



Aspectos farmacológicos, efeitos anticonvulsivantes e neuroprotetores da buspirona

Paula Benvindo Ferreira¹; Ítala Mônica de Sales Santos²; Rivelilson Mendes de Freitas^{3*}

¹Discente do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

²Discente do Curso de Enfermagem da Universidade Federal do Piauí, Picos, PI, Brasil.

³Professor Adjunto do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

RESUMO

A buspirona é o primeiro fármaco da classe das azapironas e a única comercializada no Brasil. O objetivo do presente trabalho foi conduzir uma revisão de literatura sobre os aspectos farmacológicos da buspirona, bem como demonstrar seus efeitos anticonvulsivantes e neuroprotetores no modelo de convulsão induzido por pilocarpina. Para tanto, foi realizada uma revisão da literatura usando as palavras-chaves *buspirone, action mechanism, pharmacokinetics, indications, adverse effects, nomenclature e structure*, por intermédio do MEDLINE e LILACS, bem como foram inseridos os resultados experimentais encontrados em camundongos pré-tratados com buspirona no modelo de convulsão induzido por pilocarpina. A busca incluiu todos os artigos completos, resumos, estudos de caso, pré-clínicos e clínicos nos idiomas português e inglês compreendidos entre os anos de 1982 e 2010. Com base na revisão, pode se perceber que ainda existem muitas questões sem respostas sobre a farmacologia da buspirona. Somente a descrição do mecanismo de ação é insuficiente para explicar todos os efeitos produzidos pela buspirona. Além disso, em nossos estudos farmacológicos demonstramos que a buspirona apresenta efeitos anticonvulsivantes e neuroprotetores em camundongos no modelo de convulsão induzido por pilocarpina. Existem poucas informações na literatura sobre o mecanismo de ação que explicaria os efeitos adversos da buspirona, bem como suas propriedades anticonvulsivantes e neuroprotetoras. Dessa forma, são necessários mais estudos para fornecer as informações necessárias, bem como para esclarecer as suas propriedades farmacológicas, contribuindo com o conhecimento dos profissionais, a fim de prevenir os efeitos adversos durante o tratamento clínico com a buspirona.

Palavras-chave: Buspirona. Mecanismo de Ação. Reações adversas. Indicações. Farmacocinética.

INTRODUÇÃO

A buspirona é o primeiro fármaco da classe das azapironas e a única desta classe comercializada no Brasil, foi sintetizada na década de 70 e aprovada pela *U.S. Food and Drug Administration* em 1986 (Andreatini et al., 2001; Caixeta, 1995). É um composto não-benzodiazepínico com propriedades ansiolíticas (Santos et al., 2006) e sem atividade anticonvulsivante, miorelaxante e hipnótica, sendo, por isso, denominado de ansioseletivo (Goa & Ward, 1986). Também difere dos benzodiazepínicos por não causar depressão no Sistema Nervoso Central (SNC) (Lima et al., 2002).

Denominada cientificamente 8-4-4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinybutyl-8-azaspiro 4,5-decane-7,9-dione, a buspirona (Figura 1) apresenta uma estrutura química única com dois análogos estruturais: 4,4-dimetil-1-[4-[4-(2-quinolinyl)-1-piperazinyl]-butil]-2,6-piperidinedione e 8-[4-[4-(2-quinolinyl)-1-piperazinyl]-butil]-8-azaspiro [4,5] decano-7,9-dione (Chilmonczyk et al., 1995).

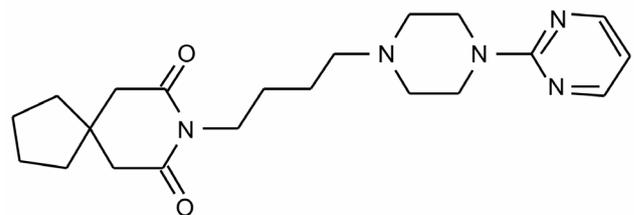


Figura 1: Estrutura química do 8-4-4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinybutyl-8-azaspiro 4,5-decane-7,9-dione (buspirona).

Um estudo realizado com análogos sintetizados da buspirona revelou que estes compostos possuem atividade ansiolítica semelhante à buspirona, bem como afinidade por receptores dopaminérgicos D_2 -símile (New et al., 1986). Estudos conduzidos no Brasil demonstraram a eficácia da buspirona como primeira escolha em diversas condições patológicas em que a ansiedade está associada e comprometendo o estado geral do paciente.

O objetivo deste trabalho é esclarecer, por meio de uma revisão de literatura, aspectos relativos à buspirona como mecanismo de ação, farmacocinética, indicações, interações medicamentosas, efeitos adversos, neurotoxicidade e contraindicações, bem como demonstrar seus efeitos anticonvulsivantes e neuroprotetores em

Autor correspondente: Rivelilson Mendes de Freitas - Laboratório de Pesquisa em Neuroquímica Experimental do Núcleo de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal do Piauí - UFPI, Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Ininga, CEP.64049-550, Teresina, Piauí. e-mail:rivelilson@pq.cnpq.br

camundongos no modelo de convulsão induzido por pilocarpina.

Diante dessa contextualização, também pretende-se investigar os efeitos do tratamento agudo com buspirona em doses repetidas no modelo de convulsão induzido por pilocarpina, uma vez que este estudo poderá fornecer subsídios para um estudo pré-clínico detalhado, esclarecendo os benefícios, ou não, do seu uso no tratamento da epilepsia, tendo em vista que pode não apresentar as desvantagens do tratamento clínico com benzodiazepínicos como o efeito sedativo pronunciado, e a síndrome de abstinência, que causa exacerbação das crises convulsivas se o medicamento for suspenso (Rang & Dale, 2004).

METODOLOGIA

Realizou-se um levantamento bibliográfico sobre a buspirona, um fármaco não benzodiazepínico com ação ansiolítica de grande importância terapêutica nos transtornos de ansiedade generalizada.

