

Buspirona em Crianças Autistas: Estudo Aberto

Marcelo Caixeta *

Nosografia

O CID X assim define a doença: "Distúrbio global (pervasivo) do desenvolvimento que é definido pela presença de comportamento anormal ou deficitário, que se manifesta antes da idade de 3 anos. Caracteristicamente três áreas do desenvolvimento são mais tocadas: interação social, comunicação e comportamento estereotipado e limitado. A doença acomete 3 a 4 vezes mais os meninos do que as meninas".

Guia diagnóstico (DSM III-R):

"Pelo menos 8 entre os 16 itens apresentados abaixo, sendo no mínimo dois itens do item A, um do item B e um do item C".

A. INTERAÇÃO:

- a - Não reconhece os sentimentos dos outros.
- b - Não procura consolo em momentos de desconforto.
- c - Imitação prejudicada.
- d - Ausência de jogos sociais.
- e - Grande dificuldade em estabelecer amizades.

B. COMUNICAÇÃO:

- a - Ausência de comunicação.
- b - Comunicação não verbal alterada.
- c - Falta de atividade imaginativa.
- d - Distúrbios na emissão vocálica.
- e - Dificuldade importante em iniciar ou manter uma conversação.

C. INTERESSES RESTRITOS:

- a - Estereotípias.
- b - Uso inusual de objetos.
- c - Desconforto com mudanças.
- d - Insistência em seguir rotinas.
- e - Restrição do campo de interesses.

D. INÍCIO:

- a - Geralmente antes de 36 meses de idade.

Entre o CID X e o DSM III-R há algumas diferenças:

1 - O CID separa do autismo infantil as seguintes rubricas : autismo atípico (por ex. deficiências mentais com características "autísticas"),

RESUMO

O autor, num estudo aberto com 3 crianças, constatou a ineficácia terapêutica e talvez a piora de alguns sintomas autísticos sob o uso de buspirona; faz um breve "mise-au-point" da nosografia, neuroquímica e neurofisiologia do autismo infantil.

UNITERMOS

Autismo, Buspirona, Tratamento.

* Especialista em Neuro-psiquiatria infantil pela Universidade de Paris V. Neuro-psiquiatra do Hospital da UFGO. Professor de Psicologia Patológica da UCGO. Diretor-médico do Hospital de Neuropsiquiatria Infanto-juvenil de Goiânia.

síndrome de Ásperger, síndrome de Rett, distúrbio desintegrativo (ex - demência de Heller, psicose desintegrativa), distúrbio de hiperatividade associada com retardo mental e movimentos estereotipados. Todos estes diagnósticos são portanto catalogados como "distúrbios globais do desenvolvimento".

2 - Já o DSM III-R aceita apenas duas rubricas sob as "pervasive disorders": a - autismo e b - distúrbios globais não especificados.

3 - Sub-repticiamente o CID X é "purista", ou seja, tende a considerar como autista casos que se aproximam da descrição princeps de Kanner. Já o DSM III tende a englobar em sua categoria diagnósticos mesmo casos ditos "autismo secundário" (autismos "neurológicos" ou orgânicos, deficiências mentais "autistizadas" etc).

4 - O CID X herdou uma certa "descritividade" européia, ao manter a "psicopatia autística de Ásperger" (embora C.GILBERG em recente estudo tenha comprovado o "continuum" entre as duas patologias) e a "psicose desintegrativa", tão cara a RUTTER.

Em nosso estudo, adotamos o critério diagnóstico do CID X para o autismo (semelhante ao DSM III-R) embora excluindo (ao contrário do DSM III-R) os demais casos de "oligofrenia autística", Ásperger, desintegrativa etc.

Farmacologia

A buspirona é uma droga de classe das azaspirodecanodionas, sintetizada na década de 70, estruturalmente semelhante ao antipsicótico "atípico clozapina". Possui algumas propriedades comuns aos neurolépticos tais como:

- a - antagonista dopaminérgico.
- b - acalma agressividade de macacos Rhesus.
- c - alta afinidade por receptores dopaminérgicos centrais.
- d - em altas doses, em ratos, tem um efeito "clozapina-like" de pequena duração.
- e - em altas doses inibe as estereotipias condicionadas por agonistas dopaminérgicos do tipo apomorfínico.
- f - pequenas mudanças em seu núcleo aromático aumentam muito sua afinidade pelos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos.
- g - aumenta os níveis estriatais de dopamina, diminui os níveis de acetilcolina no local.
- h - aumenta excitabilidade das vias dopaminérgicas nigras.
- i - reverte a inibição dopaminérgica, induzida por agonistas dopaminérgicos: apomorfina, anfetamínicos, provavelmente por uma ação antagonista ao GABA, também inibidor dopaminérgico.

