A, Siracusano A, Gross C. Social hedonic capacity is associated with the A118G polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) in adult healthy volunteers and psychiatric patients. *Soc Neurosci.* 2011;6(1):88-97.

Tsiouris JA, Kim SY, Brown WT, Cohen IL. Association of aggressive behaviours with psychiatric disorders, age, sex and degree of intellectual disability: a large-scale survey. *J Intellect Disabil Res.* 2011;55(7):636-49.

Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, Nijhof GJ, van England H. Failure of naltrexone hydrochloride to reduce self-injurious and autistic behavior in mentally retarded adults. Double-blind placebo-controlled studies. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(9):766-73.

Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, Weijnen FG, et al. Placebo-controlled acute dosage naltrexone study in young autistic children. *Psychiatry Res.* 1995;58(3):203-15.

Vallender EJ, Rüedi-Bettschen D, Miller GM, Platt DM. A pharmacogenetic model of naltrexone-induced attenuation of alcohol consumption in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend.* 2010;109(1-3):252-6.

Van den Wildenberg E, Wiers RW, Dessers J, Janssen RG, Lambrichs EH, Smeets HJ, van Breukelen GJ. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) influences cue-induced craving for alcohol in male heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(1):1-10.

Vanderlinden J, Vandereycken W. Trauma, Dissociation, and Impulse Dyscontrol in Eating Disorders. Philadelphia: Brunner/Mazel; 1997:193-8.

Vasconcelos MM. Retardo Mental. *Jornal de Pediatria.* 2004; 80(2 Supl):S71-S82.

Vollmer TR. The concept of automatic reinforcement: implications for behavioral research in developmental disabilities. *Res Dev Disabil.* 1994;15(3):187-207.

Wang Z, Ray R, Faith M, Tang K, Wileyto EP, Detre JA, Lerman C. Nicotine abstinence-induced cerebral blood flow changes by genotype. *Neurosci Lett.* 2008;438(3):275-80.

Wang SC, Tsou HH, Chen CH, Chen YT, Ho IK, Hsiao CF, Chou SY, Lin YF, Fang KC, Huang CL, Su LW, Fang YC, Liu ML, Wu HY, Lin KM, Liu SC, Kuo HW, Chiang IC, Chen AC, Tian JN, Liu YL. Genetic polymorphisms in the opioid receptor mu1 gene are associated with changes in libido and insomnia in methadone maintenance patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(10):695-703.

Watkins LR, Cobelli DA, Faris P, Aceto MD, Mayer DJ. Opiate vs non-opiate footshock-induced analgesia (FSIA): The body region shocked is a critical factor. *Brain Research.* 1982; 242(2): 299-308.

Way BM, Taylor SE, Eisenberger NI. Variation in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with dispositional and neural sensitivity to social rejection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(35):15079-84.

- Wiers RW, Rinck M, Dictus M, van den Wildenberg E. Relatively strong automatic appetitive action-tendencies in male carriers of the OPRM1 G-allele. *Genes Brain Behav.* 2009;8(1):101-6.
- Winchel RM, Stanley M. Self-Injurious Behavior: A Review of the Behavior and Biology of Self-Mutilation. *Am J Psychiatry.* 1991;148(3):306-17.
- Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D. The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry.* 1986; 143:35-9.
- Zalsman G, Molcho A, Huang Y, Dwork A, Li S, Mann JJ. Postmortem mu-opioid receptor binding in suicide victims and controls. *J Neural Transm.* 2005;112:949-54.
- Zhang L, Kendler KS, Chen X. The mu-opioid receptor gene and smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Brain Funct.* 2006;2:28.
- Zoghbi HY. Postnatal neurodevelopmental disorders: meeting at synapse? *Science.* 2003; 302(5646): 826-30.
- Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ. Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry.* 1999; 156:842-8.

ANEXO A – Roteiro de Entrevista Semi – Estruturado (Incluindo FAST, GSIBS e IBR- MOAS)

ROTEIRO DE AVALIAÇÃO

Nome do paciente:..... Nº do prontuário:.....
Sexo:..... Estado Civil:.....
Data de Nascimento:..... Idade:.....
Escolaridade:..... Profissão:.....
Raça:..... Religião:.....
Naturalidade:.....
Procedência:.....
Telefone:..... Data da Avaliação:.....
Nome do Responsável:.....
Parentesco:.....
Há quanto tempo acompanhante conhece o paciente:.....
Acompanhante tem contato diário com paciente: Sim () Quantas horas por dia:.....
Não () Semanal Mensal Semestral Anual
Examinador:

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

- 1) Familiares o acham agressivo com os outros? () Sim () Não
- 2) Familiares o acham agressivo com si mesmo? () Sim () Não
- 3) Há quanto tempo é agressivo?
- 4) Descrição do relato da agressividade como é vista pelo acompanhante:

5) Em quais ocasiões a agressividade ocorre?

6) Diagnósticos prévios? Quais?

7) Tempo de diagnóstico:

8) Pais consangüíneos? Sim () Não ()

9) Uso de medicações:

Atuais:

Desde:

Passadas:

10) Comorbidades Clínicas:

11) Histórico de convulsões

Não: ()

Sim: () 1ª crise aos ____ anos

Última crise há _____

Tipo de crise:

Frequência de crises:

Obs:

12) Acompanhamentos Clínicos:

Psicologia(Tempo:_____)

Fonoaudiologia(Tempo_____)

Fisioterapia (Tempo_____)

Terapia Ocupacional (Tempo_____)

Psicopedagogia(Tempo:_____)

Musicoterapia(Tempo:_____)

Outras: (Tempo:_____)

Especialidades Médicas (Quais? Tempo de acompanhamento)

Escola

() Atendimento Educacional Especializado () Comum () Pública () Privada

Nome:.....

