

CORRELAÇÃO ENTRE DOR E COMPORTAMENTO AUTO LESIVO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

**CORRELATION BETWEEN PAIN AND SELF-INJURIOUS BEHAVIOR IN AUTISM SPECTRUM
DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW**

Laura Pinho Schwermann

ACADÊMICA DO CURSO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ, FORTALEZA, CEARÁ, BRASIL

Filipe Arruda Aragão

ACADÊMICO DO CURSO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, FORTALEZA, CEARÁ, BRASIL

Fernanda Ingrid Oliveira Ramos

ACADÊMICA DO CURSO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ, FORTALEZA, CEARÁ, BRASIL

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

PROFESSORA (PHD) DO CURSO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE UNICHRISTUS, FORTALEZA, CEARÁ, BRASIL

Gislei Frota Aragão

PROFESSOR (PHD) DO CURSO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ, FORTALEZA, CEARÁ, BRASIL

***Autor Correspondente:** Centro de Ciências da Saúde, Curso de Medicina, Universidade Estadual do Ceará, Campus do Itaperi, Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza, CE, CEP 60.714-903, Brasil. Fone: +55 85 31019601. E-mail: gislei.frota@uece.br (Aragão, GF). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0689-8371>

RESUMO

Objetivo: Identificar as correlações existentes entre o comportamento auto lesivo (*Self-Injurious Behavior* - SIB) com alterações na sensibilidade à dor em pacientes com Transtorno do Espectro Autista (TEA). Critérios de elegibilidade: Foram selecionados artigos de coorte observacionais ou transversais, relatos de casos ou estudos clínicos onde os participantes tinham TEA e SIB. Foram excluídos artigos experimentais com uso de animais ou sem diagnóstico confirmado de TEA. Fontes de informação: Foram utilizadas as bases de dados Embase, MEDLINE, LILACS, ScienceDirect e Scopus. Risco de viés: Os artigos foram analisados levando em consideração: dados ausentes, consistência interna dos dados, integridade da randomização, monitoramento e padrão de censura. Estudos incluídos: 14 artigos foram incluídos. Os parâmetros analisados foram organizados em uma tabela e discutidos posteriormente. Síntese dos resultados: Entre os artigos que encontraram alterações, dois citaram alterações no limiar de dor, dois relataram aumento da reatividade à dor, quatro relataram diminuição da reatividade à dor, três estudos encontraram alterações sensoriais não especificadas e um estudo detectou uma resposta intacta à dor na fase inicial de calor doloroso, seguido de diminuição do sinal nas fases intermediária e tardia. Limitações das evidências: A sensibilidade à dor no autismo ainda apresenta várias lacunas, fato que compromete a compreensão do real vínculo patológico da automutilação no TEA. Interpretação: A hipossensibilidade a estímulos dolorosos pode ser observada em diversos estudos, reforçando o consenso prévio sobre a redução da sensação dolorosa no TEA. Essa anomalia está correlacionada como causa, consequência ou fator de sustentação da automutilação. A hipótese do opioide, com altos níveis de endorfinas endógenas e diminuição da sensibilidade do receptor, é uma das mais defendidas para explicar as alterações sensoriais da dor presentes no TEA. Novas descobertas sobre hipersensibilidade no TEA, bem como sensibilidade normal, argumentam contra hipóteses anteriores. Dessa forma, a compreensão do papel da autolesão torna-se muito complexa e permite diversas interpretações que englobam os mecanismos de expressão da dor. Registro: ID = CRD42021231164, PROSPERO.

Palavras-chave: Dor. Autoagressão Intencional. Conduta Autolesiva. Transtorno do Espectro Autista.

RESUMEN

Objetivo: Identificar las correlaciones entre la conducta autolesiva (*Self-Injurious Behavior* - SIB) con cambios en la sensibilidad al dolor en pacientes con Trastorno del Espectro Autista (TEA). Criterios de elegibilidad: artículos de cohortes observacionales o transversales, informes de casos o estudios clínicos en los que se seleccionaron participantes con TEA y SIB. Se excluyeron los artículos experimentales con animales o sin diagnóstico confirmado de TEA. Fuentes de información: Se utilizaron las bases de datos Embase, MEDLINE, LILACS, ScienceDirect y Scopus. Riesgo de sesgo: los artículos se analizaron teniendo en cuenta: datos faltantes, consistencia interna de los datos, integridad de la aleatorización, seguimiento y patrón de censura. Estudios incluidos: se incluyeron 14 artículos. Los parámetros analizados fueron organizados en una tabla y discutidos más adelante. Resumen de resultados: entre los artículos que encontraron alteraciones, dos mencionaron cambios en el umbral del dolor, dos informaron un aumento de la reactividad al dolor, cuatro informaron una disminución de la reactividad al dolor, tres estudios encontraron cambios sensoriales no especificados y un estudio detectó una respuesta intacta al dolor en la fase inicial de calor doloroso, seguido de una disminución de la señal en las fases intermedia y tardía. Limitaciones de la evidencia: La sensibilidad al dolor en el autismo todavía tiene varios vacíos, hecho que compromete la comprensión del vínculo patológico real de la automutilación en los TEA. Interpretación: La hipossensibilidad a los estímulos dolorosos se puede observar en varios estudios, reforzando el consenso previo sobre la reducción de la sensación dolorosa en los TEA. Esta anomalía se correlaciona como causa, consecuencia o factor sustentador de la automutilación. La hipótesis opioide, con altos niveles de endorfinas endógenas y disminución de la sensibilidad del receptor, es una de las más defendidas para explicar los cambios sensoriales en el dolor presentes en los TEA. Los nuevos hallazgos sobre la hipersensibilidad en los TEA, así como la sensibilidad normal, argumentan en contra de las hipótesis anteriores. Así, comprender el papel de las autolesiones se vuelve muy complejo y permite diferentes interpretaciones que engloban los mecanismos de expresión del dolor. Registro: DNI = CRD42021231164, PROSPERO.

Palabras clave: Dolor. Conducta Autodestructiva. Trastorno del Espectro Autista

ABSTRACT

Objective: To identify existing correlations between self-injury behavior (Self-Injurious Behavior - SIB) with changes in pain sensitivity in patients with Autism Spectrum Disorder (ASD). **Eligibility criteria:** Observational cohort or cross-sectional articles, case reports or clinical studies were selected where participants had both ASD and SIB. Experimental articles with animals or without a confirmed diagnosis of ASD were excluded. **Information sources:** Embase, MEDLINE, LILACS, ScienceDirect, and Scopus databases were used. **Risk of bias:** Articles were analyzed taking into account: missing data, internal data consistency, the integrity of randomization, monitoring, and censorship standard. The parameters analyzed were organized in a table and discussed later. **Included studies:** 14 articles were included. **Synthesis of results:** Among the articles that found alterations, two cited changes in pain threshold, two reported increased pain reactivity, four reported decreased pain reactivity, three studies found unspecified sensory changes and one study detected an intact response pain in the initial phase of sustained painful heat, followed by a decrease in the signal in the intermediate and late phases. **Limitations of evidence:** Pain sensitivity in autism still has several gaps, a fact that compromises the understanding of the real pathological link of self-harm in ASD. **Interpretation:** Hyposensitivity to painful stimuli can be seen in several studies, reinforcing previous consensus on the reduction of pain sensation in ASD. This anomaly is correlated as a cause, consequence or sustaining factor of self-harm. The opioid hypothesis, with high levels of endogenous endorphins and decreased receptor sensitivity, is one of the most defended to explain the sensory changes in pain present in ASD. New findings on hypersensitivity in ASD as well as normal sensitivity argue against previous hypotheses. In this way, the understanding of the role of self-injury becomes very complex and allows several interpretations encompassing the mechanisms of pain expression. **Registration:** ID = CRD42021231164, PROSPERO.

