

# BUSPIRONA: UMA ABORDAGEM DOS ASPECTOS HISTÓRICOS, FÍSICO-QUÍMICOS, FARMACOLÓGICOS E USO CLÍNICO

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Francisco Mayron de Sousa e Silva**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Igor Frederico da Silveira Ramos**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Eduardo Batista Soares Neto**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Giovanna Carvalho Sousa Silva**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **Anny Leticia Silva de Oliveira**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

### **André Luis Menezes Carvalho**

Docente curso de graduação em Farmácia e Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI

**RESUMO:** O ansiolítico de segunda geração, buspirona, distingue-se dos benzodiazepínicos por seus efeitos ansiolíticos exclusivos, sem sedação ou relaxamento muscular. Disponível globalmente como Buspar, Ansitec e Buspanil, possui uma estrutura química única ( $C_{21}H_{31}N_5O_2$ ) e interage com receptores 5-HT<sub>1A</sub> e D<sub>2</sub> para eficácia ansiolítica. Apesar da rápida absorção, o metabolismo hepático reduz drasticamente sua biodisponibilidade para 4%, aumentada pela ingestão de alimentos devido à diminuição do metabolismo hepático. Administrada oralmente, sofre oxidação hepática via CYP3A4, produzindo metabólitos ativos. Observa-se um aumento contínuo no interesse pela buspirona, com investigações em transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e outras áreas terapêuticas. Estratégias inovadoras, incluindo nanopartículas para otimizar a entrega, estão sendo exploradas para melhorar sua eficácia. Embora eficaz, sua introdução no tratamento exige cuidados, especialmente ao substituir benzodiazepínicos devido à sua latência mais longa de ação. Estudos investigam seu papel como potencializador para inibidores seletivos da recaptação de

serotonina (ISRS) e na redução de efeitos colaterais, como alterações sexuais. Superar a limitação da meia-vida curta da buspirona é o foco das pesquisas, com formulações de liberação prolongada e sistemas de administração controlada, juntamente com tecnologias emergentes como nanotecnologia e entrega intranasal, prometendo um futuro em que a buspirona oferecerá uma opção mais eficaz e duradoura para o tratamento de transtornos de ansiedade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Buspirona. Ansiolítico. Inovação. Nanotecnologia. Transtornos de ansiedade.

## BUSPIRONE: AN APPROACH TO HISTORICAL, PHYSICOCHEMICAL, PHARMACOLOGICAL, AND CLINICAL ASPECTS

**ABSTRACT:** The second-generation anxiolytic, buspirone, stands out from benzodiazepines due to its exclusive anxiolytic effects without sedation or muscle relaxation. Marketed globally as Buspar, Ansitec, and Buspanil, it has a unique chemical structure (C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>) and interacts with 5-HT<sub>1A</sub> and D<sub>2</sub> receptors for anxiolytic efficacy. Despite rapid absorption, hepatic metabolism drastically reduces its bioavailability to 4%, which is increased by food intake due to decreased hepatic metabolism. Administered orally, it undergoes hepatic oxidation via CYP3A4, producing active metabolites. There is a continuous increase in interest in buspirone, with research in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and other therapeutic areas. Innovative strategies, including nanoparticles to optimize delivery, are being explored to enhance its effectiveness. Although effective, its introduction in treatment requires caution, especially when replacing benzodiazepines due to their longer onset of action. Studies are investigating its role as a potentiator for selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and in reducing side effects such as sexual alterations. Overcoming the limitation of buspirone's short half-life is the focus of research, with extended-release formulations and controlled administration systems, along with emerging technologies like nanotechnology and intranasal delivery, promising a future where buspirone will offer a more effective and lasting option for the treatment of anxiety disorders.