Outras atividades (Quais? Tempo de acompanhamento)

13) Histórico Familiar:

Transtornos Psiquiátricos:

Epilepsia:

Síndromes Genéticas:

Doenças Clínicas:

14) Exames Laboratoriais:

15) Exames de Imagem:

INSTRUMENTO DE TRIAGEM DE ANÁLISE FUNCIONAL (FUNCTIONAL ANALYSIS SCREENING TOOL)

Para o entrevistador: O FAST identifica os fatores ambientais e físicos que podem influenciar problemas de comportamento. Deve ser usado apenas para fins de triagem, como parte de uma análise funcional do comportamento mais abrangente. Administre o FAST para vários indivíduos que interagem com o cliente com frequência. Em seguida, use os resultados como um guia para a realização de uma série de observações diretas em diferentes situações para verificar as funções comportamentais e identificar outros fatores que podem influenciar o comportamento problema.

Para o informante: Complete as seções abaixo. Em seguida, leia atentamente cada questão e responda-a circulando "Sim" ou "Não". Se você estiver incerto(a) sobre uma resposta, circule "N/A".

Relacionamento informante-cliente

1. Indique o seu relacionamento com o cliente: Pai Instrutor Terapeuta Monitor Equipe de abrigo ou casa-lar Outros
2. Há quanto tempo você conhece o cliente? _____ meses _____ anos
3. Você interage com o cliente diariamente? _____ Sim Não
4. Em que situações você costuma interagir com o cliente?
 Alimentação Formação acadêmica Atividades de lazer
 Trabalho ou formação profissional Cuidados pessoais
 Outras _____

Informações sobre o comportamento

1. Problema do Comportamento (ver e descrever)
 Agressividade: _____
 Auto-Agressividade: _____
 Estereótipias: _____
 Destruição de pertences: _____
 Comportamento disruptivo: _____

2. Frequência:

Horas Dias Semanal Menos

3. Gravidade:

Leve: comportamento disruptivo, mas com pouco risco aos pertences ou saúde

Moderado: Estraga os pertences ou lesões mínimas

Grave: Ameaça significativa a saúde ou segurança

4. Situações em que o problema de comportamento é **mais provável** de ocorrer:

Dias/ Horas: _____

Locais/Atividades: _____

Pessoas presentes: _____

5. Situações em que o problema de comportamento é **menos provável** de ocorrer:

Dias / Horas: _____

Locais / Atividades: _____

Pessoas presentes: _____

6. O que está comumente acontecendo com o cliente logo **antes** do problema do comportamento ocorrer? _____

7. O que usualmente acontece com o cliente logo **após** o problema de comportamento ocorrer? _____

8. Como você lida com o comportamento quando ele ocorre?

9. Comentários: _____

1. O cliente usualmente engaja no problema de comportamento quando ele/ela está sendo ignorado ou quando os cuidadores estão dando atenção a outra pessoa?

Sim Não N/A

2. O cliente usualmente engaja no problema de comportamento quando solicitações por atividades preferidas (jogos, lanches) são negadas ou quando esses itens são retirados?

Sim Não N/A

3. Quando o problema de comportamento ocorre, você ou outro cuidador geralmente tenta aclamar o cliente ou tenta engajar o cliente em atividades preferidas?

Sim Não N/A

4. O cliente geralmente fica bem comportado quando ele/ela recebe muita atenção ou quando os itens ou as atividades preferidas estão livremente disponíveis?

Sim Não N/A

5. O cliente fica resistente quando solicitado para fazer uma tarefa ou para participar em atividades de grupo?

Sim Não N/A

6. O cliente geralmente engaja no problema de comportamento quando solicitado para fazer uma tarefa ou para participar em atividade de grupo?

Sim Não N/A

7. Quando o problema de comportamento ocorre, é geralmente dada uma pausa nas tarefas para o cliente?

Sim Não N/A

8. O cliente geralmente fica bem comportado quando ele/ela não é solicitado para fazer nada?

Sim Não N/A

9. O problema de comportamento parece ser um ritual ou hábito, ocorrendo repetidamente da mesma forma?

Sim Não N/A

10. O cliente usualmente engaja no problema de comportamento mesmo quando ninguém está perto ou olhando?

Sim Não N/A

11. O cliente prefere engajar no problema de comportamento do que em outros tipos de atividades de lazer?

Sim Não N/A

12. O problema de comportamento parece fornecer alguma forma de estimulação sensorial?

Sim Não N/A

13. O cliente geralmente engaja no problema de comportamento com mais frequência quando ele/ela está doente?

Sim Não N/A

14. O problema de comportamento é cíclico, ocorrendo em alta frequência por vários dias e depois parando?

Sim Não N/A

15. O cliente tem problemas recorrentes de dores como infecções de ouvido ou alergias? Se sim, por favor, liste: _____

Sim Não N/A

16. Se o cliente estiver tendo problemas físicos, e eles forem tratados, o problema de comportamento geralmente vai embora?

Sim Não N/A

Escala Global de Comportamento Autoagressivo (GSIBS)

Instruções ao avaliador: Utilizando todas as fontes disponíveis de informação, por favor, circule o número que corresponda à resposta mais apropriada para a última semana.