Key words: Pain. Self-Injurious Behavior. Autism Spectrum Disorder.

INTRODUÇÃO

De acordo com o DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), o Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado pela presença de comprometimentos persistentes na comunicação social e na interação social e de padrões comportamentais repetitivos e restritivos. Dentro dessa última característica, considera-se como um critério autístico a hipo ou hiperreatividade sensorial, o que inclui a aparente indiferença à dor e/ou à temperatura observada nesses indivíduos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION -APA, 2013).

Frequentemente, o TEA está relacionado à coexistência de diversas comorbidades. A autolesão ou *Self-Injurious Behavior* (SIB), costuma ser comum em crianças e adolescentes com TEA quando comparado a outros transtornos, ocorrendo em uma prevalência de aproximadamente 40 a 50% (APA, 2013) (BAGHDADLI et al., 2003). O SIB tem sido associado a idades mais jovens, ao maior grau de autismo e comprometimento social maiores, más condições de saúde perinatal e anormalidades sensoriais (BAGHDADLI et al., 2003) (ESBENSEN et al., 2008) (DUERDEN et al., 2012). Todavia, ainda há contradições na literatura acerca da verdadeira relação de alguns fatores de risco com a autolesão (GULSRUD et al., 2018).

Diversos modelos e teorias bioquímicas têm sido postulados na tentativa de justificar e explicar a etiologia da automutilação em autistas, buscando-se fatores precipitantes que possam contribuir com tal comportamento (RICHARDS; DAVIES; OLIVER, 2017). A dor tem sido relacionada à autoagressão visto a existência de possíveis alterações em sua sensibilidade e/ou percepção em autistas (APA, 2013). Essa insensibilidade dolorosa explica uma pequena parcela dos casos de autoagressão, visto que esse comportamento é multifatorial e variável, enquadrando-se nos em 12% das situações desencadeadas por processamento sensorial atípico (DUERDEN et al., 2012).

Embora a insensibilidade à dor ou a sua aparente indiferença seja associada ao SIB, o papel da dor nesse mecanismo permanece incerto e pouco investigado, uma vez que há poucos estudos direcionados para a compreensão do processamento de estímulos dolorosos e da expressão deles em autistas (FURNISS; BISWAS, 2012) (ALLELY, 2013). Conhecer a influência da nociceptividade na automutilação é essencial para adequar corretamente as terapias voltadas para o TEA e assegurar uma boa qualidade de vida tanto para os autistas quanto para os familiares, os cuidadores e as equipes de saúde.

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo identificar a correlação existente entre as alterações na sensibilidade dolorosa e o SIB em pacientes que apresentam o transtorno do espectro autista.

MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi conduzida e escrita de acordo com *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). O protocolo foi registrado na plataforma da *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) e recebeu o número de registro, CRD42021231164.

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

O trabalho consiste em uma revisão sistemática, de natureza qualitativa. Para a coleta dos dados, foram utilizadas as bases de dados Embase, MEDLINE, LILACS, ScienceDirect, and Scopus. A estratégia de pesquisa foi baseada em combinações em pares dos seguintes descritores usando o operador booleano "AND": "*Autistic Disorder*", "*Autism Spectrum Disorder*", "*Pain*", "*Pain Perception*", "*Pain Threshold*", "*Sensory Threshold*", "*Pain Insensitivity, congenital*", "*Self-Injurious Behavior*" e "*Self Mutilation*". Não houve delimitação de período temporal das publicações dos artigos.

2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão tiveram como base a abordagem PICOS (P = participantes, I = intervenções ou exposição, C = comparação, O = desfecho ou resultado e S = desenho do estudo). Os participantes poderiam ser homens e mulheres, crianças e adultos. Estes deveriam apresentar algum tipo de nível de dor (hiposensibilidade, hipersensibilidade ou sensibilidade normal) serem diagnosticados com Transtorno do Espectro Autista e apresentarem Comportamento Auto Lesivo registrados em prontuários, relatórios, testes ou observações. Como grupo controle, foram incluídos estudos que comparavam sensibilidade a dor e comportamento autoagressivo entre autistas e não autistas. Foram incluídos artigos originais, estudos observacionais, relato de casos e ensaios clínicos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos estudos que utilizaram animais, estudos sem diagnóstico comprovado de TEA ou ainda que não fazia nenhuma correlação entre o TEA e o comportamento auto agressivo.

2.3 EXTRAÇÃO E SÍNTESE DE DADOS

Primeiramente, dois revisores independentes pesquisaram a literatura usando os descritores mencionados acima. Os revisores inicialmente removeram todas as duplicatas, em seguida foi avaliado todos os títulos e resumos restantes para elegibilidade. Finalmente, os artigos em texto completo foram analisados. Portanto, o texto completo dos demais artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram analisados separadamente por dois revisores. Qualquer desacordo entre eles sobre a elegibilidade de determinados estudos foi resolvido por meio de discussão com um terceiro revisor. Foi realizada uma síntese qualitativa e narrativa dos resultados. Os dados de interesse obtidos de todos os artigos relevantes para a pesquisa e utilizados para a construção de uma tabela e posterior discussão foram: amostra do estudo, métodos de análise, alteração sensorial percebida, presença ou ausência de auto injúria, correlação de auto injúria e dor e explicação de teorias ou modelos propostos.

2.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO ESTUDO

Os artigos selecionados para compor este trabalho foram analisados pelos autores quanto a qualidade levando em consideração: dados ausentes, consistência interna dos dados, integridade da randomização (equilíbrio das características do paciente na randomização, padrão de randomização), monitoramento e padrão de censura. Dois revisores, de maneira independente, avaliaram os trabalhos da forma descrita e qualquer discordância foi discutida e resolvida com um terceiro revisor.

RESULTADOS

Um total de 7.786 trabalhos foram identificados. Em seguida, foram removidas 88 duplicatas, resultando em 7698 trabalhos que foram avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão e excluídos 7630 trabalhos. Após isso, restaram 68 trabalhos para análise título e resumo, onde foram excluídos 54 trabalhos. Finalmente 14 foram selecionados para compor essa revisão sistemática. A **Figura 1** mostra todo o processo de busca e identificação conduzido para filtrar e selecionar as publicações que contaram para fazer parte deste artigo.