**KEYWORDS:** Buspirone. Anxiolytic. Innovation. Nanotechnology. Anxiety Disorders.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os transtornos de ansiedade são a categoria mais comum de transtornos psiquiátricos, com uma prevalência ao longo da vida nos Estados Unidos de cerca de 32%. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, existem cerca de 264 milhões de pessoas no mundo que sofrem de transtornos de ansiedade, representando um aumento de 15% desde 2005 (Alonso *et al.*, 2018; Kessler *et al.*, 2005).

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG), uma condição crônica, geralmente começa durante a adolescência ou no início da idade adulta, e persiste ao longo da vida. Caracterizado por ansiedade difusa e generalizada relacionada a vários domínios, o TAG afeta até 5% das crianças e adolescentes e entre 3% e 6% dos adultos. Além de impor custos individuais, sociais e econômicos significativos, o TAG não tratado aumenta a

probabilidade de desenvolver transtornos secundários, incluindo transtorno depressivo maior (TDM), outros transtornos de ansiedade e aumenta o risco de tentativa de suicídio e suicídio completo ao longo da vida (Gabbard, 2007; Konnopka; König, 2020).

Apesar disso, tem havido muito menos pesquisas recentes sobre novos tratamentos medicamentosos para transtornos de ansiedade nos últimos 5-10 anos. Parte da razão para a relativa escassez de novos compostos de drogas pode ser a existência de medicamentos e psicoterapias eficazes aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para transtornos de ansiedade, bem como a percepção de que os transtornos de ansiedade são adequadamente gerenciados com os tratamentos atualmente disponíveis (Bandelow; Michaelis, 2015; Júnior; Sousa; Carreira, 2021).

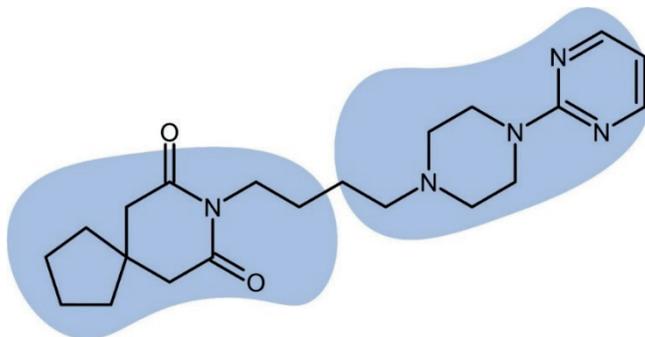
Até o momento, ensaios clínicos randomizados, estudos abertos e outros dados apoiam a eficácia dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSs e IRSNs, respectivamente), bem como dos benzodiazepínicos, inibidores da monoamina oxidase, tricíclicos, azapironas, medicamentos antiadrenérgicos, anti-histamínicos, análogos da melatonina, antipsicóticos de segunda geração além da trazodona (Alonso *et al.*, 2018; Gabbard, 2014; Terlizzi; Villarroel, 2019).

Neste capítulo, serão revisadas as propriedades gerais da Buspirona, uma azapirona utilizada no tratamento dos distúrbios da ansiedade.

## 2 | ASPECTOS HISTÓRICOS, FÍSICO-QUÍMICOS E QUÍMICOS, ALÉM DA OBTENÇÃO DO FÁRMACO (VIA SINTÉTICA, SEMISSINTÉTICO OU NATURAL)

A buspirona (Figura 1) é o primeiro membro da segunda geração de ansiolíticos, as azapironas. Diverge dos principais membros da primeira geração desta classe de fármacos, benzodiazepínicos, por não apresentar, como estes, ações sedativa, anticonvulsivante e miorrelaxante, mas apenas efeito ansiolítico, além de outras vantagens sobre os mesmos.