Número de episódios de autoagressividade

Nenhum	0
Um episódio	1
Dois episódios	2
Três episódios	3
Quatro episódios	4
Cinco ou mais episódios	5

Frequência de episódios de autoagressividade

Nenhum	Não há evidências de comportamento autoagressivo.	0
Raramente	Comportamentos autoagressivos ocorrem raramente. Ataques de comportamentos autoagressivos são breves e incomuns.	1
Ocasionalmente	Ocorrem momentos de duração variável sem qualquer comportamento autoagressivo. Ataques breves de comportamentos autoagressivos ocorrem ocasionalmente.	2
Freqüentemente	Ataques isolados de comportamento autoagressivo ocorrem regularmente	3
Quase Sempre	Períodos de comportamento autoagressivo sustentado ocorrem regularmente. Ataques de dois ou mais comportamentos autoagressivos são comuns.	4
Sempre	Comportamentos autoagressivos estão presentes constantemente. Não se observa intervalos livres de comportamento autoagressivo enquanto acordado.	5

Intensidade

Ausente	Não há comportamentos autoagressivos.	0
Mínimo	Comportamentos autoagressivos são menos enérgicos do que atos voluntários comparáveis. Eles podem ser mascarados por atos voluntários e podem não ser percebidos a menos que o paciente seja observado de forma mais próxima. Não há lesões no corpo.	1
Leve	Comportamentos autoagressivos não são mais enérgicos do que atos voluntários comparáveis. Apesar de não ocorrer lesões corporais agudas, elas podem ocorrer se comportamentos autoagressivos específicos persistirem por mais de dois dias.	2
Moderado	Comportamentos autoagressivos são mais enérgicos do que atos voluntários comparáveis. Eles chamam atenção ao indivíduo pela intensidade da força. Pode haver lesões	3

	corporais mínimas, como contusões.	
Grave	Comportamentos autoagressivos são mais enérgicos do que atos voluntários comparáveis. Chamam atenção ao indivíduo pelo seu caráter enérgico e exagerado. Danos maiores ao corpo requerendo intervenção médica ou cirúrgica podem ocorrer, como lacerações e hemorragias.	4
Extremo	Comportamentos autoagressivos são extremamente enérgicos e exagerados na expressão. Elas chamam atenção imediata ao indivíduo. Podem ocorrer lesões corporais graves que ameacem a vida, como fraturas, rupturas de órgãos internos, perda de dentes e prejuízos visuais e auditivos.	5

Complexidade

Nenhum	Se presente, comportamentos autoagressivos específicos têm caráter claramente “simples” (repentina, breves, sem propósito).	0
Limítrofe	Alguns comportamentos autoagressivos não têm caráter claramente simples.	1
Leve	Alguns comportamentos autoagressivos são claramente complexos (propositais na aparência) e mimetizam comportamentos automáticos breves que podem ser prontamente camuflados.	2
Moderado	Alguns comportamentos autoagressivos são mais complexos (mais propositais e sustentados na aparência) e podem ocorrer em ataques orquestrados que são difíceis de serem camuflados, mas aparentam comportamento ou linguagem normais.	3
Marcante	Alguns comportamentos autoagressivos têm caráter altamente complexo e tendem a ocorrer em ataques orquestrados sustentados que são difíceis de camuflar e não são facilmente interpretados como comportamentos normais devido à duração, ao caráter não usual, inapropriado ou bizarro, e à gravidade das lesões corporais.	4
Grave	Alguns comportamentos autoagressivos envolvem ataques duradouros de comportamento orquestrado que são impossíveis de camuflar ou interpretar como normais devido à duração, ao caráter extremamente não usual, inapropriado ou bizarro, e à gravidade das lesões corporais.	5

Interferência

Nenhuma	Não há presença de comportamentos autoagressivos.	0
Mínimo	Comportamentos autoagressivos específicos não interrompem o fluxo do comportamento e da fala.	1
Leve	Comportamentos autoagressivos específicos ocasionalmente interrompem o fluxo do comportamento e da fala.	2

Moderado	Comportamentos autoagressivos específicos freqüentemente interrompem o fluxo do comportamento e da fala.	3
Marcante	Comportamentos autoagressivos específicos freqüentemente interrompem o fluxo do comportamento e da fala e ocasionalmente prejudicam as ações e a comunicação pretendidas.	4
Grave	Comportamentos autoagressivos específicos constantemente prejudicam as ações e comunicação pretendidas, voluntárias.	5

Prejuízos

Nenhum	Não há prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou educacional.	0
Mínimo	Comportamentos autoagressivos estão associados a dificuldades sutis em auto-estima, vida familiar, aceitação social, funcionamento escolar e profissional, atividades da vida diária, tarefas diárias e treinamento vocacional (ansiedades ou preocupações infreqüentes com relação aos comportamentos autoagressivos no futuro; tensões em família periódicas ou levemente aumentadas devido aos comportamentos autoagressivos; amigos ou conhecidos podem ocasionalmente notar ou comentar sobre o comportamento de um modo perturbador).	1
Leve	Comportamentos autoagressivos estão associados a dificuldades mínimas em auto-estima, vida familiar, aceitação social, funcionamento escolar e profissional, atividades de vida diária, tarefas diárias e planejamento vocacional.	2
Moderado	Comportamentos autoagressivos estão associados a dificuldades definitivas em auto-estima, vida familiar, aceitação social, funcionamento escolar e profissional, atividades de vida diária, tarefas diárias e treinamento vocacional (episódios de disforia; angústia e revolta periódicas na família; tensões freqüentes entre cuidadores; freqüentemente alvo de gozações de colegas ou evitação social episódica; interferência periódica na escola ou no desempenho ocupacional devido aos comportamentos autoagressivos; interferência periódica nas atividades de vida diária ou nas tarefas diárias devido aos comportamentos autoagressivos).	3
Grave	Comportamentos autoagressivos estão associados a grandes dificuldades em auto-estima, vida familiar, aceitação social, funcionamento escolar e profissional, atividades de vida diária, tarefas diárias e treinamento vocacional.	4
Extremo	Comportamentos autoagressivos estão associados a dificuldades extremas em auto-estima, vida familiar, aceitação social, funcionamento escolar e profissional, atividades de vida	5