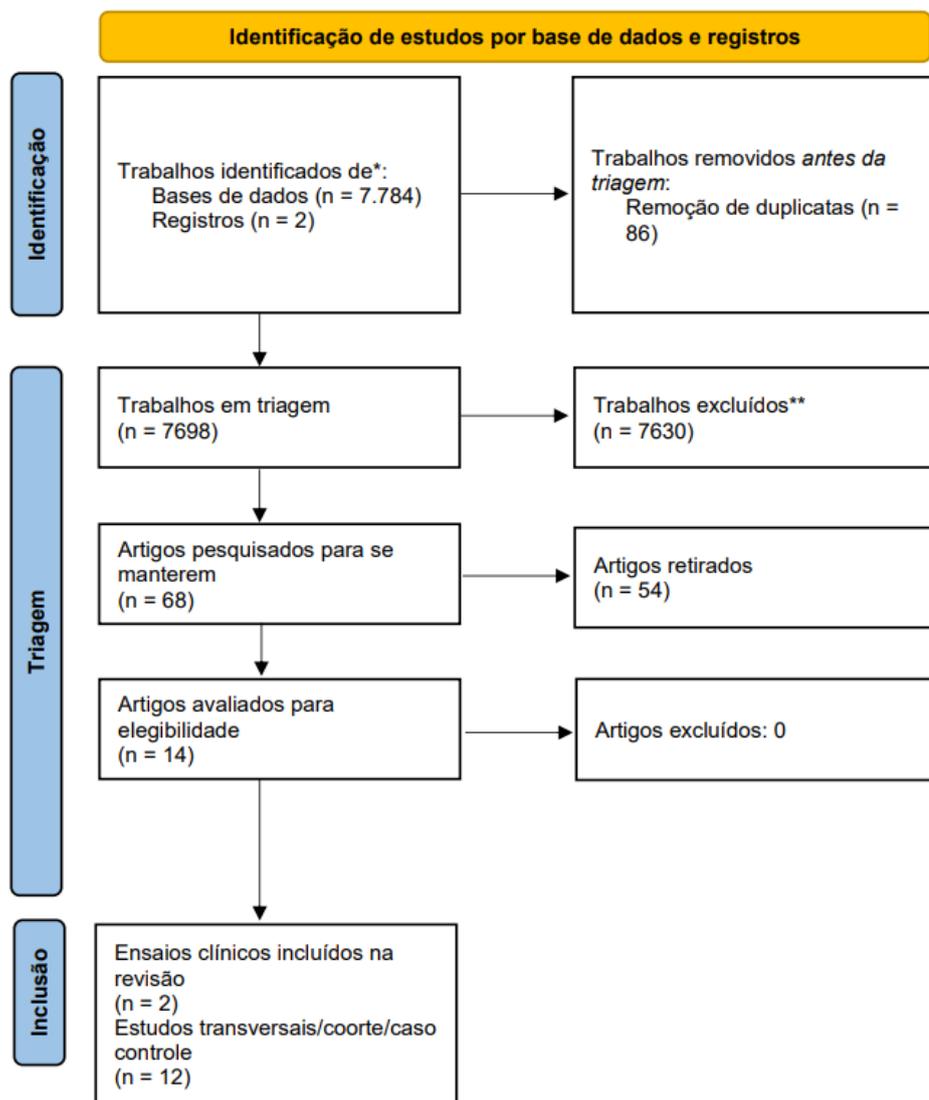


Figura 1 – Diagrama de fluxo do processo de seleção de artigos. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.*

Os tipos de estudos incluídos foram: Ensaio clínico (2); Estudos transversais (cross sectional) (6); e Estudos longitudinais de coorte ou caso controle (6). Os métodos ou escalas utilizadas para avaliar dor nos participantes foram: *Pressure Algometry*, *Non-Communicating Children's Pain Checklist-Revised* (NCCPC-R); *Childhood Autism Rating Scale* (CARS); *Caregivers Interview*, *Daily Reports Peltier Stimulator and Neuroimaging*; e *Paris Autism Research in Sib-Pairs* (PARIS).

Os métodos empregados para avaliar comportamentos de auto injúria nos participantes foram: *Behavior Problem Inventory* (BPI); *Repetitive Behavior Rating Scale-Revised* (RBS-R); *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R); *ABC Charts*; *Paris Autism Research in Sib-pairs* (PARIS); *Childhood Autism Rating Scale* (CARS); *modified Parental Concerns Questionnaire* (PCQ); *Stanford Binet Scales of Intelligence*; *Mullen scale*; *Vineland scale*; e medição de SIB por seção e por minuto; avaliação de histórico escolar.

O tamanho da amostra dos estudos individuais variou de 4 a 13.167 indivíduos com TEA. Dois dos estudos tinham amostras notoriamente elevadas, sendo um com 2.755 e outro com 13.167. Dentre os 12 estudos restantes, a amostra variou de 4 a 250 (média: 76,9). Dos trabalhos selecionados, 11 utilizaram pacientes infantis ou adolescentes, enquanto 3 foram realizados com adultos. O somatório total da amostra incluindo todos os estudos foi de 16.885 pessoas, sendo a grande maioria formada de crianças e adolescentes (16.822).

Em onze trabalhos foram encontradas alterações sensoriais na população amostral, nos outros três (Duerden et al., 2012) (Flowers et al., 2020) (Sandman, 1988) não foram especificadas pelos autores alterações desse tipo. Dentre os que encontraram alterações, dois citaram mudanças no limiar da dor (*pain threshold*) (Barreira et al., 1994) (Charfi et al., 2016), apenas dois relataram aumento de índice ou reatividade à dor (Courtemanche et al., 2016) (Nabih et al., 2015), em quatro dos trabalhos foi relatado grupos de participantes com diminuição da reatividade à dor (Halayem et al., 2018) (Klintwall et al., 2011) (Nabih et al., 2015) (Tordjman et al., 2009), três trabalhos encontraram alterações sensoriais não especificadas (Dempsey et al., 2016) (Duerden et al., 2013) (Soke et al., 2016), finalmente, um trabalho (Failla et al., 2017) detectou resposta intacta a dor na fase inicial do calor doloroso sustentado, seguida de queda do sinal nas fases intermediárias e tardia.

Oito trabalhos (Charfi et al., 2016) (Dempsey et al., 2016) (Duerden et al., 2012) (Halayem et al., 2018) (Klintwall et al., 2011) (Sandman, 1988) (Soke et al., 2016), (Tordjman et al., 2009) citaram alguma correlação significativa entre SIB e alterações na sensibilidade dolorosa. Dois (Flowers et al., 2020) (Courtemanche et al., 2016) relataram não terem encontrado essa mesma correlação.

Quanto às hipóteses que os trabalhos sugerem para um modelo explicativo da correlação de SIB em pacientes com TEA, dois estudos (Halayem et al., 2018) (Sandman, 1988) tiveram resultados favoráveis ao modelo opioide e dois (Tordjman et al., 2009) (Barreira et al., 1994) mostraram resultados inconsistentes com esse modelo. Um dos trabalhos (Duerden et al., 2013) levantou a hipótese de que um córtex somatossensorial mais fino estaria correlacionado com SIB.

Os principais achados dos artigos selecionados e discutidos neste trabalho estão sintetizados na **Tabela 1**.