Figura 1 – Estrutura química da Buspirona.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A comercialização da buspirona iniciou-se nos Estados Unidos, em 1987, onde foi lançada, pela Bristol-Meyers, sob o nome registrado de Buspar. Atualmente, ela é vendida em várias partes do mundo. No Brasil recebeu também o nome comercial de Buspar, ao ser lançada inicialmente pela Laborterápica Bristol Química e Farmacêutica. Mais recentemente foram lançados o Ansitec (Laboratório Industrial Brasileiro de Biologia e Síntese) e o Buspanil (Biogalênica Produtos Ciba-Geigy). Nesse sentido, na Tabela 1 é apresentado informações adicionais sobre esse composto.

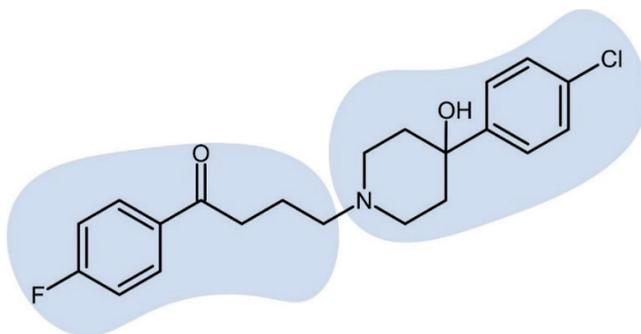
Tabela 1 - Estrutura química da buspirona.

Característica	Descrição
<b>Nome químico</b>	cloridrato de 8-14- (2-pirimidinil)-1-piperazi-nil butil-8-azaspiro 4.5 decano-7,9-diona
<b>Sigla</b>	MJ 9022-1
<b>Formula</b>	$C_{21}H_{31}N_5O_2$
<b>Peso molecular</b>	422,0 g/mol
<b>Faixa de fusão</b>	201,5 - 202,5 °C
<b>Propriedades físico-químicas</b>	Pó cristalino branco, inodoro e de sabor amargo
<b>Umidade</b>	0,20% na estufa a 105 °C e 0,43% no Karl -Fischer
<b>pH</b>	5,08 em água destilada e 5,25 em água desionizada
<b>E<sup>1%<sub>1cm</sub></sup></b>	537,45 em ácido clorídrico 0,1 M 544,87 em metanol 534,33 em água destilada
<b>ε molar</b>	21.766 em ácido clorídrico 0,1 M; 21.918 em metanol; 21.548 em água destilada

Fonte: Elaborada pelos autores.

Quimicamente, a buspirona se assemelha mais a um antipsicótico do grupo das butirofenonas (por exemplo, o haloperidol (Figura 2), do que aos ansiolíticos ou antidepressivos clássicos. A buspirona é desprovida de afinidade pelo complexo receptor GABA-benzodiazepínico (Mennini *et al.*, 1986), embora apresente alta afinidade a sítios de ligação dopaminérgicos e serotoninérgicos (Cimino *et al.*, 1983; Peroutka, 1985).

Figura 2 - Estrutura química da haloperidol.



Fonte: Elaborado pelos autores.

### 3 | ASPECTOS BIOFARMACÊUTICOS (FARMACOCINÉTICA, FARMACODINÂMICA, SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA - SCB, VIAS DE ADM)

A buspirona, fármaco pertencente a classe das azaspironas, é amplamente utilizada no tratamento de ansiedade. Nas suas doses usuais, é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, majoritariamente no estômago. Além disso, o fármaco sofre expressivo metabolismo de primeira passagem, o que diminui, consideravelmente sua biodisponibilidade para 4%. Todavia, quando ingerido associado a alimentos, apesar de ter sua absorção reduzida a sua biodisponibilidade aumenta devido a redução da metabolização hepática de primeira passagem (Kempwade; Taranalli, 2014; Bharti; Mittal; Mishra, 2019).