A revisão contemplou artigos completos, resumos, estudos de caso, pré-clínicos e clínicos nos idiomas português e inglês compreendidos entre os anos de 1982 e 2010, por meio da busca das bases de dados LILACS e MEDLINE. Para busca dos trabalhos foram utilizadas as palavras-chave em inglês: *bupirone*, *action mechanism*, *pharmacokinetics*, *indications*, *adverse effects*, *nomenclature* e *chemistry structure* e em português: buspirona, mecanismo de ação, farmacocinética, indicações, efeitos adversos, nomenclatura e estrutura química. Além disso, foram incluídos os resultados experimentais obtidos com camundongos pré-tratados com buspirona no modelo de convulsão induzida por pilocarpina.

Foram encontrados um total de 100 artigos - por meio da busca com as palavras chaves selecionadas - para o estudo nas bases de dados, sendo destes: 48 artigos disponíveis na base LILACS e os outros 52 na base MEDLINE; no entanto, foram selecionados para a revisão 54 artigos que atenderam aos critérios de inclusão do estudo.

Os critérios de exclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em espanhol; artigos repetidos nas bases de dados, não disponíveis e sem resumo que retratassem a temática referente à revisão de integrativa. Para o estudo foram lidos apenas os artigos selecionados para a elaboração do manuscrito.

MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação da buspirona só começou a ser esclarecido na década de 90, devido à necessidade crescente de um fármaco ansiolítico desprovido de efeitos adversos severos (Seo et al., 1999).

É sabido que a buspirona tem alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos do subtipo 5-HT_{1A} e que não interage com receptores benzodiazepínicos ou GABAérgicos (Erhorn, 2008). Atualmente, têm-se duas hipóteses sobre o mecanismo de ação da buspirona ao agir como agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A}, a saber: primeiramente, interagindo com os receptores pré-sinápticos somatodendríticos diminuindo a frequência de excitação dos neurônios serotoninérgicos pré-sinápticos;

e/ou atuando como agonista parcial nos receptores pós-sinápticos, competindo com a serotonina por esses receptores, conseqüentemente, diminuindo a ação da buspirona (Andreatini et al., 2001).

Além disso, a buspirona produz um aumento na densidade dos receptores D₂ no corpo estriado de ratos adultos, com forte possibilidade de interação entre os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico (Lima et al., 2002). Estudos farmacológicos em nível molecular evidenciam essa interação e indicam que outros sistemas de neurotransmissores podem estar envolvidos no seu mecanismo de ação (Taylor et al., 1985).

A buspirona também promove alterações sobre o sistema dopaminérgico nigroestriatal e mesolímbico, serotoninérgico na rafe e noradrenérgico no *locus coeruleus* (Riblet et al., 1984). Ao interagir com o sistema dopaminérgico pode tanto facilitar quanto dificultar a neurotransmissão dopaminérgica (Riblet et al., 1982); essa hibridizadora dificulta muitas vezes a interpretação de dados obtidos em estudos experimentais.

Um estudo controlado com adultos portadores de retardo mental nos graus leve e moderado e com graves distúrbios comportamentais revelou que, durante o tratamento com uma dose máxima de 50 mg/dia, a buspirona pode agir como agonista 5-HT_{1A} e reestabelecer a homeostase do sistema serotoninérgico (Verhoeven & Turnier, 1997).

FARMACOCINÉTICA

A buspirona é bem absorvida quando administrada via oral. Sofre metabolismo de primeira, através de reação enzimática com o citocromo CYP3A4 (Anderson et al., 1996), e apresenta uma biodisponibilidade de aproximadamente 4%. Quando administrada junto às refeições tem a sua biodisponibilidade aumentada, uma vez que essa interação diminui o metabolismo de primeira passagem, devido a um aumento no tempo do esvaziamento gástrico (Gammans et al., 1986). É eliminada por metabolismo oxidativo em um metabólito ativo, o 1-pyrimidinyl-piperazine, que apresenta de 1% a 20% da potência da buspirona e um inativo, a 5-hidroxi-buspirona. A dose terapêutica da buspirona deve variar entre um mínimo de 30 mg/dia e um máximo de 60 mg/dia (Andreatini et al., 2001), - embora tenha demonstrado atividade na ansiedade generalizada com doses entre 15 e 30 mg/dia (Bonvalot et al., 1988). Menos de 1% da dose administrada é excretada na forma inalterada. A depuração plasmática é reduzida em portadores de cirrose hepática e insuficiência renal (Bonvalot et al., 1988; Gammans et al., 1986).

Sua meia-vida ($T_{1/2}$) varia de 2 a 8 horas. Liga-se fortemente à albumina e à glicoproteína ácida (Gammans et al., 1986). Salazar et al. (2001) analisaram a farmacocinética e a tolerância da buspirona administrada via oral em três grupos etários: 13 crianças, 12 adolescentes com distúrbios de ansiedade e 14 adultos saudáveis. Neste estudo foi observada uma rápida absorção em todos os grupos, com concentração plasmática maior em crianças e menor em adultos. A concentração de 1-pyrimidinyl-piperazine também foi significativamente maior no grupo de crianças. A droga foi bem tolerada por toda a população em estudo:

68% das crianças e adolescentes referiram letargia, 48% cefaléia e 20% dispepsia; e, nos adultos, predominou como efeito adverso a sonolência (21,4%).

INDICAÇÕES

Devido as suas propriedades ansiolíticas, a buspirona foi introduzida na medicina para o tratamento da ansiedade generalizada, embora possua também efeitos antidepressivos. É indicada na prática clínica para portadores de transtorno de ansiedade, ansiedade crônica, idosos ansiosos e indivíduos que apresentam sintomas mistos de ansiedade e depressão (Rickels, 1990; Seo et al., 1999). Pode ser utilizada também em substituição aos benzodiazepínicos devido à semelhança na eficácia e menor incidência e frequência de reações adversas, como sedação e relaxamento (Honorato & Catalán, 1990; Bonvalot et al., 1988; Goa & Ward, 1986).

McAloon et al. (1995) demonstraram, durante um experimento em ratos que apresentavam infiltração leucocitária, que a buspirona possui ação imunossupressora quando administrada tópica ou sistemicamente. Os achados revelaram uma atividade não conhecida da buspirona, que necessita ser melhor elucidada.