Paradoxalmente, apresenta também efeitos agonistas dopaminérgicos:

- a - reverte a catalepsia neuroléptica do gato.
- b - potencializa a catalepsia colinérgica.
- c - aumenta a movimentação colinérgica central.

d - quimicamente relacionada com o agonista dopaminérgico piribedil.

e - produz "weak turning behavior" em animais lesionados (lesão dopaminérgica nigroestriatal).

f - No entanto, não induz estereotipias como os agonistas dopaminérgicos potentes.

Outras propriedades:

a - assim como a redução serotoninérgica, aumenta a atividade colinérgica no telencéfalo.

b - reduz níveis colinérgicos no estriado.

c - bloqueia os efeitos GABA sobre as células dopamina.

Não obstante as características neuroléptico-símiles da buspirona, deles se diferem por:

a - ausência de efeitos antipsicóticos em doses terapêuticas.

b - uma baixa afinidade para os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos e seu conseqüente bloqueio.

Neuroquímica do Autismo

Assim como na esquizofrenia, no autismo também se observam comportamentos ora de uma série mais "negativa" ora sintomas mais "positivos". Atualmente há uma tendência a correlacionar os primeiros a um "hipofuncionamento" dopaminérgico e os segundos a um hiperfuncionamento.

Em crianças autistas, foram encontrados alguns achados que corroboram esta hipótese dopaminérgica dos distúrbios psicóticos, sobretudo aumentos da metabólitos dopaminérgicos no LCR ou urinário assim como aumento da 5-hidroxitriptamina (serotonina) plaquetária. No entanto, estes resultados têm interpretação delicada pois no caso da 5HT crianças hipercinéticas não autistas ou oligofrênicas apresentaram a mesma alteração. Da mesma maneira, apenas em crianças autistas hiperativas e/ou com déficit atencional respondem à fenfluramina, antagonista serotoninérgico (abaixa os níveis centrais e periféricos da serotonina).

Uma hipótese de trabalho atualmente em estudo no autismo é de que haveria uma possível atividade hipodopaminérgica frontal e septal, o que explicaria o déficit cognitivo e engendraria em resposta a um aumento da atividade dopaminérgica límbica, associada a uma hiperdopaminérgica estriatal responsável pelas estereotipias observadas. Assim, algumas estratégias "prodopaminérgicas" podem ser úteis em algumas situações, como parece ser a fenfluramina sobre comportamentos hiperativos. Esta última age indiretamente sobre a via dopaminérgica, via 5HT, diminuindo a concentração desta última (serotonina); conseqüentemente há um aumento da movimentação colinérgica central que pelo mecanismo da "contrabalança" reduziria o hiperfuncionamento dopaminérgico. Outra via de acesso indireta seria o sistema GABA, inibidor dopaminérgico D1 límbico e

estriatal, desta forma, reduzindo-se a atividade GABA (a buspirona é um inibidor do GABA) poder-se-ia facilitar uma liberação dopaminérgica que melhoraria os sintomas negativos "hipodopaminérgicos".

Algumas fibras noradrenérgicas ascendentes, ao contrário, facilitam uma hipersensibilidade dopaminérgica, donde a tentativa de se utilizar medicação noradrenolítica no sentido de se reduzir este hiperfuncionamento dopaminérgico das "formas positivas".

Outra hipótese se deve à observação de que substâncias opióides, reproduzindo as transmissões encefalinérgicas e endorfinérgicas intervêm a nível da substância negra (origem da via-nigro-estriatal), ou ao nível da área do tegmento ventral (origem das vias meso-estriatais, mesolímbicas e mesocorticais), ao nível estriatal ou do núcleo acumbens e podem induzir esterotipias. Sendo que no autismo encontramos um quadro clínico largamente dominado pelas esterotipias de movimento ou de atitude, imagina-se que um antagonista opióide ou agonista das encefalinases pudessem ter uma ação benéfica sobre os comportamentos autísticos. A equipe de GILBERG, em Gotteborg, trabalha atualmente nesta direção.