Sua meia vida plasmática varia de 2 a 8 horas, tendo média de 2,4 h (Bloemers *et al.*, 2016). Quando alcança a corrente sanguínea volume de distribuição de 5,3 L/Kg sendo que tem uma porcentagem de ligação com proteínas plasmáticas (albumina e alfa-glicoproteína ácida) de cerca de 86%. Após a administração oral é altamente metabolizada por oxidação hepática através da enzima CYP3A4 pertencente ao citocromo P450. Como resultado são produzidos alguns metabolitos hidroxilados incluindo a 6-hidroxibuspirona que possui cerca de 20% da potência ativa da buspirona e a 1-pyrimidinylpiperazine (Andreatini *et al.*, 2001; Ansitec, 2020; Patil *et al.*, 2023). Por fim, o fármaco é eliminado predominantemente através da urina (29-63%) em suas formas metabolizadas nas primeiras 24 h após a administração, todavia cerca de 18-38% são eliminadas nas fezes.

As características farmacocinéticas de uma molécula ativa determinam seu perfil na classificação biofarmacêutica. No caso da buspirona não é diferente, sendo classificada como um ativo de classe I, ou seja, que possui alta solubilidade e permeabilidade (Varshosaz; Tabbakhian, 2010).

A buspirona é um medicamento que atua no sistema nervoso central, exercendo seu efeito através de diferentes interações com receptores específicos. Seu mecanismo de ação envolve receptores 5-HT<sub>1A</sub>, atuando destacadamente como agonista, o que

contribuiu para o alívio dos sintomas de ansiedade. Além disso, a buspirona também possui antagonismo nos autorreceptores D2, o que ajuda a regular a liberação de dopamina no cérebro. Outra característica importante é o seu perfil de agonista parcial para receptores  $\alpha_1$ , com atividade relativamente baixa em receptores 5-HT2. Essas ações combinadas promovem um efeito ansiolítico eficaz sem causar os efeitos colaterais frequentemente associados aos benzodiazepínicos (Libbs, 2020; Sadock; Sadock, 2007; Sadock; Sadock; Sussman, 2015).

Seus metabólitos também estão associados a efeitos farmacológicos, por exemplo, a 1-pirimidinilpiperazina agindo como antagonista adrenérgico  $\alpha_2$  resultaria em aumento da frequência dos disparos dos neurônios adrenérgicos do *locus coeruleus* e conseqüentemente nos níveis de noradrenalina (Soares, 2015).

#### 4 | FORMULAÇÕES DISPONÍVEIS NO MERCADO E USADAS NA CLÍNICA (COMPOSIÇÃO QUALITATIVAS E DEMAIS INFORMAÇÕES)

No mercado, a buspirona está disponível exclusivamente na forma de comprimidos, sendo encontrados em duas doses diferentes: 5 mg e 10 mg (Tabela 1). Os comprimidos de 5 mg podem ser adquiridos em embalagens contendo 8, 20 ou 60 unidades, enquanto os de 10 mg estão disponíveis em embalagens de 20 ou 60 comprimidos (Tabela 2). Cada apresentação contém uma quantidade específica da substância ativa, projetada para proporcionar o alívio dos sintomas de ansiedade.

Tabela 2 – Formulações disponíveis para o cloridrato de buspirona, características físicas e as apresentações comerciais.

Forma de apresentação	Dosagem	Características físicas	Embalagem
Comprimidos	5 mg	Comprimidos circulares, de coloração amarela e biconvexos	Embalagens com 8, 20 ou 60 comprimidos
	10 mg	Comprimidos circulares, de coloração verde claro, sulcados e biconvexos.	Embalagens com 20 ou 60 comprimidos

Fonte: Adaptado de Ansitec, 2020.

A dosagem adequada é destinada a adultos, maiores de 18 anos. Os comprimidos de 5 mg e 10 mg contêm excipientes específicos para auxiliar na forma final do medicamento. Vale destacar que, enquanto a formulação de 5 mg apresenta como corante o óxido férrico, a dosagem de 10 mg inclui uma combinação de corantes, sendo estes o óxido férrico e a azul indigotina (Tabela 3).

Tabela 3 - Informações sobre o uso oral, dosagem adequada para adultos (maiores de 18 anos) e excipientes para cada dosagem do cloridrato de buspirona.