diária, tarefas diárias e treinamento vocacional (depressão grave com ideação e tentativas suicidas; rupturas na família incluindo separação, divórcio, institucionalização em residências profissionais ou casa-lares; interferência na rotina de funcionamento dos cuidadores; rupturas de laços sociais e interação com os pares, incluindo vida gravemente restrita devido a estigma social e evitação social; retirada de escolas ou de atividades vocacionais; interferências extremas com as atividades de vida diária ou tarefas diárias).

Score da Escala de Comportamento Autoagressivo Global (GSIBS)
(Somatório das notas obtidas em cada item): _____

ESCALA DE AGRESSIVIDADE MANIFESTA MODIFICADA DO INSTITUTO DE PESQUISAS BÁSICAS (IBR-MOAS)

Nunca = nunca acontece

Raramente = varia numa média de uma vez por ano a uma vez por mês

Às vezes = varia numa média de várias vezes por mês a várias vezes por semana

Freqüentemente = varia numa média de diário a várias vezes ao dia

C = Costumava acontecer, mas não aconteceu no ano passado

Agressão verbal direcionada a terceiros	Nunca	Rara-mente	Às vezes	Frequen-temente	C
1. Faz barulhos, grita com raiva, berra com os outros	0	1	2	3	C
2. Grita insultos pessoais leves (p. ex., "Você é burro!")	0	1	2	3	C
3. Pragueja violentamente, usa linguagem chula com raiva, faz ameaças moderadas aos outros.	0	1	2	3	C
4. Faz ameaças claras de violência direcionada a terceiros ("Eu vou te matar") ou pede ajuda para se controlar.	0	1	2	3	C
Agressão verbal direcionada a si mesmo	Nunca	Rara-mente	Às vezes	Frequen-temente	C
5. Mostra frustração e raiva com si mesmo fazendo barulhos altos, gritando, lamentando ou choramingando	0	1	2	3	C
6. Faz insultos pessoais leves direcionados a si mesmo (p. ex., "Eu sou burro!" "Eu não sou bom!")	0	1	2	3	C
7. Pragueja furiosamente contra si mesmo, fala mais negativamente sobre si mesmo ("Eu sou muito ruim" "Eu sou mal").	0	1	2	3	C
8. Faz ameaças claras de violência contra si mesmo ("Eu quero morrer" "Eu não quero viver" "Eu quero me matar")	0	1	2	3	C
Agressão física contra outras pessoas	Nunca	Rara-mente	Às vezes	Frequen-temente	C
9. Faz gestos ameaçadores, golpeia as pessoas, agarra em roupas	0	1	2	3	C
10. Bate, chuta, empurra, puxa o cabelo dos outros (sem lesões neles)	0	1	2	3	C
11. Ataca os outros causando lesões físicas leves a moderadas (contusões, entorses, equimoses)	0	1	2	3	C
12. Ataca os outros, causando lesões físicas graves (ossos fraturados, lacerações profundas, lesões internas)	0	1	2	3	C
Agressão física contra objetos	Nunca	Rara-mente	Às vezes	Frequen-temente	C
13. Bate porta, espalha as roupas, faz	0	1	2	3	C

bagunça com raiva					
14. Atira objetos para baixo, chuta móveis sem quebrá-los, tenta rasgar a roupa, marca a parede com raiva	0	1	2	3	C
15. Quebra objetos com raiva, arrebenta janelas com raiva, rasga roupas com raiva	0	1	2	3	C
16. Ateia fogo, joga objetos perigosamente com raiva	0	1	2	3	C
Agressão física contra si mesmo	Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	C
17. Belisca ou arranha a pele, bate em si mesmo, puxa o cabelo (com nenhuma ou apenas pequena lesão)	0	1	2	3	C
18. Bate a cabeça, bate o punho em objetos, se joga no assoalho ou em objetos (se machuca, mas sem lesão grave)	0	1	2	3	C
19. Pequenos cortes ou contusões, queimaduras leves, como resultado de autoagressão	0	1	2	3	C
20. Mutila-se, faz cortes profundos, mordidas que sangram, lesões internas, fraturas, perda de consciência, perda de dentes	0	1	2	3	C

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Para pais)

Polimorfismo de receptor *mu*-opióide e auto-agressividade em crianças com transtorno do desenvolvimento intelectual

Seu/sua filho/a está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “Polimorfismo de receptor *mu*-opióide e auto-agressividade em crianças com transtorno do desenvolvimento intelectual”. Antes de aceitar participar desta pesquisa clínica, é importante que você leia e compreenda a explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, os procedimentos, os benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de você aceitar o convite para participar.