Inúmeros estudos buscam conhecer o uso terapêutico da buspirona em outras patologias (Mallat-Tostes, 1995; Brahm et al., 2008; Andreatini et al., 2001): há relatos na literatura de portadores da Síndrome de Rett que apresentaram melhora significativa na disfunção respiratória após serem tratados com buspirona (Andaku et al., 2005). O uso *off-label* de portadores de deficiência intelectual e transtorno autístico com comportamento autodestrutivo, como alternativa aos antipsicóticos em pacientes que não os toleram, apresentaram redução do comportamento agressivo, o que sugere um uso potencial da buspirona no autismo, porém, sem atividade no comprometimento intelectual (Brahm et al., 2008).

A buspirona também demonstrou atividade na ansiedade infantil: Hanna et al. (1997) observaram a remissão dos sintomas ansiosos em portadores de laringomalácia e disfagia faríngea com dificuldades relacionadas à alimentação. O tratamento com 12,5 mg/dia aliviou a ansiedade relacionada ao ato de comer, a ansiedade social e a capacidade de autoalimentação que resultaram em ganho de peso e melhora do estado geral. Nessa situação a medicação é bem tolerada e os benefícios persistem com a administração diária do fármaco.

O uso da buspirona é indicado para o tratamento do distúrbio de ansiedade em idosos, com poucos efeitos colaterais (Ângulo, 1990; Rodrigues & Massud Filho, 1989). É um fármaco eficaz no transtorno de ansiedade da terceira idade em comparação com outros ansiolíticos e benzodiazepínicos (Byrne, 2002); no entanto, mais estudos são necessários a fim de esclarecer seus efeitos adversos, posologia e interações farmacológicas.

A buspirona demonstra eficácia em portadores de ansiedade associada aos distúrbios cardiovasculares com melhora dos sintomas a partir da segunda semana de tratamento; os efeitos colaterais observados foram mínimos e/ou desapareceram com a continuidade do tratamento (Nero Jr et al., 1987; Ramires et al., 1993). Especificamente na neurose cardíaca, a buspirona obteve

resultados benéficos, com desaparecimento dos sintomas característicos da neurose (Cunha & Camargo, 1987). O cloridrato de buspirona também reduz a ansiedade na síndrome do climatério (Hegg et al., 1989).

Um grande benefício que o tratamento com buspirona acarreta é o de não afetar o estado de alerta, a memória e a habilidade psicomotora, não interferindo no desempenho das atividades cotidianas dos indivíduos que a utilizam terapêuticamente (Rodrigues & Massud Filho, 1988; Coutinho, 1988; Hegg et al., 1989; Hart et al., 1991; Ramires et al., 1993). Tem ainda a vantagem de não potencializar os efeitos depressores do álcool, não ter potencial para abuso e não causar dependência (Erhorn, 2008).

Um estudo realizado recentemente revelou um aumento na neurogênese de mamíferos (gambá) por meio da ativação de receptores 5-HT_{1A} ao ser administrado buspirona, devido a sua ação agonista parcial nestes receptores. O aumento da neurogênese resultou em melhora da memória espacial e emocional do componente, sendo, portanto, indicativo de que a buspirona pode ser uma alternativa para tratar problemas relacionados ao envelhecimento (Grabiec et al., 2009).

Estudos demonstram que a associação da buspirona com a carbamazepina apresenta de 60% a 70% de eficácia no tratamento do alcoolismo (Mallat-Tostes, 1995). Sena et al. (1997), em estudo com a mesma associação, verificaram 47,3% de remissão parcial ou total da dependência ao álcool, sem interação ou efeitos adversos durante seis meses de tratamento. Há relatos da utilização da associação com a moclobemida para tratar a síndrome de dependência ao álcool, no entanto, essa associação ainda precisa ser melhor investigada.

A buspirona reverte os prejuízos produzidos pelo álcool com maior eficiência que o diazepam (Erwin et al., 1989) e é também melhor tolerada e mais segura que este, sendo preferida pelos usuários (Bueno & Laks, 1988). A associação de buspirona com neurolépticos como a clorpromazina e a trifluoperazina em alcoólatras reduz os riscos de efeitos adversos produzidos pelos neurolépticos (Mallat-Tostes, 1995).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Poucos estudos investigaram a buspirona em associação com antidepressivos, porém sabe-se que alguns antidepressivos inibem a enzima CYP3A4 do citocromo P450, e, devido à esta atividade, os estudos devem ser controlados para evitar interações medicamentosas entre os fármacos. É necessário cautela nessa experimentação, já que há riscos para síndrome serotoninérgica (Santos et al., 2006).

Clay & Adams (2003) observaram que a interação entre ritonavir e buspirona é caracterizada pelo desenvolvimento de ataxia, letargia, rigidez muscular, tremores e fadiga muscular. Os sintomas desapareceram com a diminuição da dose de buspirona e com a substituição do ritonavir pelo amprenavir. Supõe-se que essa interação ocorre devido ao efeito inibitório do ritonavir sobre o CYP3A4, que levou ao aumento dos níveis séricos de buspirona.

EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos decorrentes do uso da buspirona são mínimos em comparação a outros ansiolíticos e a fármacos que, anteriormente à sua descoberta, eram utilizadas para a mesma finalidade. Apresenta menor comprometimento psicomotor e sedação que o diazepam e o clorazepato (Newton et al., 1982) e menos sedação e letargia que o alprazolam e lorazepam (Cohn & Wilcox, 1989). Os efeitos colaterais sedação e sonolência são menos intensos quando comparados ao bromazepam (Silva & Rushel, 1987).

Os efeitos adversos mais frequentemente observados são tontura, cefaléia, sonolência, distúrbios gastrointestinais e insônia. Ocasionalmente também foram observados: nervosismo, excitação, zumbido, sialosquiose, mal estar, náusea, inquietação, vertigens e fadiga (Ângulo, 1990; Bastos, 1987).