Neurofisiologia do Autismo

Trabalhos neurofisiológicos da escola de Tours e da UCLA são unânimes em aceitar uma dificuldade de modulação intersensorial a nível subcortical no autismo. A modulação destas aferências sensoriais, assim como de suas aferências motoras são produzidas na formação reticular.

Os processos aí envolvidos são a atenção seletiva, a percepção, associação, intenção, emoções, e mesmo a comunicação. A inervação destas vias é fundamentalmente dopaminérgica, assim como a das ligações mesolímbicas e córtico-estriatais.

Não fica então difícil supor que no autismo temos basicamente o envolvimento de estruturas de "base", do primeiro sistema de Luria, com suas projeções corticais. Um problema afetando predominantemente estruturas mesodiencefálicas e reticulares de ativação e modulação. Um sistema inter e supramodal, que alterado, seria responsável pela dificuldade moduladora das aferências sensoriais e afetivas provenientes do exterior, assim como de uma liberação em "negativo" de alguns sintomas positivos como as esterotipias e hiperatividade. Ou seja, o sistema negativo ("lesional" numa concepção neo-jacksoniana) seria a insuficiência moduladora dopamino-dependente e suas consequências, a sintomatologia, o positivo "liberado".

Pacientes e Métodos

Utilizamos os critérios diagnósticos do CID X e DSM III-R acima relatados. Excluímos do estudo, como

sugere o CID, os pacientes portadores de autismo secundário e outras categorias de distúrbios globais do desenvolvimento.

Três pacientes com idade de 5, 9 e 12 anos, fazendo respectivamente uso de 100, 200 e 400 mg de tioridazina por dia foram incluídos no estudo.

Foram avaliados quando do uso de ticridazina, durante o período de "wash-out" de um mês e durante o uso da buspirona.

Utilizamos nesta avaliação a escala ERC-A III (Bretonneau III), sistematizada pela escola de Tours, que consta em uma avaliação quantitativa do estado clínico dos autistas. Esta escala (será objeto de um trabalho posterior) é composta por 29 sintomas agrupados em 7 rubricas. Cada sintoma é notado de 0 a 4 segundo a frequência de aparição: 0-nunca, 1 - às vezes, 2 - freqüentemente, 3 muito freqüentemente, 4 - sempre. A cotação é efetuada semanalmente.

As 7 rubricas compõem-se do agrupamento sintomatológico nuclear do autismo:

- a - isolamento.
- b - distúrbios da comunicação.
- c - reações bizarras ao ambiente (rituais, compulsões, utilização parcial dos objetos).
- d - motricidade perturbada (esterotipias, agitação).
- e - reações afetivas inadequadas (agressividade, angústia).
- f - distúrbios das funções instintivas.
- g - distúrbios cognitivos, perceptivos, proséxicos.

O cloridrato de Buspirona foi iniciado com uma dose de 5 mg (um comprimido ao dia) com acréscimo de mais 5 mg a cada 10 dias, em três tomadas diárias, durante 30 dias. Dose final: 15 mg/dia.

Foi feito controle laboratorial (hemograma, vhs, renais-uréia, creatinina, hepatológicos, gama gt, tgo, tgp) semanal e ambulatorial (medidas ponderais e avaliação clínica) diariamente.

Resultados

Por uma questão de melhor compreensibilidade, agrupamos os itens da escala ERC-A nas 7 rubricas e só apresentamos os que tiveram mudanças significativas nas três etapas da mensuração (inicial, no período de wash-out e no período-teste).

Os itens isolamento, distúrbios de comunicação, reações bizarras ao ambiente, distúrbios das funções instintivas (sono e alimentação) permaneceram inalterados.

No período de abstinência dos neurolépticos, (wash-out) a rubrica mais afetada foi a motricidade perturbada que passou de uma média de 2 (freqüentemente) para 3, ou seja, muito freqüentemente. O item dos distúrbios atencionais também passou de uma média de 2 para 3, ou seja, com a retirada do

neuroléptico, houve um incremento na atividade motora e do déficit de atenção.

Durante o período de teste com a bupiriona, as alterações de motricidade passaram de 3 (muito frequentes) para 4 (constantas) nas 3 crianças. A hipoprosexia também aumentou passando de 3 para 4 em relação ao período de wash-out.

O item de reações afetivas inadequadas, passou de 2 para 3 em duas crianças e de 3 para 4 em outra.

Em síntese, houve uma grande modificação nos itens relativos à motricidade, reações afetivas inadequadas e prosexia, no sentido de uma deterioração destes comportamentos.