O objetivo deste estudo é verificar se há correlação entre o polimorfismo do receptor *mu* do sistema opióide e auto agressividade em pacientes com transtorno do desenvolvimento intelectual. **Pesquisas recentes dão indícios que uma variação genética ocorre em receptores de uma substância (opióide) no cérebro e que essa alteração poderia estar associada a um estado de maior auto-agressividade. A criança poderia ter uma satisfação em se agredir e ter maior anestesia (diminuindo sua capacidade de sentir dor).**

Este estudo consiste de uma entrevista com você e seu/sua filho/a com preenchimento de escalas para avaliação da auto agressividade de seu/sua filho/a. **A entrevista deverá ocorrer no Ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas e o deslocamento para este local será necessário para os pacientes advindos da APAE de Belo Horizonte. As crianças que já são atendidas naquele serviço serão avaliadas nas datas de seus retornos às consultas.**

Posteriormente, caso preencham os critérios de inclusão (**tenha pontuação nas escalas IBR-MAOS e GSIBS, disponíveis no roteiro de entrevista, que demonstre a auto agressividade**) e não preencham os critérios de exclusão (**acompanhantes que tenham retardo mental, demência ou qualquer outra condição que os impeçam de responder adequadamente os questionários utilizados na pesquisa- quando o próprio paciente não puder fazê-lo. Pacientes cujos pais não aceitem que seja coletada amostra sangüínea de seus filhos ou que não tenham condições de levá-los ao local de coleta, e pacientes que fiquem agitados ou agressivos em excesso durante a coleta da amostra de sangue**), serão encaminhados para coleta de amostra sangüínea.

O trabalho estuda **crianças de até 12 anos e adolescentes de 12 a 18 anos** com transtorno do desenvolvimento intelectual e que apresentem auto agressividade, **independente de gênero, etnia, religião ou camada social, em atendimento no Ambulatório de Transtornos do Espectro Autista do Hospital das Clínicas da UFMG e na APAE- Belo Horizonte.** Os pacientes de sete anos ou mais que souberem ler e compreender o texto também devem assinar este termo.

Já na entrevista com o pesquisador serão aplicadas as escalas para avaliação da auto agressividade. As escalas são preenchidas respondendo aos seus itens pré definidos. Podem ser facilmente respondidas pelo acompanhante, pelo próprio paciente (quando este tiver condições de fazê-lo) ou pela observação clínica da criança. Serão utilizadas como instrumentos de avaliação as escalas IBR- MOAS e GSIBS, que estarão acessíveis ao paciente e aos responsáveis no roteiro de entrevista do projeto.

A entrevista com o pesquisador e preenchimento das escalas de avaliação de agressividade deverá ter duração média de **15 a 30 (trinta) minutos**. A coleta da amostra sanguínea será feita **no próprio consultório onde será feita a entrevista, desde que a criança ou adolescente preencha os critérios de inclusão da pesquisa e não preencha os de exclusão, por profissional treinado e durará apenas o tempo de obtenção da amostra.**

Neste processo não há riscos de constrangimento algum visto que todas as escalas são de fácil preenchimento e serão ministradas em uma consulta ambulatorial de rotina, apenas com o pesquisador, a criança e o acompanhante. A coleta sanguínea será rápida, havendo riscos de se prolongar ou dificultar se o paciente ficar agitado ou agressivo em excesso durante o processo. Caso isto ocorra ele pode ser excluído do projeto para não lhe causar danos físicos maiores ou constrangimentos.

As informações obtidas nesta pesquisa contribuirão para estudos futuros e ampliarão o conhecimento acerca do tema que é pouco explorado. Os resultados podem trazer avanços significativos na compreensão da gênese dos quadros de auto agressividade, favorecendo melhor condução médico- terapêutica, desenvolvimento, inclusão social, escolar e familiar destes pacientes. Caso você queira, os resultados poderão ser passados para os profissionais de saúde que atendem seu/sua filho/a e ter alguma utilidade clínica para esses profissionais.

O único procedimento invasivo será uma coleta de 5ml de sangue total que será realizada com tubos estéreis com vácuo, com seringa e agulhas descartáveis. A coleta será realizada segundo as normas de assepsia **(o que garante uma baixa incidência e risco de infecções)**. Este procedimento será executado com a máxima segurança possível e por pessoa experiente. Os riscos são aqueles inerentes a uma coleta de sangue de rotina **(os mais comuns sendo hematomas - manchas roxas na pele, ter que se aplicar mais de uma vez a agulha caso não se consiga extrair o sangue na primeira vez)**. **Caso o paciente fique agressivo ou agitado em excesso durante a coleta ele poderá ser excluído da pesquisa para evitar maiores danos físicos e constrangimentos.**

Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. É importante informar que qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer os registros médicos de seu/sua filho/a para o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG.

A participação neste estudo de seu/sua filho/a é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não os prejudicará de nenhuma forma. Você poderá interromper sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento. Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação no estudo.

Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico, contate o Dr. Arthur Melo e Kummer pelo telefone 3409-9785, o Dr. Humberto Ferreira Ianni pelo telefone 3393-1988 ou a Comissão de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, Cep: 31270-901, pelo telefone 3409-4592.

Consentimento: Declaro que li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim e meu/minha filho/a, indicando o nosso consentimento para ele/ela participar do estudo, até que nós decidamos o contrário.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Assinatura do responsável pelo participante _____

Assinatura do pesquisador _____

Assinatura do Paciente _____

ANEXO C – Lista de Verificação de Comportamento Aberrante

LISTA DE VERIFICAÇÃO DE COMPORTAMENTO ABERRANTE — COMUNIDADE

(Aberrant Behavior Checklist – Community)

Nome do cliente:..... Nome do avaliador:.....

Sexo do cliente (circule):

Masculino / Feminino

Data de nascimento: ____/____/____
Dia Mês Ano

Relação com o cliente (marque com X):

- Pai/Mãe
 Professor/a
 Instrutor/Supervisor
 Outro (por favor, especifique)
.....