TABELA 1 – Parâmetros avaliados sobre a percepção da dor e a influência no comportamento autodestrutivo no Transtorno do Espectro Autista.

Estudos selecionados	Tamanho da amostra	Métodos de análises	Alteração sensorial percebida	Presença ou Ausência de SIB	Correlação de SIB e dor	Teorias ou modelos explicativos
1. Barrera et al. (1994).	4 adultos com TEA (25 a 33 anos)	Dor: algometria de pressão. SIB: SIBs/sessão, SIBs/minuto, SIBs/sessão de 10 min e latências SIB em segundos.	Aumento do limiar de dor	100% tinham história prévia de SIB	Nenhum aumento no SIB foi observado com o aumento da analgesia. Pouca correlação foi observada entre o SIB e os limiares de sensação de dor	Os resultados foram inconsistentes com o modelo opioide
2. Courtemanche et al. (2016)	51 crianças com TEA ou outros transtornos neurodesenvolvimentais (0 a 7 anos)	Dor: NCCPC-R. SIB: BPI	Os escores de dor aumentaram em crianças com SIB.	TEA não foi associado com SIB.	Crianças com SIB apresentaram níveis mais elevados de NCCPC-R. Não há informações sobre o papel causal da dor na SIB. É improvável que os níveis de TEA, NCCPC-R e SIB estejam relacionados	Defende a sensibilidade intacta à dor naqueles com SIB. Sua expressão de dor aumenta.
3. Charfi et al. (2016)	50 crianças	Dor: CARS (item 9)	Aumento e diminuição	46 apresentavam SIB	Houve correlação entre SIB e aumento do limiar de dor	O aumento do limiar de dor pode ser um fator de risco para SIB.

		SIB: BPI-01	do limiar de dor			
4. Dempsey et al. (2016)	2.755 participantes com TEA (4 a 17 anos)	Sensibilidade atípica: questões 71 e 73 da ADI-R. SIB: RBS-R e questão 83 da ADI-R.	Alterações sensoriais foram encontradas em 2.750 participantes. A alteração não é especificada.	279 apresentavam SIB	O processamento sensorial atípico foi positivamente associado ao SIB	Defende uma explicação heterogênea e multifatorial para SIB.
5. Duerden et al. (2012)	250 crianças e adolescentes com TEA	Processamento sensorial atípico: ADI-R SIB: ADI-R	Não relatado no artigo	126 apresentaram SIB em algum momento da vida	Existe uma correlação entre processamento sensorial atípico e SIB	Processamento sensorial atípico pode ser um fator de risco para SIB
6. Duerden et al. (2013)	33 crianças e adolescentes com TEA	Dor: entrevista com cuidadores SIB: RBS-R Volume cerebral e área de superfície: ressonância magnética	Reatividade anormal à dor	12 demonstraram alta incidência de SIB	Existe associação negativa entre SIB e espessura do córtex somatossensorial primário	SIB está correlacionado com córtices somatossensoriais mais finos
7. Failla et al. (2017)	15 adultos com TEA	Dor: estimulador Peltier e neuroimagem. SIB: RBS-R	Queda no sinal de dor nas fases intermediária e tardia do estímulo. Não houve diferença no limiar de dor térmica.	66% tinham história prévia de SIB	Variações do SIB são sugeridas de acordo com as respostas neurais na fase tardia do estímulo	Contrária a teoria analgésica
8. Flowers et al. (2020)	145 crianças e adolescentes com TEA (9 a 21 anos)	Processamento sensorial atípico: Autism Spectrum Rating System (ASRS) SIB: BPI-S e ABC	Não relatado no artigo	11% exibiram SIB-F baixo e SIB-S baixo, 10% exibiram SIB-F baixo e SIB-S alto, 6% exibiram SIB-F alto e SIB-S baixo, e 50% exibiram	Não houve correlação significativa entre processamento sensorial atípico e autismo.	Não mencionado

				SIB-F alto e SIB -S.		
9. Halayem et al. (2018)	50 crianças com TEA (2 a 12 anos)	Dor: CARS. SIB: BPI e ADI-R	Sensibilidade à dor normal em 28 crianças, ligeiramente reduzida em 8, e severamente reduzida em 12 e ligeiramente elevada em 2.	46% relataram SIB: leve em 66%, moderado em 17% e grave em 17% dos pacientes.	Uma associação significativa entre a hipossensibilidade dolorosa e a presença, frequência e intensidade da SIB.	Apoia o modelo opióide e a hipótese de anomalias sensoriais no TEA para SIB.
10. Klintwall et al. (2011)	208 crianças com TEA (20 a 54 meses de vida)	Dor: PARIS interview SIB: PARIS interview	Hiporeatividade à dor em 40%	61 apresentavam SIB	As crianças com SIB apresentaram mais anormalidades sensoriais. As mudanças explicariam o comportamento incomum.	Não mencionado
11. Queriagli Nabih et al. (2016)	40 crianças com TEA e QI < 70.	Dor: Escala GED-DI. SIB: CARS	42,5% demonstraram baixa reatividade a estímulos dolorosos. 57,5% demonstraram dor moderada a intensa.	28% apresentavam SIB	Não houve correlação significativa entre dor e gravidade do autismo	Apoiam a existência de uma resposta comportamental a estímulos dolorosos em crianças com TEA.
12. Sandman (1988)	4 participantes com TEA (1º estudo) e 40 participantes com TEA (19 a 39 anos)	Alteração de sensibilidade: níveis plasmáticos de beta-endorfina. SIB: observação de gravações cotidianas.	Não relatado no artigo	4 participantes do estudo 1 e 17 do estudo 2 tiveram SIB	A redução da sensibilidade dos receptores opióides leva à SIB no TEA. Provável tolerância sensitiva e a possibilidade de uma explicação neuroquímica para SIB.	Apoia o modelo opióide e a hipótese de dependência
13. Soke et al. (2016)	8.065 crianças ADDM (8 anos) e 5.102 crianças AS-ATN (2 a 18 anos). Todas com TEA.	Sensibilidade: avaliação por métodos para SIB. SIB: registros escolares e de saúde, PCQ modificado, Stanford Binet Scales of Intelligence, Mullen scale e Vineland scale.	Anormalidades sensoriais em 19.5% de crianças ADDM e 76.9% em crianças AS-ATN.	27.7% em ADDM e 33% em AS-ATN apresentavam SIB.	Confirma a associação de SIB com anormalidades no processamento sensorial. SIB pode ser uma consequência de alterações na sensibilidade à dor.	O SIB pode ser uma forma de autorregulação, mediando hipó ou hiperexcitação.