De um forma mais descritiva, podemos assim enumerar conjuntamente as constatações clínicas do período de retirada dos antipsicóticos e de experiência:

- a - aumento da atividade motora;
- b - aumento das emissões vocálicas;
- c - redução da tenacidade da atenção;
- d - maior presença de disforias;
- e - alternância de estados afetivos, indo da apatia à agitação clástica;
- f - maior emissão de comportamentos automutilatórios;
- g - aumento da angústia;
- h - aumento das estereotipias, tiques, ritmias e atividades autoestimulativas.

Uma das crianças (12 anos) apresentou episódio hipotímico durante o tratamento, enquanto fazia uso de 15 mg de bupiriona.

Discussão

Apesar de algumas controvérsias, a bupiriona mostrou-se eficaz em provas laboratoriais e em vários trabalhos clínicos como agente ansiolítico, provalmente sem relação com os complexos receptores GABA e benzodiazepínicos.

Provas de laboratórios como as acima relatadas no item farmacologia, fizeram pressupor-se uma atividade antipsicótica (antagonista dopaminérgica) que não se verificou na clínica, até o momento.

No entanto, não tínhamos conhecimento de nenhum trabalho em estados psicóticos infantis, até o aparecimento do trabalho de REALMUTO e col. onde fazem a comparação dos resultados obtidos com a bupiriona, metilfenidato e fenfluramina, obtendo resultados "equivocos" com a primeira. No entanto, nenhum dos sujeitos mostrou-se pior com o uso da bupiriona, ao contrário do metilfenidato e fenfluramina. Seu estudo foi aberto, com 4 pacientes, com idade de 9 anos utilizando-se de um teste sensoriomotor (ABC), o teste de Conners para hiperatividade e um inventário de "performances" sociais não especificado. Não sendo testes específicos para crianças autistas talvez seu estudo tenha ficado prejudicado na análise psicopatológica. Utilizou, como nós, 3 doses diárias de 5 mg durante 4 semanas. Houve "ligeira melhora" nos

comportamentos tais como: hiperatividade, estereotipias, agitação.

Já Raley e col., em um estudo aberto com 3 adultos autistas (critério DSM III-R) que mostrava forte componente ansioso, associado à patologia de base, obtiveram melhora da angústia com o uso de bupiriona. Como seu estudo foi feito em uma instituição para deficientes mentais adultos, incluindo autistas (o critério DSM III-R como dissemos acima é muito vasto) cujo sintoma-alvo era a ansiedade e não o autismo, objetamos: seu critério de inclusão pode ter sido muito vasto, admitindo "oligofrênicos secundariamente autizados"; seu sintoma-alvo não tem necessariamente algo a ver com o núcleo psicopatológico fundamental do autismo, que seguramente não é a ansiedade.

A "hibridez da bupiriona" agonista e antagonista dopaminérgica ao mesmo tempo é um grande obstáculo à interpretação destes dados. A própria neuroquímica da dopamina dificulta as coisas pois seu sistema é rico de contradições como por exemplo: a interrupção de via nigro-estriatal por ação iontoforética tóxica específica dopaminérgica da hidroxi-6-dopamina determina uma hiperativação do sistema por hipersensibilidade de deservação ou de "desacostume".

Nossa experiência clínica, porém, vai no sentido de se admitir que a ação predominante da bupiriona em autistas é a de um hiperfuncionamento dopaminérgico, sintomaticamente deduzido pelo aumento das estereotipias e da hiperatividade.

Sua atividade reputada como antagonista pré-sináptica da dopamina não me parece ter efeitos benéficos sobre o autismo.

Evidentemente que, não sendo estudo randomizado duplo-cego, nosso trabalho é muito rudimentar, acrescentando-se ainda a grande dificuldade que temos em separar o que é a sintomatologia por privação do neuroléptico (sabidamente eficaz sobre muitos comportamentos autísticos, como por exemplo hipoprosexia, instabilidade psicomotora, auto agressividade) e o que é devido ao efeito da droga. Pareceu-nos que esta última incrementou significativamente as atividades estereotipadas e os fenômenos afetivos desagradáveis como angústia e agressividade.

Sendo a bupiriona um agonista colinérgico indireto central, por sua ação inibidora sobre o núcleo dorsal do tálamo, dever-se-ia esperar, que através da fórmula hiperatividade colinérgica = hipoatividade dopaminérgica, pudesse haver algum benefício, que infelizmente não constatamos.

Por outro lado sua ação antagonista dopaminérgica pré-sináptica faria esperar uma diminuição dos estereótipos por uma maior liberação dos fluxos córtico-estriatais, evitando-se a reverberação estereotípica por dificuldade de processamento superior. Também isto não foi observado.

Conclusão

Sem nos delongarmos sobre os prováveis efeitos ansiolíticos da bupirona, alinhamo-nos com os autores que não observaram nenhum benefício da bupirona sobre os sintomas psicóticos.

Resultados como os acima citados sobre os episódios de "ansiedade" em autistas me parecem escamotear o problema psicopatológico fundamental da doença.

O arsenal terapêutico para o autismo, excetuando-se os inconstantes resultados com a pirodoxina-magnésio e com o tratamento sintomático com os neurolépticos continua decepcionante.

No entanto, bons resultados dos neurolépticos sobre comportamentos disruptivos e hipoprosexia nos afastam do nihilismo terapêutico completo.

O melhor conhecimento da neuroquímica e fisiologia do autismo associado à delimitação correta dos efeitos farmacológicos de algumas drogas parcialmente efetivas é um caminho promissor.

SUMMARY

Three autistic children were treated in a open-label trial with bupirone. Each treatment phase lasted four weeks. The author considered bupirone ineffective or perhaps harmful for autistic symptoms. He makes a little up-to-date of neurochemistry, neurophysiology and nosographic considerations about autism.

KEY WORDS

Autism. Bupirone. Therapeutic.

Bibliografia

1. APA - American Psychiatric Association. DSM-III-R. Washington DC, Author, 1988.
2. BARTHELEMY, C.; BRUNEAU N.; COTTET-EYMARD, J.M.; GARREAU B.; LELORD, G.; MUH, J.P. - Urinary free and conjugated catecholamines and metabolites in autistic children. *J Autism Dev Disord*, **18,4**, 1988 a.
3. CONSTANTIN, J. - Les modulations de sensibilité récepteurs dopaminergiques dans le système nerveux central. *Encephale*, **121-149**, 1979.
4. DAVIS, L. - Bupirone: chemical profile of a new class of anxiolytic agents. *J. Clin Psych.*, **43:12** (sec.2), 1982
5. EISON, M.S.; EISON, A.S. - Bupirone as a midbrain modulator: anxiolysis unrelated to traditional benzodiazepine mechanisms. *Drug Dev Res*, **4:109-119**, 1984.
6. LELORD, G.; GARREAU, B.; BARTHELEMY, C.; BRUNEAU, N.; SAUVAGE, D. - Aspects neurologiques de l'autisme de l'enfant. *Encephale*, **12:71-76**, 1986.
7. MARTINEAU, J.; BRUNEAU, B.; GARREAU, G.; BARTHELEMY, C.; MUH, J.P.; LELORD, G. - Interet des marqueurs cliniques et biologiques dans les syndromes autistiques de l'enfant. *Rev EEE Neurophysiol Clin.*, **17:159-167**
8. PETIT, M. - Dopamine et serotonine dans les troubles du développement global de l'enfant. Introduction. In: LELORD, G.; MUH, J.P.; PETIT, M.; SAUVAGE, D. *Autisme et troubles du développement global de l'enfant*. ESF. Paris, 1990.
9. RATEY, J.J.; SOVNER, R.; MIKKELSEN, E.; CHMIELKINSKI, H.E. - Bupirone therapy for maladaptive behavior and anxiety in developmentally disabled persons. *Clin Psychiatry*. **50:382-384**, 1989.
10. REALMUTO, G.M.; AUGUST, G.J.; GARFINKEL, B.D. - Clinical effect of bupirone in autistic children. *J Clin Psychopharmacol*. **9:122-125**, 1989.
11. SIMON, H. - Neurones dopaminergiques et comportement. In: LELORD, G.; MUH, J.P.; PETIT, M.; SAUVAGE, D. *Autisme et troubles du développement global de l'enfant*. ESF. Paris, 1990.
12. TASSIN, J.P. - Systeme dopaminergique meso-cortical et l'heteroregulation des recepteurs dopaminergiques: implication dans la desorganisation des comportements. In: *Ibidem*.
13. WHO. - Tenth revision of the international classification of diseases: mental, behavioural and developmental disorders. Geneve, 1989, draft.

Endereço para correspondência:

Marcelo Caixeta
Hospital Neuro-psiquiátrico
R. Pe. Hildebrando, qd 1, Lt. 6
CEP 74515 - Goiana, GO.