Data de hoje: ____/____/____
Dia Mês Ano

Onde o cliente foi observado?

- Em casa
 Na escola
 Em unidade de abrigo
 Na oficina
 Outro (por favor, especifique)
.....

Se foi na escola, indique o tipo da classe (marque uma alternativa):

- Deficiência no desenvolvimento
 Deficiência grave no comportamento
 Deficiências múltiplas
 Outro.....

SITUAÇÃO CLÍNICA DO CLIENTE (por favor, circule):

- a. Surdez? Não Sim ? (Não sei)
b. Cegueira? Não Sim ?
c. Epilepsia? Não Sim ?
d. Paralisia Cerebral? Não Sim ?
e. Outro

MEDICAMENTOS ATUAIS (Por favor, indique todos os medicamentos e a respectiva posologia)

1.
2.
3.
4.
5.

INSTRUÇÕES

A escala Lista de Verificação de Comportamento Aberrante - Comunidade (ABC-Comunidade) destina-se a ser usada com clientes vivendo na comunidade. Note que o termo *cliente* é usado sempre para se referir a quem está sendo avaliado, quer seja uma criança em idade escolar, um/a adolescente ou um adulto.

Por favor, classifique o comportamento deste cliente durante as últimas quatro semanas. Para cada item, decida se o comportamento é um problema e faça um círculo à volta do número correspondente:

0 = não é problema de forma alguma
1 = o comportamento é um problema, mas de grau leve
2 = o problema é moderadamente sério
3 = o problema é grave

Ao avaliar o comportamento do cliente, por favor, mantenha os seguintes pontos em mente:

(a) Leve em conta a *frequência* relativa de cada comportamento especificado. Por exemplo, se o cliente tiver em média mais ataques de fúria que a maioria dos outros clientes que você conhece ou que a maioria das outras pessoas de sua classe, provavelmente o caso é moderadamente sério (2) ou grave (3), mesmo que ocorra apenas uma ou duas vezes por semana. Outros comportamentos, como a desobediência, provavelmente teriam que ocorrer mais frequentemente para merecer uma classificação extrema ou grave.

(b) Se tiver acesso a esta informação, considere as experiências de outros cuidadores com esse cliente. Se o cliente tiver problemas com outras pessoas, mas não tem com você, procure levar em conta essa situação na sua totalidade.

(c) Tente considerar se um determinado comportamento interfere com o *desenvolvimento, funcionamento ou relacionamento* do cliente. Por exemplo, balançar o corpo (“rocking”) ou retraimento social podem não perturbar outras crianças ou adultos, mas quase certamente prejudica o desenvolvimento ou o funcionamento do indivíduo.

Não gaste muito tempo com cada item — a sua primeira reação é geralmente a certa.

1. É excessivamente ativo/a em casa, na escola, no trabalho ou noutros lugares	0	1	2	3
2. Fere-se de propósito	0	1	2	3
3. Apático, preguiçoso/a, inativo/a	0	1	2	3
4. É agressivo/a com outras crianças ou com adultos (verbal ou fisicamente)	0	1	2	3
5. Procura isolar-se dos outros	0	1	2	3
6. Faz movimentos corporais recorrentes, sem sentido	0	1	2	3
7. É escandaloso/a (inapropriadamente barulhento/a e brusco/a)	0	1	2	3
8. Grita inapropriadamente	0	1	2	3
9. Fala excessivamente	0	1	2	3
10. Birras/acessos de fúria	0	1	2	3
<hr/>				
11. Comportamento estereotipado; movimentos repetitivos, anormais	0	1	2	3
12. Distraído; aéreo/a; olhando para o nada	0	1	2	3
13. Impulsivo/a (age sem pensar)	0	1	2	3
14. Irritável e queixoso/a	0	1	2	3
15. Irrequieto/a, incapaz de ficar sentado/a	0	1	2	3
16. Isola-se; prefere atividades solitárias	0	1	2	3
17. Esquisito/a, bizarro/a em seu comportamento	0	1	2	3
18. Desobediente; difícil de controlar	0	1	2	3
19. Berra em momentos inapropriados	0	1	2	3
20. Expressão facial rígida; faltam respostas emocionais	0	1	2	3