14. Tordjman et al. (2009)	73 crianças e adolescentes com TEA	Dor: relato em 3 situações – diariamente, em casa e durante a punção venosa. SIB: checklist durante a punção venosa	41,3% baixa ou nenhuma reatividade à dor	9,5% tiveram SIB após punção venosa. Pais e cuidadores também observaram SIB após estímulos dolorosos diariamente.	SIB é uma forma de expressar a dor	Contra o modelo opióide e a ideia de insensibilidade à dor. Há aparente analgesia.
----------------------------	------------------------------------	--	--	--	------------------------------------	--

AASP (*Adolescent/Adult Sensory Profile*); ADDM (*Autism and Developmental Disabilities Monitoring*); ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*); AQ-SF (*The Aggression Questionnaire—Short Form*); AS-ATN (*Autism Speaks-Autism Treatment Network*); BPI (*Behavior Problem Inventory*); CARS (*Childhood Autism Rating Scale*); MRI (*Magnetic Resonance Imaging*); NCCPC-R (*Non-Communicating Children's Pain Checklist-Revised*); PARIS (*Paris Autism Research In Sib-pairs*); PCQ (*Parental Concerns Questionnaire*); QI (Coeficiente de inteligência); RBS-R (*Repetitive Behavior Rating Scale-Revised*); RPQ (*Reactive-Proactive Aggression Questionnaire*); SIB (Comportamento de auto injúria/*Self-Injurious Behavior*); SIG (*Self-Injury Grid*); SISRC (*Self-Injury and Self-Restraint Checklist*); TEA (Transtorno do Espectro Autista).

DISCUSSÃO

4.1 ALTERAÇÃO SENSORIAL E PERCEPÇÃO DE ESTÍMULOS

4.1.1 A hipossensibilidade algica ou aumento do limiar a dor no TEA

As alterações sensoriais são características muito comuns em indivíduos autistas e muitas vezes não pode ser notada devido a dificuldade de comunicação que eles possuem. De acordo com os critérios adotados pelo DSM-5, esse tipo de manifestação é desenvolvido por um aumento ou redução da reatividade à entrada sensorial ou por um interesse incomum em aspectos sensoriais do ambiente. Sendo descrito os seguintes exemplos: fascínio visual por luzes ou objetos que rodam, resposta adversa a sons ou texturas específicos, cheiro ou toque excessivos de objetos, aparente indiferença ao frio, calor ou dor (APA, 2013).

Em um estudo duplo-cego realizado com quatro adultos, dos quais dois eram diagnosticados com TEA, foi realizada a medição de níveis plasmáticos de beta-endorfina. Foi observado que houve elevação no limiar da dor em todos os participantes após a administração de naltrexona, um antagonista opióide. O aumento encontrado nas concentrações de beta-endorfina foi relacionado com a elevação das autoagressões, sendo esse comportamento facilitado na presença de níveis altos destas endorfinas (BARRERA et al., 1994). Acerca da hipossensibilidade a estímulos externos, um outro estudo (HALAYEM et al., 2018) verificou que, em uma amostra de 50 crianças com TEA, 20 possuíam sensibilidade à dor reduzida. Os autores não identificaram associação estatística entre alto limiar de dor e idade, sexo, tratamento, heteroagressividade e nível geral da linguagem. Estes achados ratificam dados prévios de ausência de correlação entre dor com a idade e o gênero (SYMONS et al., 2009).

Failla et al. (2017), ao analisar adultos autistas, descreveu decréscimo no sinal de dor durante fases intermediária e tardia a partir de estímulos térmicos, embora não tenham evidenciado alteração no limiar doloroso produzido pelo estímulo. Observaram também que os adultos com TEA apresentaram alteração na modulação da dor térmica sustentada. Contudo, ressaltam ser difícil atribuir a um aspecto particular da dor que explique as respostas desses indivíduos. Ao verificar a reatividade à dor a partir do relato de pais e cuidadores e do procedimento de venopunção em autistas, Tordjman et al. (2009) constata reatividade dolorosa reduzida ou ausente em mais de 40% dos indivíduos investigados (73 crianças e adolescentes com TEA). Assim, a experiência sensorial anormal em autistas,

especificamente a hipossensibilidade nociceptiva, foi corroborada pelos autores. Também Klintwall e seus colaboradores (2011) verificaram, em um estudo conduzido com 208 crianças autistas, que a hiporreatividade à dor é a segunda anormalidade sensorial mais comum entre os autistas, sendo a hiper-reatividade sonora a alteração mais frequentemente observada.

Um trabalho voltado para a análise de alta tolerância à dor em pacientes com síndrome de duplicação do cromossomo Dup15q - relacionado a altas taxas de TEA e deficiência intelectual - refere significativa tolerância dolorosa no grupo estudado. Entretanto, não foi capaz de estabelecer associação entre a frequência da alta tolerância e a presença de TEA (LUCHSINGER et al., 2016). Deste modo, a inferência de uma relação direta entre autismo e insensibilidade à dor não foi verificada, contrapondo-se aos achados de outros autores (BARRERA et al., 1994) (HALAYEM et al., 2018) (SYMONS et al., 2009) (FAILLA et al., 2017) (TORDJMAN et al., 2009) (KLINTWALL et al., 2011). De modo similar, Courtemanche et al. (2016) relata escores de dor elevados em crianças com TEA ou outro comprometimento de desenvolvimento que expressavam autoagressão, não especificando associações com hipossensibilidade e incidências auto lesiva entre os autistas.

4.1.2 A HIPERSENSIBILIDADE ÁLGICA OU DIMINUIÇÃO DO LIMIAR A DOR NO TEA

Embora as experiências dolorosas anormais estejam descritas no DSM-5 e sejam reforçadas por alguns estudos existem diversas contradições na literatura sobre os limiares de dor no TEA e a inervação nociceptiva (DEMPSEY et al., 2016) (SOKE et al., 2016) (SYMONS et al., 2015a) (SYMONS et al., 2015b). Nem todos os autistas apresentam hipossensibilidade à dor ou quaisquer alterações na sensibilidade dolorosa. Halayem et al. (2018) por exemplo, percebeu que a sensação de dor permaneceu normal em 56% dos pacientes acompanhados, enquanto que 4% destes expressaram hipersensibilidade. Os diferentes métodos de avaliação da dor e a dificuldade de realização de testes a partir de estímulos dolorosos favorecem essas análises heterogêneas (HALAYEM et al., 2018). Deste modo, as divergências no tocante à percepção da dor comprometem o entendimento mais profundo de seu envolvimento com outros fatores coexistentes no TEA, como o próprio SIB.

Em um recente estudo publicado avaliando a percepção e a antecipação da dor em adultos de alto funcionamento com TEA comparado a um grupo controle neurotípica, utilizou o paradigma de dor antecipatório em combinação com ressonância magnética funcional (fMRI) e registro simultâneo de resposta de condutância da pele. Este estudo mostrou que comparado ao grupo controle, o grupo TEA escolheu um nível mais baixo de estimulação elétrica moderadamente doloroso. Um outro detalhe interessante neste estudo foi que os participantes com TEA mostraram maior ativação no córtex cingulado anterior rostral e dorsal durante a antecipação da estimulação, mas não durante a aplicação da estimulação (GU et al., 2017).