Uso	Dosagem	Excipientes	Função do Excipiente
Oral	Comprimidos de 5 mg	Povidona	Aglutinante
		Celulose microcristalina	Agente de volume
		Croscarmelose sódica	Desintegrante
		Óxido férrico amarelo	Corante
		Lactose monoidratada	Excipiente de compressão
		Estearato de magnésio	Lubrificante
		Dióxido de silício	Agente de fluxo
Oral	Comprimidos de 10 mg	Povidona	Aglutinante
		Celulose microcristalina	Agente de volume
		Croscarmelose sódica	Desintegrante
		Óxido férrico amarelo	Corante
		Azul indigotina	Corante
		Lactose monoidratada	Excipiente de compressão
		Estearato de magnésio	Lubrificante
Dióxido de silício.	Agente de fluxo		

Fonte: Adaptado de Ansitec, 2020.

## 5 | FORMULAÇÕES CONVENCIONAIS E/OU NANOESTRUTURADAS EVIDENCIADAS NA LITERATURA CIENTÍFICA OU TECNOLÓGICA (ARTIGOS E PATENTES)

### 5.1 Análise da prospecção tecnológica da buspirona

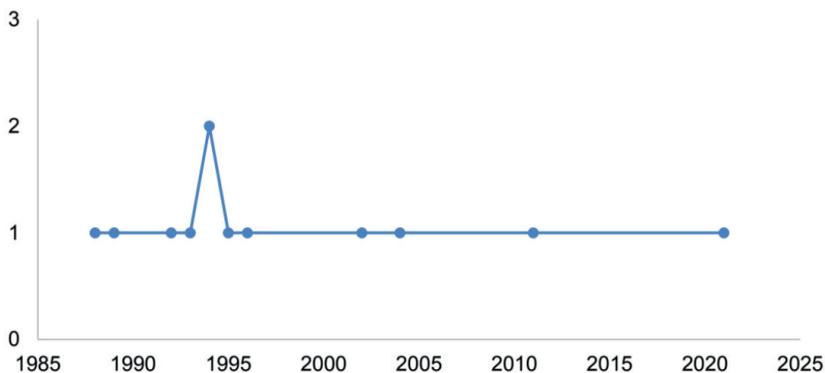
Para a análise da prospecção tecnológica as buscas foram realizadas utilizando a palavra-chave “buspirona” OR “*buspirone*” em diferentes bancos de patentes, tais como: Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), *US Patent and Trademark Office* (USPTO), *European Patent Office* (EPO) e *World Intellectual Property Organization* (WIPO). A pesquisa selecionou as patentes cuja palavra-chave estivesse presente no título. Foi realizada uma pesquisa excessivamente generalista, propositalmente com o objetivo de recuperar um grande número de patentes diretamente pertinentes ao escopo da investigação. Não houve limite de tempo estabelecido, permitindo a abrangência de informações de todos os períodos. A análise de tendências foi realizada com a finalidade de verificar a evolução do interesse científico ao longo dos anos.

Ao trabalhar com o INPI foi possível recuperar duas patentes relacionadas à propriedade intelectual e à inovação da buspirona. No que diz respeito a busca na USPTO, não foi possível encontrar patentes que fossem relevantes para o estudo. Isso pode indicar

que as inovações estão concentradas em outros lugares ou que esse órgão específico não divulga certas tecnologias. Analogamente, não foi encontrado resultados relevantes para a pesquisa no EPO. Essa situação pode indicar que o desenvolvimento tecnológico europeu está sendo mais focado em outras partes ou que é uma característica específica do assunto que estamos investigando. No entanto, a WIPO permitiu recuperar 12 patentes relevantes para a pesquisa. Como uma organização global, a WIPO engloba uma ampla gama de descobertas e invenções de várias nações, tornando suas patentes uma fonte valiosa de conhecimento e inovação.