21. Perturba os outros	0	1	2	3
22. Discurso repetitivo	0	1	2	3
23. Não faz nada além de ficar sentado/a observando os outros	0	1	2	3
24. Não coopera	0	1	2	3
25. Humor deprimido	0	1	2	3
26. Resiste a qualquer forma de contato físico	0	1	2	3
27. Mexe ou sacode a cabeça para trás e para a frente, repetidamente	0	1	2	3
28. Não presta atenção às instruções	0	1	2	3
29. Seus pedidos têm de ser satisfeitos imediatamente	0	1	2	3
30. Isola-se de outras crianças ou adultos	0	1	2	3
<hr/>				
31. Perturba as atividades de grupo	0	1	2	3
32. Senta-se ou fica em pé na mesma posição durante muito tempo	0	1	2	3
33. Fala sozinho/a em voz alta	0	1	2	3
34. Chora pelo menor aborrecimento ou machucado	0	1	2	3
35. Movimentos repetitivos de mãos, corpo ou cabeça	0	1	2	3
36. Humor muda rapidamente	0	1	2	3
37. Indiferente a atividades estruturadas (não reage)	0	1	2	3
38. Não se mantém sentado/a (p.ex. durante as aulas ou sessões de aprendizagem, refeições, etc.)	0	1	2	3
39. Não senta quieto/a por nenhum momento	0	1	2	3
40. É difícil chegar até ele/a, fazer contato ou se comunicar	0	1	2	3
<hr/>				
41. Chora e dá gritos inapropriadamente	0	1	2	3
42. Prefere estar sozinho/a	0	1	2	3
43. Não tenta comunicar por palavras nem por gestos	0	1	2	3
44. Facilmente distraído	0	1	2	3
45. Mexe ou abana repetidamente as extremidades	0	1	2	3
46. Repete uma palavra ou frase repetidamente	0	1	2	3
47. Bate com os pés no chão, atira as coisas ou bate as portas	0	1	2	3
48. Corre ou salta constantemente pela sala	0	1	2	3
49. Balança o corpo para trás e para frente, repetitivamente	0	1	2	3
50. Machuca-se a si próprio/a, deliberadamente	0	1	2	3
<hr/>				
51. Não presta atenção quando falam com ele/a	0	1	2	3
52. Faz violência física contra si mesmo	0	1	2	3
53. Inativo/a, nunca se mexe espontaneamente	0	1	2	3
54. Tende a ser excessivamente ativo	0	1	2	3
55. Responde negativamente a manifestações de afeto	0	1	2	3
56. Ignora deliberadamente as instruções	0	1	2	3
57. Faz birras/ataques de fúria quando não consegue as coisas de seu jeito	0	1	2	3
58. Mostra pouca reação social aos outros	0	1	2	3

ANEXO D – SRS (Social Responsiveness Scale Autoscore Form)

SOCIAL RESPONSIVENESS SCALE AUTO SCORE™ FORM

John N. Constantino, M.D.

PARENT REPORT

INSTRUÇÕES

Para cada questão, circule o número que melhor descreve o comportamento da

Nome da criança: _____ Idade

cronológica: _____

Gênero (necessário): Feminino Masculino

Etnia:

Seu nome: _____ Data:

Relação com a criança: Mãe Pai Outro

1 = Não é verdade

2 = Às vezes verdade

3 = Frequentemente verdade

4 = Quase sempre verdade

1. Parece muito mais inquieto em situações sociais do que quando sozinho	1	2	3	4
2. As expressões em seu rosto não combinam com o que ele ou ela está dizendo	1	2	3	4
3. Parece autoconfiante quando está interagindo com os outros	1	2	3	4
4. Quando sob estresse, ele ou ela mostra padrões rígidos ou inflexíveis de comportamento que parecem estranhos	1	2	3	4
5. Não percebe quando os outros estão tentando tirar vantagem dele ou dela	1	2	3	4
6. Preferiria estar sozinho do que com os outros	1	2	3	4
7. Está ciente do que os outros estão pensando ou sentindo	1	2	3	4
8. Se comporta de maneiras que parecem estranhas ou bizarras	1	2	3	4
9. Se agarra aos adultos, parece muito dependente deles	1	2	3	4
10. Leva as coisas muito literalmente e não entende o real significado de uma conversa	1	2	3	4
11. Tem boa autoconfiança	1	2	3	4
12. É capaz de comunicar seus sentimentos aos outros	1	2	3	4
13. É estranho na "tomada de vez" das interações com os colegas (por exemplo, parece não entender o dar-e-receber das conversas)	1	2	3	4
14. Não tem boa coordenação	1	2	3	4
15. É capaz de compreender o significado do tom de voz e das expressões faciais de outras pessoas	1	2	3	4
16. Evita o contato visual ou tem um contato visual diferente	1	2	3	4
17. Reconhece quando algo é injusto	1	2	3	4
18. Tem dificuldade em fazer amigos, mesmo quando tenta o seu melhor	1	2	3	4
19. Fica frustrado tentando expressar suas ideias durante conversas	1	2	3	4
20. Mostra interesses sensoriais incomuns (por exemplo, abocanhando ou girando objetos) ou formas estranhas de brincar com brinquedos	1	2	3	4