A distinção entre a reação aos estímulos dolorosos e a sensibilidade à dor são essenciais para a análise comportamental de autistas. Tordjman et al. (2009) ressalta essa relevância e afirma que não se pode concluir que a ausência de resposta a estímulos nocivos representa insensibilidade à dor. Os autistas demonstrariam apenas um aparente comportamento analgésico, experimentando a dor de maneiras diferentes, como mediante respostas fisiológicas expressivas. Logo, embora a hiper e a hipossensibilidade dolorosa sejam bem relatadas, há possibilidade de interferência das reações à dor de indivíduos com TEA nos estudos de alterações sensoriais dessa população. Isso levaria à compreensão distorcida e errônea de que a insensibilidade à dor é universal no TEA.

Há também que se levar em conta que a hipersensibilidade a estímulos dolorosos em pessoas autistas que apresentam este fenótipo tem repercussão direta no comportamento, pois devido ao fato deles estarem suscetíveis constantemente a sentirem dor, estes indivíduos tendem a sentirem maior nível de estresse, ansiedade e agitação e conseqüentemente poderiam levar a comportamentos auto-lesivos.

4.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE COMPORTAMENTO AUTO LESIVO E ASPECTOS DOLOROSOS

Ao correlacionar os achados de alteração na sensibilidade à dor e o SIB em crianças com TEA, Halayem et al. (2018) identificou associação estatisticamente significativa entre a hiposensibilidade dolorosa e presença, frequência e intensidade de autoagressão. Os locais de lesão mais comuns relatados encontrados foram: mãos, cabeça e membros. No estudo, não foi possível vislumbrar relação significativa entre sensibilidade normal ou hipersensibilidade à dor e automutilação, contribuindo com a ideia de que a insensibilidade dolorosa favorece o comportamento (HALAYEM et al., 2018).

A autoagressão também se mostrou diretamente relacionada à insensibilidade dolorosa por Klintwall et al. (2011). Ao analisarem crianças pré-escolares autistas, os autores verificaram que as anormalidades sensoriais constituíam um sintoma bastante relacionado no TEA, com a autolesão significativamente relacionada a tais anomalias. Para os autores, as alterações dolorosas explicariam comportamentos não usuais no TEA, como a autoagressão (KLINTWALL et al., 2011).

Alguns pesquisadores, embora não especifiquem a anormalidade sensorial avaliada, associam o SIB em autistas aos distúrbios nos processamentos sensitivos (DEMPSEY et al., 2016) (SOKE et al., 2016). Interessantemente, especulam frequentemente a possibilidade de essas anomalias se vincularem às alterações dolorosas e elas, por sua vez, desencadearem autoagressões (SOKE et al., 2016). Failla et al. (2017) refere que adultos com TEA e autolesões obtinham queda no sinal neural de dor em um determinado momento. Esses resultados enfatizam mais uma vez a hipossensibilidade nociceptiva em indivíduos com TEA como fator envolvido na injúria a si mesmo. Em consonância com essa linha de pensamento, Sandman (1988) destaca a possibilidade de tolerância sensitiva em autistas, gerada a partir da diminuição na sensibilidade de receptores opioides, levar à instalação de autoagressões.

Em uma distinta análise, dois autores afirmam haver maior densidade de fibras nervosas epidérmicas nos indivíduos estudados com autoagressão (SYMONS et al., 2015a) (SYMONS et al., 2015b). Saymons et al. (2015a) descreve que os casos de SIB podem ser agrupados conforme as densidades de inervação. Posteriormente, em um segundo estudo, Saymons et al. (2015b) demonstra haver uma elevada propensão à automutilação em crianças com expressiva densidade nervosa. Essa alteração na inervação sensitiva poderia explicar um processo de sensibilidade dolorosa atípica que levaria às injúrias corporais. Logo, as alterações nociceptivas seriam fatores de risco para o desenvolvimento desse comportamento. Embora apresentem uma explicação alternativa, os autores partem de explanações especulativas sem investigar mais a fundo os limiares de dor e os grupos compostos unicamente de autistas.

Em contrapartida aos achados de automutilação associada à sensação dolorosa alterada, Barreira et al. (1994) observou pouca correlação entre o SIB e os limiares de dor, não havendo intensificação de autoagressão com o aumento da analgesia. Semelhantemente, ao estudar crianças com comprometimento cognitivo severo, Breau et al. (2003) descreve que, entre aquelas que se automutilavam, não teve redução na reação à dor. Todavia, os cuidadores das crianças relataram perceber que existia uma relação entre a dor e o comportamento (BREAU et al., 2003).

Valores elevados nos parâmetros de dor se mostraram associados à autoagressão nos trabalhos conduzidos por Saymons et al (2009) e Courtemanche et al. (2016). Estes autores observaram que os escores de dor podem estar mais elevados em indivíduos que expressem esse comportamento, embora o primeiro estudo não especifique o TEA e o segundo não tenha encontrado associação entre TEA e autoagressão exibida no estudo (COURTEMANCHE; BLACK; REESE, 2016). Essa última observação chama atenção para os mecanismos de análise dos comportamentos autodestrutivos que são utilizados na sua investigação (SYMONS et al., 2015b). Os critérios de definição da automutilação sofrem diversas variações o que pode, conseqüentemente, comprometer comparações e futuras correlações à dor no TEA.

Em discordância com alguns autores, Luchsinger et al. (2016) afirma que o SIB não resultaria da tolerância à dor. As injúrias estariam associadas a respostas alteradas à dor. No entanto, por pesquisar indivíduos com Dup15q, não esclarece se tal conclusão se aplicaria aos autistas de modo global. Assim, o alto limiar de dor poderia contribuir com as automutilações no TEA (LUCHSINGER et al., 2016).

Apesar de diversos autores defenderem o vínculo entre a percepção dolorosa menor e a autoagressão, não se tem sido possível inferir conclusões absolutas sobre essa correlação (HALAYEM et al., 2018) (FAILLA et al., 2017) (KLINTWALL et al., 2011). Por analisarem um espectro de amostra maior, englobando outros transtornos de neurodesenvolvimento além do TEA, alguns estudos não restringem os resultados apenas aos autistas (SYMONS et al., 2009) (LUCHSINGER et al., 2016) (SYMONS et al., 2015a) (SYMONS et al., 2015b) (BREAU et al., 2003). Logo, nesses trabalhos, torna-se incerta a afirmação de que exista a associação automutilação e sensibilidade dolorosa atípica no TEA.

É possível perceber que existe um conflito de ideias acerca do papel do SIB diante das alterações sensoriais à dor no TEA, conforme se sumariza os estudos contidos na Tabela 1. Essas interpretações distintas impedem que haja uma maior compreensão dessa associação. Tem-se muitas incertezas sobre a relação causa e consequência que envolve esses componentes, visto que há estudos que defendem ambas as visões ou que são incapazes de identificar uma causalidade (SYMONS et al., 2009) (COURTEMANCHE; BLACK; REESE, 2016) (SOKE et al., 2016). Todavia, para outros, essa automutilação se associaria à dor de modo distinto, constituindo um mecanismo alternativo de expressão de estímulos nocivos (TORDJMAN et al., 2009). A diminuída reatividade à dor seria então aparente e manifestada por meios não verbais, como bater a cabeça ou cutucar os olhos (TORDJMAN et al., 2009) (EDELSON; JOHNSON; GRANDIN, 2016).