A bupirona recebeu a aprovação do FDA para uso médico em 1986 (Andreatini; Boerngen-Lacerda; Filho, 2001). Após sua autorização, foram observados os dados dos registros de patentes, sendo a primeira delas registrada em 1988, e esses números permaneceram inalterados até 1994, quando foram adicionadas duas patentes adicionais. As informações referentes ao número de patentes conforme o ano de publicação podem ser evidenciadas na Figura.

Figura 3 - Número de patentes por ano recuperadas nos bancos de dados consultados.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Nas Tabelas 4 e 5 é possível verificar os dados relativos aos números de patentes encontradas, conforme as palavras-chave utilizadas, em cada uma das bases consultadas, juntamente com o ano e o título correspondentes. Essas patentes descrevem uma variedade de usos e formulações da bupirona. Eles incluem a fabricação de formulações farmacêuticas, sua aplicação em situações específicas e a criação de formulações para uso oral, tópico ou sistêmico. Essas descobertas são o resultado da pesquisa contínua e do interesse em investigar os benefícios terapêuticos da bupirona em uma variedade de campos biomédicos.

Tabela 4 - Número de patentes por palavras-chave recuperadas nos bancos de dados mais consultados

Palavras-chave	INPI	USPTO	EPO	WIPO
Buspirona	2	0	0	0
Buspirone	0	0	0	10
Total	2	0	0	10

Fonte: Elaborada pelos autores.

Tabela 5 - Descrição das patentes encontradas de acordo com o ano, local e título.

Nº	Ano	Local	Título
1	1988	Portugal	Processo para a preparação de buspirona polimorficamente modificada e de composições farmacêuticas que a contém.
2	1989	Portugal	Processo para a conversão da estrutura cristalina polimórfica do cloridrato de buspirona.
3	1992	México	Composições farmacêuticas de buspirona e sais delas, para aplicação oral.
4	1993	Portugal	Processo para a preparação de composições farmacêuticas de liberação lenta e controlada contendo buspirona ou os seus sais para a administração por via oral.
5	1994	Portugal	Aplicação tópica e sistêmica de buspirona ou seus derivados para tratamento de condições patológicas associadas a respostas imunitárias.
6	1994	Espanha	Formulação oral de buspirona e seus sais.
7	1995	Espanha	Uso de buspirona na apneia do sono.
8	1996	Espanha	Uso de buspirona para preparar uma composição farmacêutica para o tratamento do abuso de álcool.
9	2002	Peru	Preparação farmacêutica de acetaminofeno buspirona.
10	2004	Espanha	Uso tópico ou sistêmico de buspirona ou derivados dela para o tratamento de distúrbios patológicos associados a reações imune.
11	2011	Reino Unido	Buspirona para o tratamento de náusea e vômito.
12	2021	Brasil	Uso de buspirona para tratar tontura funcional.

Fonte: Elaborada pelos autores.

## 5.2 Publicações relacionadas a buspirona

Foi conduzida uma pesquisa de artigos científicos na plataforma *ScienceDirect* com o intuito de quantificar as publicações relacionadas à buspirona e correlacioná-las com o ano de publicação, a fim de compreender o escopo do estudo. Para inclusão dos artigos, a busca foi realizada utilizando a palavra-chave “buspirone”, selecionando as publicações cujos títulos continham informações pertinentes aos objetivos desta pesquisa, sem limite de tempo. A análise de tendências foi realizada com a finalidade de verificar a evolução do interesse científico ao longo dos anos.

Na análise realizada foi possível recuperar 10.704 artigos. A análise mostrou mudanças notáveis no crescimento das publicações em 40 anos. Entre 1985 e 1989, as publicações cresceram significativamente, aumentando 754,41% em comparação com o período anterior de 1980 a 1984. Esse aumento exponencial indica um aumento substancial na atividade de pesquisa e no interesse no assunto. De 1990 a 1994 e 1995 a 1999, houve um crescimento significativo de 168,11% e 13,46%, respectivamente. Esses resultados mostram que, embora com uma taxa de crescimento mais moderada, o setor manteve seu ímpeto de crescimento e interesse ao longo do tempo.