21. É capaz de imitar as ações dos outros	1	2	3	4
22. Brinca adequadamente com crianças de sua idade	1	2	3	4
23. Não participa de atividades de grupo, a menos que seja dito para participar	1	2	3	4
24. Tem mais dificuldade do que outras crianças com mudanças em sua rotina	1	2	3	4
25. Não parece se importar de estar “fora de compasso” ou de não sintonizar com os outros	1	2	3	4
26. Oferece conforto aos outros quando eles estão tristes	1	2	3	4
27. Evita iniciar interações sociais com seus colegas ou adultos	1	2	3	4
28. Pensa ou fala sobre a mesma repetidamente	1	2	3	4
29. É considerado(a) pelas outras crianças como estranho(a) ou esquisito(a)	1	2	3	4
30. Se aborrece em uma situação com um monte de coisas acontecendo	1	2	3	4
31. Não consegue tirar algo da mente depois que ele ou ela começa a pensar sobre isso	1	2	3	4
32. Tem uma boa higiene pessoal	1	2	3	4
33. É socialmente estranho, mesmo quando tenta ser educado(a)	1	2	3	4
34. Evita as pessoas que querem estar emocionalmente perto dele ou dela	1	2	3	4
35. Tem dificuldade em acompanhar o fluxo de uma conversa normal	1	2	3	4
36. Tem dificuldade em se relacionar com adultos	1	2	3	4
37. Tem dificuldade em se relacionar com seus colegas	1	2	3	4
38. Responde adequadamente às mudanças de humor dos outros (por exemplo, quando um amigo ou companheiro muda de humor de feliz para triste)	1	2	3	4
39. Tem uma gama de interesses extraordinariamente estreita	1	2	3	4
40. É imaginativo, bom em fingir (sem perder o contato com a realidade)	1	2	3	4
41. Muda sem objetivo de uma atividade para outra	1	2	3	4
42. Parece muito sensível aos sons, texturas ou cheiros	1	2	3	4
43. Se separa facilmente dos cuidadores	1	2	3	4
44. Não entende como os eventos se relacionam entre si (causa e efeito) do modo como outras crianças de sua idade fazem	1	2	3	4
45. Concentra a sua atenção para onde os outros estão olhando ou ouvindo	1	2	3	4
46. Tem expressões faciais muito sérias	1	2	3	4
47. É muito bobo ou ri de forma inadequada	1	2	3	4
48. Tem um senso de humor, entende piadas	1	2	3	4
49. Se sai muito bem em algumas tarefas, mas não se sai bem na maioria das outras tarefas	1	2	3	4
50. Tem comportamentos repetitivos, estranhos, tais como agitar as mãos ou balançar o corpo	1	2	3	4
51. Tem dificuldade em responder perguntas diretamente e acaba falando em torno do assunto	1	2	3	4
52. Sabe quando ele ou ela está falando muito alto ou fazendo muito barulho	1	2	3	4
53. Fala com as pessoas com um tom de voz incomum (por exemplo, fala como um robô ou como se ele ou ela estivesse dando uma palestra)	1	2	3	4
54. Parece reagir às pessoas como se elas fossem objetos	1	2	3	4
55. Sabe quando ele ou ela está muito perto de alguém ou está invadindo o espaço de alguém	1	2	3	4
56. Anda entre duas pessoas que estão falando	1	2	3	4
57. É muito provocado	1	2	3	4

58. Concentra-se demais em partes de coisas ao invés de ver o todo. Por exemplo, se solicitado a descrever o que aconteceu em uma história, ele ou ela pode falar apenas sobre o tipo de roupas que os personagens estavam usando	1	2	3	4
59. É muito desconfiado	1	2	3	4
60. É emocionalmente distante, não mostra seus sentimentos	1	2	3	4
61. É inflexível, tem dificuldade em mudar sua mente	1	2	3	4
62. Dá explicações incomuns ou ilógicas do porquê de fazer as coisas	1	2	3	4
63. Toca os outros de uma maneira incomum (por exemplo, ele ou ela pode tocar em alguém apenas para fazer contato e depois ir embora sem dizer nada)	1	2	3	4
64. É muito tenso em ambientes sociais	1	2	3	4
65. Fica com olha perdido ou olha fixamente para o nada	1	2	3	4

Published by
WESTERN PSYCHOLOGICAL SERVICES
wps 12031 Wilshire Boulevard
Los Angeles, CA 90025-1251
Publishers and Distributors

Copyright © 2005 by WESTERN PSYCHOLOGICAL SERVICES
Not to be reproduced in whole or in part without written permission of Western Psychological Services.
All rights reserved. 2 3 4 5 6 7 8 9 Printed in U.S.A.



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores: Prof. Arthur Melo e Kummer / orientador, Prof. Humberto Corrêa da Silva Filho, Prof.^a Maila de Castro Lourenço das Neves, Prof. Rodrigo Nicolato como membros titulares, aprovou a defesa Dissertação de Mestrado de **HUMBERTO FERREIRA IANNI**. A Dissertação foi intitulada: **"POLIMORFISMOS DO RECEPTOR μ OPIOIDE (OPMRM1) EM PACIENTES COM AUTOAGRESSIVIDADE E TRANSTORNO DO DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL."**; estando o mesmo apto à obtenção do título de Mestrado em Medicina Molecular, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Belo Horizonte, 14 de fevereiro de 2013.

Prof. Arthur Melo e Kummer / orientador

Prof. Humberto Corrêa da Silva Filho

Prof.^a Maila de Castro Lourenço das Neves

Prof. Rodrigo Nicolato



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alcides Batera 100 - sala 531
Belo Horizonte - MG - CEP 31130-100
Fone: (031) 3479-9641 FAX: (31) 3409-9640
cep.graduacao@ufmg.br



ATA DA DEFESA DE MESTRADO DE HUMBERTO FERREIRA IANNI, n.º de registro 2011656898. No dia catorze de fevereiro de Dois mil e Treze reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de Dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "POLIMORFISMOS DO RECEPTOR MU OPIOIDE (OPMRM1) EM PACIENTES COM AUTOAGRESSIVIDADE E TRANSTORNO DO DESENVOLVIMENTO INTELLECTUAL."; requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Molecular, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Arthur Melo e Kummer, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Arthur Melo e Kummer / orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Humberto Corrêa da Silva Filho	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof.ª Maila de Castro Lourenço das Neves	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Rodrigo Nicolato	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>

Pelas indicações o candidato foi considerado APROVADO

O resultado final foi comunicado publicamente o candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora

Belo Horizonte, 14 de fevereiro de 2013.

Prof. Arthur Melo e Kummer / orientador: [Assinatura]
 Prof. Humberto Corrêa da Silva Filho/ coorientador: [Assinatura]
 Prof.ª Maila de Castro Lourenço das Neves: [Assinatura]
 Prof. Rodrigo Nicolato: [Assinatura]

Prof. Luiz Armando Cunha De Marco/ Coordenador: [Assinatura]
 Obs. Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.
 Prof. Luiz Armando Cunha De Marco
 Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
 Medicina Molecular - Faculdade de Medicina UFMG

CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG