

10 Pontos Chave – Cloridrato de bupirona

Primo Paganini Neto

Discorrer sobre o agonismo 5HT1A como sendo o único mecanismo de ação da bupirona seria reduzir seu vasto campo de atuação no alívio de sintomas psiquiátricos.¹ De fato, há o agonismo total 5HT1A pré-sináptico, que permite que os estoques de serotonina sejam repostos, além do agonismo parcial 5HT1A pós-sináptico; sabe-se que tal receptor está implicado na resolução de sintomas depressivos e cognitivos. Porém há que se considerar, também, o antagonismo 5HT2A.¹ O receptor 5HT2A está presente nos neurônios de noradrenalina, dopamina e glutamato, e é através dele que a serotonina exerce sua função inibitória em tais neurotransmissores. Assim, seu bloqueio eleva os tónus noradrenérgico, dopaminérgico e glutamatérgico.^{1,2} O bloqueio 5HT2A também explica a baixa taxa de disfunção sexual quando a bupirona é utilizada em associação aos inibidores seletivos de recaptção de serotonina.³ Inicialmente elaborada para tratamento de sintomas psicóticos, a bupirona também antagoniza receptores D2, D3 e D4.³ Os estudos de eficácia demonstram sua importância no tratamento da ansiedade generalizada, entretanto as propriedades farmacológicas da bupirona vão além do alívio de tal condição devido ao seu mecanismo de ação multimodal. A bupirona possui um metabólito ativo que bloqueia os receptores alfa-2, o que sabidamente eleva os níveis de noradrenalina e serotonina.² Além disso, conforme observado com outros psicotrópicos, proporciona neurogênese no giro denteado do hipocampo.³ O mecanismo de ação da bupirona, associado às evidências de eficácia dos estudos clínicos, coloca essa molécula em uma posição central nos tratamentos de quadros ansiosos.³

Médico psiquiatra pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/ HCFMUSP)

Recebido: 01 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
Paganini Neto P. 10 Pontos Chave – Cloridrato de bupirona. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S26-S29.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4689>

REFERÊNCIAS

1. Loane C, Politis M. Buspirona: What is it all about? *Brain Res.* 2012;1461:111-8.
2. Stahl SM. *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
3. Howland RH. Buspirona: Back to the Future. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2015;53(11):21-4.

- 1 - Principais ações da buspirona

A buspirona apresenta ação agonista parcial sobre os receptores de serotonina (1A) pós-sinápticos, ação antagonista sobre receptores dopaminérgicos pré-sinápticos e ação agonista sobre os receptores alfa-1-adrenérgicos. Não se liga a receptores benzodiazepínicos e não influencia a atividade inibitória do ácido gama-aminobutírico, além de não possuir efeitos anticolinérgicos ou anti-histamínicos.^{1,2}

- 2 - Eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

Um estudo randomizado e duplo-cego mostrou que a buspirona se associa à redução significativa (14 pontos) da pontuação da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) ($p < 0,0001$) em pacientes com TAG, sendo que a melhora significativa é observada desde a primeira semana de tratamento ($p < 0,0001$).³ Em análise conjunta de seis estudos duplos-cegos ($n = 367$), pacientes com TAG moderada/grave apresentaram diminuição mais acentuada da pontuação total HAM-A com a buspirona do que com o placebo (-14,6 vs. -8,9 pontos com buspirona e placebo, respectivamente; $p < 0,001$) após quatro semanas de tratamento. A redução foi considerável tanto dos sintomas psíquicos como dos somáticos.⁴

- 3 - Eficácia semelhante à dos benzodiazepínicos no TAG

Na análise conjunta de estudos duplos-cegos realizada por Cohn e col., (1989) as reduções

da pontuação HAM-A foram semelhantes com buspirona e diazepam após quatro semanas de tratamento.⁴ Dessa forma, a buspirona representa uma opção eficaz e não associada aos efeitos adversos conhecidos dos benzodiazepínicos.²

- 4 - Eficácia em longo prazo no tratamento do TAG

Um grande estudo multicêntrico ($n = 700$), com seguimento de 12 meses, mostrou que a buspirona se associa à redução significativa da ansiedade, em avaliações pela escala HAM-A e por escalas de opiniões do paciente (*Patient Opinion of Improvement*) e do médico (*Physician Global Opinion of Improvement*) em pacientes com TAG de longa duração.⁵

- 5 - Eficácia demonstrada em metanálise no tratamento do TAG

Uma metanálise importante de estudos randomizados publicada na *The Lancet*, em 2019, mostrou que a buspirona é eficaz para adultos com transtornos de ansiedade generalizada. A buspirona se associou à diminuição de -2,37 (de -3,83 a -0,91) na escala HAM-A em comparação ao placebo.⁶

- 6 - Ausência de sintomas de abstinência com interrupção do fármaco

Um estudo randomizado, duplo-cego e comparativo, com pacientes que foram diagnosticados com TAG, mostrou que a buspirona não se associa a sintomas de abstinência, enquanto estes ocorrem nos pacientes em uso de benzodiazepínicos. Após a substituição do fármaco ativo por placebo (de forma cega), os pacientes do grupo “buspirona” não apresentaram piora nas escalas CPRS (*Comprehensive Psychopathological Rating Scale*) ou BSA (*Brief Scale for Anxiety*), enquanto no grupo “diazepam” houve

piora na pontuação das escalas após interrupção do fármaco ($p < 0,001$).⁷

- 7 - Melhora de sintomas depressivos associados ao TAG

Em estudo randomizado, duplo-cego e controlado, a bupiriona se associou à redução dos sintomas depressivos de pacientes com TAG, com diminuição de 52% da pontuação da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D).³ Esses achados foram confirmados em estudo multicêntrico que mostrou uma queda de 5,7 pontos na escala HAM-D, significativamente superior àquela obtida com o placebo ($p < 0,05$).⁸

- 8 - Eficácia no tratamento do TAG em indivíduos com síndrome de dependência do álcool

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado mostrou que a bupiriona é eficaz e superior ao placebo na melhora dos sintomas de ansiedade, avaliados pela escala HAM-A (diferença: -2,60; $p = 0,013$) em tratamento iniciado imediatamente após o abandono do abuso do álcool.⁹ Outro estudo também mostrou melhora da ansiedade (redução da pontuação HAM-A ($p = 0,006$)) em pacientes com abuso leve a moderado de álcool.¹⁰

- 9 - Ausência de efeitos sedativos

A bupiriona não causa sedação e não se associa à piora psicomotora ou à lentificação da reação mental, diferentemente dos benzodiazepínicos. Esse perfil faz com que ela seja particularmente útil em idosos, por não aumentar o risco de quedas ou fraturas por efeito sedativo ou hipotensão ortostática.¹¹

- 10 – Segurança

A incidência de efeitos adversos com a bupiriona é de aproximadamente 10%, sendo comparável

àquela observada com o placebo. A ocorrência de fadiga é de três a quatro vezes menor do que com benzodiazepínicos. Os sintomas mais frequentes são distúrbios gastrointestinais (6,0%), tontura (6,6%) e cefaleia (4,9%). Os efeitos adversos são mais frequentes no início do tratamento e tendem a diminuir com o uso.¹²

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é um dos mais comuns na prática clínica, com prevalências de 7,7% em mulheres e de 4,6% em homens, durante a vida.¹³ De acordo com o DSM-V, o diagnóstico do TAG é feito conforme os critérios abaixo:¹⁴

- Ansiedade e preocupação excessivas que ocorrem na maioria dos dias por pelo menos seis meses.
- O indivíduo acha difícil controlar a preocupação.
- A ansiedade e a preocupação estão associadas com três ou mais dos seguintes sintomas: inquietação ou se sentir no limite; cansaço fácil; dificuldade de concentração ou sentir que a mente sofre um “apagão”; irritabilidade; tensão muscular e distúrbio do sono.
- A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento significativo ou comprometimento dos funcionamentos social, profissional ou de outras áreas.
- O distúrbio não é atribuível a substâncias ou doenças clínicas.
- O distúrbio não é mais bem explicado por outro transtorno psiquiátrico.

Loane e col. (2012) definiram recentemente a bupiriona como um fármaco antigo com um futuro interessante.² A bupiriona é um medicamento com características únicas, bom

perfil de segurança e eficácia.² Estudos clínicos randomizados e uma metanálise demonstraram sua eficácia no tratamento do TAG, tanto na abordagem em curto prazo como em períodos mais longos.²⁻⁶

REFERÊNCIAS

1. Howland RH. Buspirona: Back to the future. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2015;53(11):21-4.
2. Loane C, Politis M. Buspirona: what is it all about? *2012;1461:111-8.*
3. Sramek JJ, Frackiewicz EJ, Cutler NR. Efficacy and safety of two dosing regimens of buspirona in the treatment of outpatients with persistent anxiety. *Clin Ther.* 1997;19(3):498-506.
4. Cohn JB, Rickels K. A pooled, double-blind comparison of the effects of buspirona, diazepam and placebo in women with chronic anxiety. *Curr Med Res Opin.* 1989;11(5):304-20.
5. Feighner JP. Buspirona in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 1987;48(Suppl):3-6.
6. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;393(10173):768-77.
7. Murphy SM, Owen R, Tyrer P. Comparative assessment of efficacy and withdrawal symptoms after 6 and 12 weeks' treatment with diazepam or buspirona. *Br J Psychiatry.* 1989;154:529-34.
8. Sramek JJ, Tansman M, Suri A, Hornig-Rohan M, Amsterdam JD, Stahl SM, et al. Efficacy of buspirona in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry.* 1996;57(7):287-91.
9. Tollefson GD, Montague-Clouse J, Tollefson SL. Treatment of comorbid generalized anxiety in a recently detoxified alcoholic population with a selective serotonergic drug (buspirona). *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12(1):19-26.
10. Bruno F. Buspirona treatment of alcoholic patients. *Psychopathology.* 1989;22(Suppl 1):49-59.
11. Pecknold, JC. A Risk-Benefit Assessment of Buspirona in the Treatment of Anxiety Disorders. *Drug Saf.* 1997;16(2):118-132.
12. Goa KL, Ward A. Buspirona. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs.* 1986;32(2):114-29.
13. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician.* 2015;91(9):617-24.
14. American Psychiatric Association. Anxiety Disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5).* 5th. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013