Predominantemente as reações adversas são leves e podem, em alguns casos, desaparecer com o ajuste da dose administrada, com a continuidade do tratamento ou espontaneamente (Bastos, 1987). Dificilmente é necessário interromper o tratamento por causa das reações apresentados pelo paciente, já que os benefícios que a medicação promove se sobrepõem aos sintomas desagradáveis. Essa segurança somada à eficácia e à boa tolerância são características relatadas pelos usuários durante o tratamento.

CONTRAINDICAÇÕES

Não há muitos estudos sobre os estados ou condições patológicas em que a buspirona é contraindicada, porém sabe-se que indivíduos com uso prévio de benzodiazepínicos têm diminuída a resposta terapêutica à buspirona.

O tratamento da fobia social é contraindicado com a buspirona: observou-se uma leve melhora na sintomatologia, porém os indivíduos em estudos referiram tontura, que os fizeram abandonar o tratamento (Nardi, 2001).

Um estudo aberto com três crianças autistas concluiu que a buspirona pode ser ineficaz para tratá-las: alguns sintomas autísticos relativos à motricidade, reações afetivas inadequadas e prosexia agravaram-se com o uso de buspirona, revelando uma piora e uma contraindicação específica nesse quadro (Caixeta, 1995). Além disso, não é recomendado o uso de buspirona como tratamento de rotina do transtorno do pânico (Rickels, 1990) - o uso em crianças menores de 18 anos bem como a dose indicada para essa faixa etária precisa ser melhor analisado.

ACÇÕES NEUROPROTETORAS E ANTICONVULSIVANTES

A buspirona foi originalmente desenvolvida como um medicamento antipsicótico, com propriedades ansiolíticas e antidepressivas. Atua como agonista dos receptores 5-HT_{1A} e reduz a severidade das convulsões induzidas por pilocarpina. Assim, sugere-se que a estimulação dos receptores 5-HT_{1A} podem inibir as crises convulsivas induzidas por pilocarpina.

As convulsões podem estar relacionadas ao estresse oxidativo e a neurotoxicidade. Considerando-se que o

agonista do receptor 5-HT_{1A} pode exercer efeitos benéficos sobre as defesas antioxidantes enzimáticas cerebrais, foi avaliada a influência da buspirona sobre o estresse oxidativo causado pela convulsão induzida por pilocarpina. Neste modelo o metabolismo da dopamina pode gerar um aumento do estresse oxidativo e da degeneração neuronal, causando dano neuronal. As alterações comportamentais provocadas pelas crises convulsivas foram reduzidas pela buspirona. Esses resultados demonstram o benefício do pré-tratamento com buspirona em reduzir as crises convulsivas relacionadas ao estresse oxidativo.

Foi verificado o aumento do nível de peroxidação lipídica e formação de nitrito em homogenatos a partir do hipocampo de ratos adultos, após a primeira hora da fase aguda das convulsões. Esses dados são refletidos pelo aumento do TBARS (substâncias reativas com o ácido tiobarbitúrico) e de nitrito, que podem estar relacionado à formação intermediária de radicais livres durante as convulsões induzidas por pilocarpina. Esses dados reforçam os resultados obtidos nos trabalhos anteriores em nosso laboratório (Freitas et al., 2005). Durante as convulsões podem ser observados no cérebro efeitos deletérios, devido à geração de espécies reativas derivadas do oxigênio (EROS) que, na ausência de um mecanismo de defesa eficiente, causa peroxidação lipídica no hipocampo, corpo estriado e córtex frontal (Freitas et al., 2005; Hoyer & Boddeke, 1993). O hipocampo é particularmente susceptível à peroxidação lipídica devido à presença simultânea de níveis elevados de ácidos graxos poliinsaturados e ferro (Halliwell & Gutteridge, 1989), além de apresentar um número reduzido de sistemas antioxidantes.

Estudos histopatológicos realizados para esclarecer as alterações cerebrais observadas durante as convulsões demonstraram que 60% dos animais tratados com pilocarpina (400 mg/kg) apresentam danos no hipocampo cerebral durante a fase aguda das convulsões. Em contraste, apenas 20% dos animais pré-tratados com buspirona (5 mg/kg), e que receberam pilocarpina na mesma dose apresentaram menor comprometimento na região do hipocampo. Seguindo o protocolo experimental, foi observado que nenhum dos animais que receberam apenas solução salina 0,9% ou buspirona apresentou danos cerebrais. Estes resultados reforçam que o estresse oxidativo observado durante as convulsões pode ser causado pelo aumento na produção de EROS, e sugerem uma atividade neuroprotetora e anticonvulsivante da buspirona, devido à redução na formação dessas EROS, durante as convulsões induzidas por pilocarpina (Freitas et al., 2010). Nossos achados também sugerem um potencial uso da buspirona como agente neuroprotetor do SNC.

Durante a fase aguda das convulsões induzidas por pilocarpina não foram observadas alterações na atividade da superóxido dismutase e da catalase hipocampal, sugerindo que estas enzimas podem não estar envolvidas durante a instalação e/ou propagação dessa fase das crises convulsivas (Freitas et al., 2010). Tem sido demonstrado que o pré-tratamento com a buspirona durante a fase aguda das convulsões produz um aumento da atividade dessas enzimas antioxidantes no hipocampo de ratos, prevenindo a formação de EROS durante o processo convulsivo.

Estudos demonstraram que o receptor 5-HT_{1A} pode inibir a estimulação colinérgica e, portanto, contribuir

como um mecanismo compensatório para inibir ou cessar as convulsões induzidas por pilocarpina (Sato et al., 2008). Estes achados justificam, em parte, os efeitos anticonvulsivantes da buspirona observados durante os nossos estudos comportamentais. No entanto, mais estudos devem ser realizados para esclarecer o mecanismo de tais efeitos.

A buspirona (10 mg/kg) aumenta a densidade de receptores dopaminérgicos D₂-símile no corpo estriado de ratos adultos, revelando que o fármaco não só interage com a serotonina, mas também pode interagir com outros neurotransmissores cerebrais (Lima et al., 2002). Outros estudos demonstraram que a buspirona tem um metabólito farmacologicamente ativo (Inden et al., 2009; Kroll & Gassmayr, 1998), que pode interagir com outros sistemas de neurotransmissores.

Dessa forma, tentando contribuir com o esclarecimento das propriedades farmacológicas da buspirona, em nosso laboratório, foram utilizados ratos Wistar machos adultos com 2 meses de idade e peso variando entre 250 e 280 gramas, em experimentos com o objetivo de determinar se a buspirona pode exercer efeito anticonvulsivante e alterar o estresse oxidativo produzido durante a fase aguda das convulsões induzidas por pilocarpina. Os animais foram divididos em quatro grupos e tratados da seguinte forma: o primeiro e o segundo grupos foram tratados com buspirona (5 mg/kg, i.p.) ou solução fisiológica a 0,9% (i.p.) e 30 min depois receberam cloridrato de pilocarpina (400 mg/kg, i.p.). Os ratos foram observados neste intervalo de tempo (30 min) para a ocorrência de qualquer mudança de comportamento. Os tratamentos descritos anteriormente representaram os grupos de animais que receberam pré-tratamento com buspirona e em seguida pilocarpina e somente pilocarpina, respectivamente. Por sua vez, o terceiro e quarto grupos receberam solução salina 0,9% (i.p.; grupo controle) ou apenas buspirona (5 mg/kg, i.p.). Os animais tratados com dose elevada de pilocarpina apresentaram tremores (50%), convulsões tônico-clônica generalizadas (60%), com estado de mal epilético (60%), e 50% sobreviveram às crises convulsivas. Durante a primeira hora de observação, todos os animais do grupo pilocarpina apresentaram sinais colinérgicos periféricos (miose, piloereção, cromodacrioreia, salivação, diarreia e diurese) bem como, movimentos estereotipados, envolvendo o aumento da atividade de roer, coçar, mastigar e *wet-dog shakes* (ato de sacudir – semelhante a um cachorro molhado). Todos os animais pré-tratados com buspirona selecionados para o estudo, realizado anteriormente em nosso laboratório, foram observados durante 1 h depois do tratamento com pilocarpina e manifestaram alterações no comportamento (sinais colinérgicos periféricos (100%), tremores (50%), movimentos estereotipados (100%), convulsões (25%) e estado de mal epilético (10%)) (Freitas et al., 2010).

Em estudos anteriores, realizados por nosso grupo de pesquisa, verificamos que a pilocarpina instala a primeira convulsão em ratos adultos em aproximadamente $34,93 \pm 0,63$ minutos; por outro lado, quando os animais são pré-tratados com buspirona na dose de 5 mg/kg, 30 min antes da administração de pilocarpina há uma redução significativa de 35% no percentual de animais que desenvolvem crises convulsivas, e um aumento de 241% no período de latência

para instalação da primeira convulsão ($119,19 \pm 0,97$ min), bem como o pré-tratamento é capaz de aumentar em 40% a taxa de sobrevivência dos animais durante a fase aguda das convulsões. Ainda em nossos experimentos foi detectado que nenhum dos animais que receberam apenas solução salina 0,9% (grupo controle) ou buspirona na mesma dose dos animais pré-tratados demonstraram sinais de toxicidade e/ou alterações comportamentais associadas ao processo convulsivo (Freitas et al., 2010).

Estudos realizados anteriormente demonstraram que as convulsões induzidas por pilocarpina produzem mudanças no metabolismo de óxido nítrico (Freitas et al., 2004). A literatura demonstra que o aumento na formação de nitrito pode contribuir para o desenvolvimento da peroxidação lipídica, no hipocampo dos ratos, durante as convulsões (Freitas et al., 2005). Esses resultados demonstram que o tratamento com buspirona é capaz de reduzir o nível de peroxidação lipídica, provavelmente, por meio de aumento da atividade das enzimas antioxidantes, que diminuem de forma compensatória a formação de nitrito no hipocampo.

Dessa forma, em nossos experimentos, investigamos os efeitos da buspirona na dose de 5 mg/kg (i.p.) no nível peroxidação lipídica e nas concentrações de nitrito no hipocampo de ratos adultos, durante a fase aguda das convulsões induzidas por pilocarpina. Nossos achados, demonstraram que, durante a fase aguda das convulsões induzidas por pilocarpina, é possível observar um aumento significativo no nível de substâncias reativas com o ácido tiobarbitúrico (TBARS) e do conteúdo de nitrito hipocampal. Quando comparamos os animais pré-tratados com a buspirona com os grupos tratados apenas com pilocarpina e solução salina 0,9%, detectamos uma diminuição significativa em nível de peroxidação lipídica e conteúdo de nitrito no hipocampo de ratos adultos. Também foi verificado em nosso estudo que nenhum dos animais que receberam tratamento apenas com buspirona na dose de 5 mg/kg apresentaram alterações nesses parâmetros (Freitas et al., 2010).

Em nosso laboratório também foram verificados os efeitos da buspirona na dose de 5 mg/kg (i.p.) na atividade das enzimas antioxidantes (superóxido dismutase e catalase) no hipocampo de ratos adultos durante a fase aguda das convulsões induzidas por pilocarpina. Neste estudo anterior foi verificado que a atividade dessas enzimas antioxidantes não foram alteradas significativamente durante a fase aguda das crises convulsivas induzidas por pilocarpina. No entanto, no hipocampo dos ratos pré-tratados com a buspirona 30 min antes da administração de pilocarpina foi verificado um aumento na atividade dessas duas enzimas antioxidantes. De forma diferente, nenhum dos ratos adultos pré-tratados apenas com buspirona apresentaram alterações na atividade dessas enzimas (Freitas et al., 2010).