4.3 MODELOS EXPLICATIVOS

Com o intuito de elucidar as peculiaridades da sensibilidade à dor no autismo e a associação entre o alto limiar de dor e a autoagressão no TEA, algumas hipóteses explicativas têm sido propostas. A hipótese opioide, bastante apoiada, defende níveis elevados de endorfinas endógenas, principalmente de beta-endorfina, em autistas e desregulação no sistema opioide. Essas concentrações em excesso elevariam o limiar de dor, gerando alívio à nociceptividade e desencadeando déficits na regulação de comportamentos que normalmente produzem dor, como a autolesão (SANDMAN, 1990) (SANDMAN et al., 2002) (GILLBERG, 2008). Porém, ainda é impreciso se a autoagressão estimularia a liberação dos opioides e eles elevariam o limiar doloroso ou se os altos níveis de opioides prévios seriam a causa do comportamento e da hipossensibilidade (PANKSEPP, 1979).

Sandman (1988) ratifica a etiologia dos opioides após identificar beta-endorfina plasmática aumentada em pacientes com automutilação e observar atenuação dessas injúrias por meio de um bloqueador opioide. As altas concentrações de endorfinas mantidas cronicamente controlariam um “vício” a tais substâncias e, conseqüentemente, uma regulação para baixo sustentada dos nociceptores. Interessantemente, um outro estudo também confirma, entre outros modelos, a ação dos opioides e o papel deles em atenuar os estímulos nocivos (HALAYEM et al., 2018).

A presença de peculiaridades sensitivas no TEA envolvendo a modalidade nociceptiva justificaria a associação da tolerância dolorosa à prática de injúrias a si mesmo. Os autores Luchsinger et al. (2016) e Halayem et al. (2018), reiteram a hipossensibilidade à dor como explicação para o comportamento. Mediante essa afirmação, contribuem positivamente com ideia do trabalho em questão, oferecendo um maior esclarecimento do objetivo central.

O estudo de Tordjman et al, 2017, realizado com 74 crianças com TEA não observou correlações significativas entre o nível de β -endorfina e SIB ou reatividade à dor, desta forma os autores excluem a teoria dos opioides no autismo.

Em contrapartida, a hipótese de sensibilidade dolorosa intacta desponta como linha de pensamento mais recente que se opõe ao modelo dos opioides e da hipossensibilidade nociceptiva. Nessa percepção, a expressão à dor se apresentaria ampliada, traduzindo-se a partir de outras atitudes não verbais (SYMONS et al., 2009) (FAILLA et al., 2017) (COURTEMANCHE; BLACK; REESE, 2016). A autoagressão seria uma forma alternativa de manifestar essa sensação e haveria, portanto, uma aparente analgesia aos estímulos nocivos (TORDJMAN et al., 2009). A refutação à teoria analgésica por alguns autores retoma mais uma vez os critérios de definição do TEA e o aspecto multifatorial das auto injúrias.

Dentro da heterogeneidade explicativa, ainda se vislumbram outros possíveis modelos com teorias alternativas. Saymons et al. (2015a; 2015b), em dois estudos feitos com biópsias epidérmicas para a avaliação sensitiva, especula um provável “*cross-talk*” neuro-imune que desencadearia um ciclo inflamação-nociceptividade. Esse ciclo se

responsabilizaria por modificar a sensibilidade das fibras nociceptivas, tornando os indivíduos suscetíveis a injúrias a si mesmos. O autor se baseia na observação de densidade de fibras elevadas e de consequente liberação aumentada de substância P que, por sua vez, contribui com a degranulação mastocitária. Tais células estimulariam a liberação de citocinas inflamatórias, sensibilizando as fibras nervosas e alterando a sensibilidade nociceptiva com consequente hiper-regulação (SYMONS et al., 2015a) (SYMONS et al., 2015b). Essa cascata de eventos, embora não confirmada, aborda de modo inovador as anomalias na sensação dolorosa em manter a autoagressão e oferece uma interessante futura explicação para a associação desses mecanismos.

4.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os mecanismos de sensibilidade e expressão da dor em indivíduos com deficiências intelectuais e comprometimentos do neurodesenvolvimento, especialmente naqueles diagnosticados com TEA, ainda permanecem indefinidos, havendo explicações contraditórias na literatura. Sabe-se que muitos autistas apresentam diversas alterações sensoriais, como visuais, olfativas, auditivas e táteis, e que a redução da nociceptiva pode ser observada em alguns destes indivíduos. Por muitos anos, essa hipossensibilidade aos estímulos nocivos tem sido defendida por variados estudos como verdade universal entre os autistas com distúrbios de dor, originando na sociedade um conceito distorcido de insensibilidade ou analgesia à dor existente no TEA. No entanto, é sabido que essa sensibilidade pode estar normal ou aumentada e a expressão dela exacerbada.

A concepção de sensibilidade dolorosa reduzida baseia-se, além de outras evidências associadas a alterações nos limiares de dor, na manifestação do SIB que alguns autistas expressam. Embora existam pesquisas que validam a associação de causa e/ou consequência entre a hipossensibilidade nociceptiva e os atos de injúrias a si mesmo, outras evidências correlacionam esse comportamento às formas alternativas verbais e não verbais de expressão da dor que os autistas possuem e não de fato à indiferença sensorial.

A maneira como pessoas com TEA sentem, percebem e expressam a dor configura uma rede de integrações com a automutilação influenciada por diferentes fatores ambientais, fisiológicos e ambientais. A dificuldade para acessar os mecanismos de dor nos autistas e os poucos estudos com amostras estritamente de indivíduos com TEA, impedem maiores explorações de modelos e suposições explicativas com possíveis contribuições para terapias mais eficientes que amenizem a angústia dessa população e de seus familiares.

5. CONCLUSÕES

Este trabalho evidencia que as alterações sensoriais álgicas estão presentes na grande maioria dos indivíduos com TEA. Apesar do aumento do limiar da dor ser mais relatado nos estudos, há também relatos de diminuição do limiar da dor, porém a maioria dos estudos, inclusive com tamanho amostral maiores, mostram-se inconclusivos.

Ainda que alguns estudos demonstram que a presença da hipossensibilidade dolorosa no TEA esteja relacionada com a presença, frequência e intensidade de autoagressão, esta correlação também não pode ser totalmente confirmada, apesar de que os dois maiores estudos demonstrarem haver uma associação de SIB com anormalidades no processamento sensorial em pessoas com TEA.

Desta forma, amplos estudos direcionados ao entendimento mais detalhado da associação das alterações da dor e do SIB no TEA são de extrema relevância e requisitados para que se alcance a qualidade dos cuidados e da assistência terapêutica individualizada no autismo. Os profissionais de saúde, os cuidadores e as famílias devem compreender as constelações de variáveis da autoagressão, analisando suas respectivas influências, a fim de assegurar, aos autistas, qualidade de vida, bem-estar biopsicossocial e maior inclusão deles no meio social.

REFERÊNCIAS

1. ALLELY, C. S. Pain Sensitivity and Observer Perception of Pain in Individuals with Autistic Spectrum Disorder. **The Scientific World Journal**, v. 2013, p. 1–20, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/916178>
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. 5. ed. Arlington, Va: American Psychiatric Association, 2013. <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
3. BAGHDADLI, A. et al. Risk factors for self-injurious behaviours among 222 young children with autistic disorders. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 47, n. 8, p. 622–627, nov. 2003. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2003.00507.x>
4. BARRERA, F. J. et al. Self-injur, pain, and the endorphin theory. **Journal of Developmental and Physical Disabilities**, v. 6, n. 2, p. 169–192, jun. 1994. <https://doi.org/10.1007/BF02579358>
5. BREAU, L. M. et al. Relation between pain and self-injurious behavior in nonverbal children with severe cognitive impairments. **The Journal of Pediatrics**, v. 142, n. 5, p. 498–503, 1 maio 2003. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.163>
6. CHARFI, N. et al. Étude des facteurs de risque des comportements agressifs dans les troubles du spectre autistique. **Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence**, v. 64, n. 3, p. 147–154, maio 2016. <https://10.1016/j.neurenf.2016.02.004>
7. COURTEMANCHE, A. B.; BLACK, W. R.; REESE, R. M. The Relationship Between Pain, Self-Injury, and Other Problem Behaviors in Young Children With Autism and Other Developmental Disabilities. **American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities**, v. 121, n. 3, p. 194–203, maio 2016. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-121.3.194>
8. DEMPSEY, J. et al. Brief Report: Further Examination of Self-Injurious Behaviors in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 46, n. 5, p. 1872–1879, 19 jan. 2016. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2704-x>
9. DUERDEN, E. G. et al. Risk Factors Associated with Self-Injurious Behaviors in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 42, n. 11, p. 2460–2470, 16 mar. 2012. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1497-9>
10. DUERDEN, E. G. et al. Self-injurious behaviours are associated with alterations in the somatosensory system in children with autism spectrum disorder. **Brain Structure and Function**, v. 219, n. 4, p. 1251–1261, 5 maio 2013. <https://10.1007/s00429-013-0562-2>
11. ESBENSEN, A. J. et al. Age-Related Differences in Restricted Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 39, n. 1, p. 57–66, 20 jun. 2008. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0599-x>
12. EDELSON, S. M.; JOHNSON, J.; GRANDIN, T. **Understanding and treating self-injurious behavior in autism : a**



multi-disciplinary perspective. London, England ; Philadelphia, Pennsylvania: Jessica Kingsley Publishers, 2016. <https://www.autism.org/understanding-and-treating-self-injury-book/>

13. FAILLA, M. D. et al. Initially intact neural responses to pain in autism are diminished during sustained pain. **Autism**, v. 22, n. 6, p. 669–683, 17 maio 2017. <https://doi.org/10.1177/1362361317696043>
14. FLOWERS, J. et al. Associated Factors of Self-injury Among Adolescents with Autism Spectrum Disorder in a Community and Residential Treatment Setting. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 13 fev. 2020. <https://10.1007/s10803-020-04389-4>
15. FURNISS, F.; BISWAS, A. B. Recent research on aetiology, development and phenomenology of self-injurious behaviour in people with intellectual disabilities: a systematic review and implications for treatment. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 56, n. 5, p. 453–475, 28 fev. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01534.x>
16. GILLBERG, C. Endogenous opioids and opiate antagonists in autism: brief review of empirical findings and implications for clinicians. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 37, n. 3, p. 239–245, 12 nov. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1995.tb11998.x>
17. GU, X. et al. Heightened brain response to pain anticipation in high-functioning adults with autism spectrum disorder. **European Journal of Neuroscience**, v. 47, n. 6, p. 592–601, 25 maio 2017. <https://doi.org/10.1111/ejn.13598>
18. GULSRUD, A. et al. Self-injurious behaviours in children and adults with autism spectrum disorder (ASD). **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 62, n. 12, p. 1030–1042, 25 abr. 2018. <https://doi.org/10.1111/jir.12490>
19. HALAYEM, S. et al. Sensitivity to pain in autistic spectrum disorders: Its links with self-gressivity. **La Tunisie Medicale**, v. 96, n. 8-9, p. 501–504, 1 ago. 2018. <https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie.php?article=3432>
20. KLINTWALL, Lars, et al. Sensory abnormalities in autism. **Research In Developmental Disabilities**, v. 32, n. 2, p. 795-800, mar. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.10.021>
21. LUCHSINGER, K. et al. Parental-reported pain insensitivity in Dup15q. **Epilepsy & Behavior**, v. 55, p. 124–127, fev. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.007>
22. OUERIAGLI NABIH, F. et al. Perception de la douleur chez les enfants autistes (étude prospective de 40 cas). **Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence**, v. 64, n. 1, p. 52–57, jan. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2015.04.007>
23. PANKSEPP, J. A neurochemical theory of autism. **Trends in Neurosciences**, v. 2, p. 174–177, jan. 1979. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(79\)90071-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(79)90071-7)
24. RICHARDS, C.; DAVIES, L.; OLIVER, C. Predictors of Self-Injurious Behavior and Self-Restraint in Autism Spectrum Disorder: Towards a Hypothesis of Impaired Behavioral Control. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 47, n. 3, p. 701–713, 9 jan. 2017. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-3000-5>
25. SANDMAN, C. A. B-endorphin dysregulation in autistic and self-injurious behavior: A neurodevelopmental hypothesis. **Synapse**, v. 2, n. 3, p. 193–199, 1988. <https://doi.org/10.1002/syn.890020304>



26. SANDMAN, C. A. et al. Disregulation of proopiomelanocortin and contagious maladaptive behavior. **Regulatory Peptides**, v. 108, n. 2-3, p. 179–185, out. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(02\)00097-6](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(02)00097-6)
27. SANDMAN, C. A. The Opiate Hypothesis in Autism and Self-Injury. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 1, n. 3, p. 237–248, jan. 1990. <https://doi.org/10.1089/cap.1990.1.237>
28. SOKE, G. N. et al. Factors Associated with Self-Injurious Behaviors in Children with Autism Spectrum Disorder: Findings from Two Large National Samples. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 47, n. 2, p. 285–296, 9 nov. 2016. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2951-x>
29. SYMONS, F. J. et al. Evidence of increased non-verbal behavioral signs of pain in adults with neurodevelopmental disorders and chronic self-injury. **Research in Developmental Disabilities**, v. 30, n. 3, p. 521–528, maio 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2008.07.012>
30. SYMONS, F. J. et al. Peripheral Innervation in Children With Global Developmental Delay. **Journal of Child Neurology**, v. 30, n. 13, p. 1722–1727, 26 abr. 2015b. <https://doi.org/10.1177/0883073815579704>
31. SYMONS, F. J. et al. Skin and self-injury: a possible link between peripheral innervation and immune function? **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 57, n. 7, p. 677–680, 1 jul. 2015a. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12580>
32. TORDJMAN, S. et al. Pain Reactivity and Plasma β -Endorphin in Children and Adolescents with Autistic Disorder. **PLoS ONE**, v. 4, n. 8, p. e5289, 26 ago. 2009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.000528>