Entre 2000 e 2004, houve uma queda de 23,83% no número de publicações em comparação com o ano anterior. No entanto, houve um aumento de 19,54% de 2005 a 2009, mostrando que a atividade de pesquisa com a buspirona evoluiu ao longo desses anos. O campo parece ter permanecido relativamente estável nos últimos anos (2010-2019), com variações negativas de 12,34% e 6,71%, respectivamente. Estas informações podem ser observadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Número de artigos encontrados nos períodos determinados.

Período	Número de publicações
1980-1984	68
1985-1989	581
1990-1994	1560
1995-1999	1770
2000-2004	1349
2005-2009	1613
2010-2014	1414
2015-2019	1319
2020-2023	1030
<b>Total</b>	<b>10704</b>

Fonte: Elaborada pelos autores.

A entrega de drogas em concentrações terapêuticas ao cérebro continua sendo um desafio, apesar do aumento significativo dos distúrbios neurológicos em todo o mundo. A principal causa disso é a presença da barreira hematoencefálica (BHE), que é uma camada de células endoteliais extremamente finas que está rodeada por astrócitos. Essa barreira dificulta o desenvolvimento de um novo sistema de entrega de drogas ao cérebro (Hussain, 1998).

No entanto, com o desenvolvimento contínuo da tecnologia, estão sendo estudadas maneiras de superar esses obstáculos e limitações. As nanopartículas parecem ser uma opção viável neste cenário. Essas partículas, formadas por formulações de medicamentos em escala nanométrica, permitem que o organismo receba esses medicamentos de forma direcionada e controlada (Sinha *et al.*, 2004).

A utilização de nanopartículas para transportar e liberar a buspirona oferece uma série de benefícios, incluindo uma solubilidade melhorada em água, um período mais prolongado de liberação no corpo, uma dose reduzida de administração e até mesmo uma melhor eficácia terapêutica. Essa técnica promissora pode mudar a forma como os medicamentos são administrados, oferecendo vantagens significativas no tratamento de uma variedade de condições médicas (Bari *et al.*, 2015; Bharti; Mittal; Mishra, 2019; Yasir *et al.*, 2021).

Na literatura científica e tecnológica, diversos estudos têm se dedicado a investigar diferentes formulações nanoestruturadas de Buspirona com o objetivo de aprimorar sua eficácia, biodisponibilidade e minimizar efeitos colaterais (Bari *et al.*, 2015; Bharti; Mittal; Mishra, 2019; Yasir *et al.*, 2021). Com o intuito de compreender melhor o progresso das pesquisas relacionadas a essas formulações, foi realizado um estudo de artigos científicos na plataforma *ScienceDirect*. A busca foi conduzida utilizando as palavras-chave “buspirona” e “nanoparticles”, conectadas pelo operador booleano AND, para selecionar as publicações cujos títulos continham informações relevantes aos propósitos da pesquisa. Vale destacar que não houve limite de tempo estabelecido, permitindo a abrangência de informações de todos os períodos.

Ao analisar o número de publicações sobre a buspirona e as nanopartículas ao longo de 40 anos, desde 1980 até 2023. Os primeiros dois artigos, publicados nos anos iniciais de 1990 e 1994, exploraram a relação da buspirona com as nanopartículas. A crescente adoção da nanotecnologia na indústria farmacêutica e a promessa de melhorar a eficácia e a segurança de medicamentos podem ter sido a fonte dessa descoberta inicial.