Continuando os estudos comportamentais e farmacológicos sobre as ações neuroprotetoras e anticonvulsivantes da buspirona no modelo de convulsão induzido por pilocarpina, decidimos avaliar em nosso laboratório os efeitos do pré-tratamento com doses repetidas de buspirona em camundongos Swiss adultos machos. Dessa forma, estes animais foram tratados por via oral com buspirona na dose 5 mg/kg durante 14 dias consecutivos para avaliar seus efeitos anticonvulsivantes no modelo de

convulsão induzido por pilocarpina; nossas descobertas demonstraram que esse pré-tratamento, reduz a taxa de mortalidade e o número de animais que convulsionam e que progridem para o estado de mal epilético. No entanto, novos estudos neuroquímicos precisam ser realizados para melhor compreensão do mecanismo de ação das propriedades neuroprotetoras e anticonvulsivantes da buspirona, bem como para avaliar sua ação no estresse oxidativo produzido durante as crises convulsivas.

Além disso, em outros estudos foi verificado que a clorpromazina atua por meio do bloqueio dos receptores 5-HT₂ e em D₂ de forma menos intensa. A clorpromazina reduziu o número animais que apresentaram convulsões e estado de mal epilético, bem como também decresceu a taxa de mortalidade (Freitas et al., 2006). A literatura relata que o bloqueio dos receptores 5-HT₂ reduz a propagação e manutenção das convulsões e estado de mal epilético, enquanto que, o receptor 5-HT₁ facilita o desenvolvimento das convulsões induzidas por pilocarpina (Dailey et al., 1992). Outro trabalho usando o modelo da associação lítio com pilocarpina, determinou a interação entre os sistemas colinérgicos e serotoninérgicos, observando que, quando receptores do subtipo 5-HT₂ são ativados pela serotonina, induzem o aumento da estimulação colinérgica provocando, entre outras alterações, o aumento do metabolismo do trifofasto de inositol (Jope & Williams, 1995).

Dados recentes indicam que a inibição mediada pelo GABA pode ser um dos alvos da ação central da pilocarpina que pode inibir as convulsões. Estudos de *binding* em neurônios hipocámpais, estriatais e corticais mostraram que a pilocarpina em alta dose reduz a concentração dos receptores GABAérgicos (Freitas et al., 2004), sugerindo que o efeito anticonvulsivante de drogas gabaérgicas pode ser mediado também através de canais de sódio voltagem-dependente, uma vez que ratos pré-tratados com drogas gabaérgicas apresentaram redução no número de convulsões, estado de mal epilético e morte (Freitas et al., 2006).

Os resultados mostram que as drogas com ação na neurotransmissão GABAérgica são muito ativas na inibição das convulsões induzidas por pilocarpina. Estes resultados corroboram com estudos farmacológicos anteriores, que mostraram proteção significativa dos animais contra convulsões induzidas por pilocarpina após o tratamento com diazepam, reforçando a hipótese da interação entre os sistemas gabaérgicos e colinérgicos, não somente durante a fase aguda como também na crônica, já que resultados descritos foram determinados para ratos epiléticos durante a fase crônica (Cavalheiro & Guedes, 1997).

O diazepam e clonazepam são drogas benzodiazepínicas usadas para o tratamento do estado epilético em humanos, uma condição que ameaça a vida e cujas crises convulsivas ocorrem quase sem interrupção. A vantagem do diazepam em relação aos outros benzodiazepínicos e a outros anticonvulsivantes é que ele age muito rapidamente. O clonazepam e o composto relacionado clobazam são considerados anticonvulsivantes relativamente seletivos (Rang & Dale, 2004).

O diazepam e o clonazepam, bem como a buspirona, não interferem nos sinais colinérgicos periféricos, movimentos estereotipados e tremores, sugerindo que o

sistema gabaérgico não interage nos efeitos periféricos mediados pela pilocarpina por meio do sistema colinérgico. Por sua vez, o diazepam mostrou-se bastante eficaz na redução do número de animais que convulsionam, que evoluem para o estado de mal epilético e no número de mortes. Também aumentou a latência de instalação da primeira convulsão e do estado de mal epilético. Os efeitos do diazepam foram melhores quando administrados em maiores doses, sugerindo possível efeito dose-dependente nas convulsões induzidas por pilocarpina.

Por sua vez, o clonazepam mostrou-se mais eficiente como anticonvulsivante em comparação ao diazepam. Provavelmente a redução maior nos parâmetros analisados dos ratos pré-tratados com clonazepam deve-se a sua maior seletividade como anticonvulsivante. No entanto, nossos resultados satisfatórios com a buspirona no modelo de convulsão induzido por pilocarpina, pode sugerir uma investigação detalhada em ensaios pré-clínicos para fornecer subsídios ao seu uso no tratamento da epilepsia em humanos, uma vez que pode não apresentar as mesmas reações adversas induzidas pelo tratamento clínico com benzodiazepínicos (Rang & Dale, 2004).

ABSTRACT

Pharmacological study of buspirone and its anticonvulsant and neuroprotective effects

Buspirone was the first drug in the class of azapirones and is the only one marketed in Brazil. The objective of this study was to conduct a literature review on the pharmacology of buspirone, as well as to demonstrate its neuroprotective and anticonvulsant effects in the model of seizures induced by pilocarpine. To this end, we employed the keywords *buspirone, action mechanism, pharmacokinetics, indications, adverse effects, nomenclature* and *structure* to perform a search of the literature, through MEDLINE and LILACS, and inserted the experimental results obtained in mice pretreated with buspirone in the model of seizures induced by pilocarpine. The search included all full articles, abstracts, case studies, pre-clinical and clinical studies in Portuguese and English, between the years 1982 and 2010. The review revealed that there are still many unanswered questions about the pharmacology of buspirone. A description of the mechanism of action alone is insufficient to explain all the effects produced by buspirone. Moreover, our pharmacological studies have shown that buspirone has anticonvulsant and neuroprotective effects in a mouse model of seizures induced by pilocarpine. There is little information in the literature about mechanisms that would explain either the adverse effects of buspirone or its anticonvulsant and neuroprotective properties. Thus, further studies are needed to provide the necessary information, as well as to clarify its pharmacological properties, in order to enable professionals to prevent adverse effects during clinical treatment with buspirone.

Keywords: Buspirone. Action mechanism. Adverse effects. Pharmacokinetics. Indications.

REFERÊNCIAS

- Andaku DK, Mercadante MT, Schwartzman JS. Buspirone in Rett syndrome respiratory dysfunction. *Brain Dev.* 2005;27(6):437-8.
- Anderson IM, Deakin JF, Miller HE. The effect of chronic fluvoxamine on hormonal and psychological responses to buspirone in normal volunteers. *Psychopharmacology.* 1996;128(1):74-2.
- Andreatini R, Boerngen-Lacerda R, Zorzetto Filho D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001;23(4):233-42.
- Ângulo MS. Estudo da eficácia e segurança do cloridrato de buspirona no tratamento dos sintomas da ansiedade na clínica geriátrica. *Arq Bras Med.* 1990;64(4):261-4.
- Bastos O. Estudo não comparativo de avaliação de eficácia e tolerância do cloridrato de buspirona em pacientes com sintomas de ansiedade em clínica psiquiátrica. *J Bras Psiquiatr.* 1987;36(6):353-6.
- Bonvalot T, Boulenger JP, Zarifian E. Buspirone: pharmacological and clinical properties of the first member of a new anxiolytic drug family. *Rev Med Interne.* 1988;9(1):97-103.
- Brahm NC, Fast Ga, Brown RC. Buspirone for autistic disorder in a woman with an intellectual disability. *Ann Pharmacother.* 2008;42(1):131-7.
- Bueno JR, Laks J. Atividade ansiolítica da buspirona: estudo comparativo com placebo e diazepam. *J Bras Psiquiatr.* 1988;37(2):97-9.
- Byrne GJA. What happens to anxiety disorders in later life? *J Bras Psiquiatr.* 2002;24(1):74-80.
- Caixeta M. Buspirona em crianças autistas: estudo aberto. *Rev Neuropsiq Inf Adole.* 1995;3(3):33-7.
- Cavalheiro EA, Guedes RCA. Blockade of spreading depression in chronic epileptic rats: reversion by diazepam. *Epilepsy Res.* 1997;27:33-40.
- Chilmonczyk Z, Les A, Wozniakowska A, Cybulski J, Kozio-l AE, Gdaniec M. Buspirone analogues as ligands of the 5-HT_{1A} receptor: 1. The molecular structure of buspirone and its two analogs. *J Med Chem.* 1995;38(10):1701-10.
- Clay PG, Adams MM. Pseudo-Parkinson disease secondary to ritonavir-buspirona interaction. *Ann Pharmacother.* 2003;37(2):202-5.
- Cohn JB, Wilcox CS. Baixo potencial de sedação da buspirona comparado com alprazolam e lorazepam no tratamento de pacientes com ansiedade: um estudo duplo-cego. *Rev Bras Med.* 1989;46(1-2):51-4.
- Coutinho RQ. Emprego do cloridrato de buspirona em cardiologia. *Rev Bras Med.* 1988;45(3):62-5.
- Cunha GP, Camargo MI. O emprego da buspirona na neurose cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 1987;49(1):61-5.
- Dailey JW, Yan QS, Mishra PK, Burger RL, Jobe PC. Effects of fluoxetine on convulsions and on brain serotonin as detected by microdialysis in genetically epilepsy-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260(2):533-40.
- Dimitriou EC, Dimitriou CE. Buspirone augmentation of antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18(6):465-9.
- Erhorn S. Buspirone. XPharm: The comprehensive pharmacology reference. 2008:1-5.
- Erwin CW, Linnoila M, Hartwell J, Guthrie S. Efeitos da buspirona e diazepam, puros ou em combinação com álcool, no desempenho de habilidades e potenciais evocados. *Rev Bras Med.* 1989;46(1-2):25-33.
- Freitas RL, Ferreira CM, Ribeiro SJ, Carvalho AD, Elias-Filho DH, Garcia-Cairasco N, Coimbra NC. Intrinsic neural circuits between dorsal midbrain neurons that control fear-induced responses and seizure activity and nuclei of the pain inhibitory system elaborating postictal antinociceptive processes: a functional neuroanatomical and neuropharmacological study. *Exp Neurol.* 2005;191(2):225-42.
- Freitas RM, Souza FCF, Vasconcelos SMM, Viana GSB, Fonteles MMF. Pilocarpine-induced status epilepticus in rats: lipid peroxidation level, nitrite formation, GABAergic and glutamatergic receptor alterations in the hippocampus, striatum and frontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004;78(2):327-32.
- Freitas RM, Souza FCF, Vasconcelos SMM, Viana GSB, Fonteles MMF. Oxidative stress in the hippocampus after status epilepticus in rats. *FEBS J.* 2005;272(6):1307-12.
- Freitas RM, Sousa FCF, Viana GSB, Fonteles MMF. Effect of gabaergic, glutamatergic, antipsychotic and antidepressant drugs on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Neurosci Lett.* 2006;408(2):79-83.
- Freitas RL, Santos IM, Souza GF, Tomé AR, Saldanha GB, Freitas RM. Oxidative stress in rat hippocampus caused by pilocarpine-induced seizures is reversed by buspirone. *Brain Res Bull.* 2010;81(4-5):505-9.
- Gammans RE, Mayol RF, Labudde JA. Metabolism and disposition of buspirone. *Am J Med.* 1986;80(2):41-51.
- Goa KL, Ward A. Buspirone: A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs.* 1986;32(2):114-29.
- Grabiec M, Turlejski K, Djavadian RL. The partial 5-HT_{1A} receptor agonist buspirone enhances neurogenesis in the opossum (*Monodelphis domestica*). *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19(6):431-9.
- Inden M, Kitamura Y, Tamaki A, Yanagida T, Shibaie T, Yamamoto A, Takata K, Yasui H, Taira T, Ariga H, Taniguchi T. Neuroprotective effect of the antiparkinsonian

- drug pramipexole against nigrostriatal dopaminergic degeneration in rotenone-treated mice. *Neurochem Int.* 2009;55(8):760-7.
- Kroll W, Gassmayr SE. Pre-operative anxiety, stress and pre-medication. *Baillière's Clin Anaesthesiol.* 1998;12(3):485-95.
- Hanna GL, Feibusch EL, Albright KJ. Buspirona treatment of anxiety associated with pharyngeal dysphagia in a four-year-old. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1997;7(2):137-43.
- Hart RP, Colenda CC, Hamer RM. Effects of buspirona and alprazolam on the cognitive performance of normal elderly subjects. *Am J Psychiatry.* 1991;148(1):73-7.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation: a radical chain reaction. In: Halliwell B, Gutteridge JMC (editors.). *Free Radicals in Biology and Medicine.* Belfast: University Press; 1989; p.188-276.
- Hegg R, Melo NR, Fonseca AM, Elias DS, Guarnieri Netto C. Efeitos terapêuticos do cloridrato de buspirona na síndrome do climatério. *J Bras Ginecol.* 1989;99(6):253-6.
- Honorato J, Catalán M. Buspirona: a new non-benzodiazepine anxiolytic drug. *Rev Clin Esp.* 1990;186(6):286-91.
- Hoyer D, Boddeke HW. Partial agonists, full agonists, antagonists: dilemmas of definition. *Trends Pharmacol Sci.* 1993;14(7):270-5.
- Jope RS, Williams MB. Modulation by inositol of cholinergic-and serotonergic-induced seizures in lithium-treated rats. *Brain Res.* 1995;685(1-2):169-78.
- Lima VTM, Macêdo DS, Nogueira CRA, Vasconcelos SMM, Viana GSB, Sousa FCF. Buspirona aumenta a densidade de receptores dopaminérgicos D₂-símile em corpo estriado de rato. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(1):38-40.
- Mallat-Tostes LR. Uso da associação carbamazepina-buspirona no tratamento do alcoolismo: atualização. *J Bras Psiquiatr.* 1995;44(2):93-7.
- Mallat-Tostes LR. Uso da associação de doses baixas de neurolépticos com buspirona no tratamento do alcoolismo. *J Bras Psiquiatr.* 1995;44(4):177-83.
- McAloon MH, Chandrasekar A, Lin Y, Hwang GC, Sharpe RJ. Buspirona inhibits contact hypersensitivity in the mouse. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;107(1-3):437-8.
- Nardi AE. Antidepressants in social anxiety disorder. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59(3):637-42.
- Nero Júnior E, Rodrigues AL, Lobue MA. Estudo de eficácia e tolerância do cloridrato de buspirona em pacientes com manifestações de ansiedade em clínica cardiológica. *RBM Cardiol.* 1987;6(4):135-40.
- New JS, Yevich JP, Eison MS, Taylor PD, Eison AS, Riblet LA, Vandermaelen CP, Temple JR DL. Buspirona analogues: Structure-activity relationships of aromatic imide derivatives. *J Med Chem.* 1986;29(8):1476-82.
- Newton RE, Casten GP, Alms DR, Benes CO, Maurunycz JD. The side effect profile of buspirona in comparison to active controls and placebo. *J Clin Psychiatry.* 1982;43(2):100-2.
- Ramires JAF, Solimene MC, Serrano Júnior CV, Mansur AP, Pileggi F. Eficácia e tolerabilidade do cloridrato de buspirona no tratamento dos sintomas psicossomáticos na clínica cardiológica. *Arq Bras Cardiol.* 1993;60(4):269-72.
- Rang HP, Dale MN. *Farmacologia.* 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- Riblet LA, Eison AS, Eison MS, Taylor DP, Temple DL, Vandermaelen CP. Neuropharmacology of buspirona. *Psychopathology.* 1984;17(3):69-78.
- Riblet LA, Taylor DP, Eison MS, Stanton HC. Pharmacology and neurochemistry of buspirona. *J Clin Psychiatry.* 1982;43(12):11-8.
- Ricklels K. Buspirona in clinical practice. *J Clin Psychiatry.* 1990;51(suppl.):51-4.
- Rodrigues AL, Massud Filho J. Estudo multicêntrico com o cloridrato de buspirona no tratamento da ansiedade generalizada. *Arq Bras Med.* 1988;62(6):469-73.
- Rodrigues AL, Massud Filho J. Avaliação multicêntrica do cloridrato de buspirona no tratamento da ansiedade em pacientes geriátricos. *Arq Bras Med.* 1989;63(5):415-8.
- Salazar DE, Frackiewicz EJ, Dockens R, Kollia G, Fulmor IE, Tigel PD, Uderman HD, Shiovitz TM, Sramek JJ, Cutler NR. Pharmacokinetics and tolerability of buspirona during of oral administration to children and adolescents with anxiety disorder and normal healthy adults. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(12):1351-8.
- Santos MA, Hara C, Stumpf BLP, Rocha FL. Depressão resistente a tratamento: uma revisão das estratégias farmacológicas de potencialização de antidepressivos. *J Bras Psiquiatr.* 2006;55(3):232-42.
- Sena EP, Jesus RS, Sarmiento CA, Costa LM, Scippa AM, Castro e Silva E, Oliveira IR. Uso da associação carbamazepina-buspirona na dependência do álcool. *J Bras Psiquiatr.* 1997;46(12):645-9.
- Seo AL, Vieira A, Schiripa C, Wolff MJ, Resende MCM, Longo SR, Nassis CZ. Estudos dos efeitos da buspirona, da fluoxetina e da associação de ambas sobre a extinção do comportamento operante condicionado, em ratos, por privação de alimento. *Arq Med ABC.* 1999;22(1-2):6-9.
- Silva JAC, Ruschel SI. Estudo comparativo duplo-cego da buspirona versus bromazepam em pacientes ambulatoriais com sintomas de ansiedade. *J Bras Psiquiatr.* 1987;36(4):253-8.

Taylor DP, Eison MS, Riblet LA, Vandermaelen CP. Pharmacological and clinical effects of buspirone. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985;23(4):687-94.

Verhoeven WMA, Tuinier S. Serotonin-_{1A} agonist buspirone in disruptive behavior. *Biol Psychiatr.* 1997;42(1):1-23.

Recebido em 19 de março de 2011

Aceito em 14 de julho de 2011.