A pesquisa sobre buspirona em nanopartículas aumentou significativamente desde 2005. Entre 2005 e 2009, 19 artigos foram publicados, indicando uma maior compreensão das características e usos dessa associação terapêutica. O número de publicações sobre buspirona em nanopartículas continuou a aumentar nos anos seguintes. Houve um aumento significativo de 57 artigos entre 2015 e 2019, mostrando um aumento expressivo no conhecimento e no interesse nessa área. Os dados mais recentes, com 90 artigos publicados de 2020 a 2023, continuam a mostrar um crescimento notável. Essa tendência em ascensão reflete a importância crescente da nanotecnologia na indústria farmacêutica, bem como a possibilidade promissora do vínculo entre buspirona e nanopartículas. Estas informações podem ser observadas na Tabela 7.

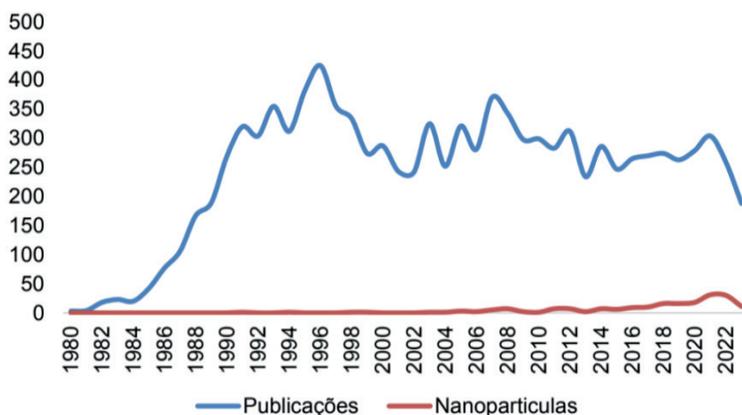
Tabela 7 - Número de artigos relacionadas a nanopartículas de bupiriona encontrados nos períodos determinados.

Período	Publicações Nanopartículas
1980-1984	0
1985-1989	0
1990-1994	2
1995-1999	2
2000-2004	2
2005-2009	19
2010-2014	24
2015-2019	57
2020-2023	90
<b>Total</b>	<b>196</b>

Fonte: Elaborada pelos autores.

Na Figura 4 é possível observar uma análise comparativa entre as publicações científicas sobre a bupiriona e as publicações acerca das nanopartículas de bupiriona no período de 1980 a 2023.

Figura 4 - Número de as publicações científicas sobre a bupiriona e as publicações acerca das nanopartículas de bupiriona no período de 1980 a 2023.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Ao longo desses anos, observamos uma notável evolução nas pesquisas envolvendo ambas as áreas. Essa tendência sugere um crescente interesse científico nas aplicações potenciais das nanopartículas para otimizar a entrega do fármaco e aprimorar suas propriedades terapêuticas. Esse gráfico oferece uma visão panorâmica quantitativa das pesquisas realizadas ao longo do tempo e pode servir como base para investigações mais aprofundadas nessa área de estudo promissora.

## 61 CONTROLE DE QUALIDADE E ESTABILIDADE DE PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS

A Tabela 8 apresenta as características fundamentais relacionadas ao Controle de Qualidade e Estabilidade da bupirona. Nela, são detalhados elementos cruciais para a identificação e análise precisa do fármaco.

Tabela 8 - Características de controle de qualidade e estabilidade da bupirona.

PRODUTO		BUSPIRONA HCL	
<b>NOME QUÍMICO</b>	8-[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)butyl]-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione		
<b>FÓRMULA MOLECULAR</b>	$C_{21}H_{31}N_5O_2$		
<b>PESO MOLECULAR</b>	385,5031 g/mol		
<b>C.A.S.</b>	36505-84-7		
<b>FONTE DE OBTENÇÃO</b>	Sintético		
<b>ANÁLISES REALIZADAS</b>			
<b>APARÊNCIA</b>	Pó cristalino branco, inodoro e de sabor amargo		
<b>SOLUBILIDADE</b>	Acetato de etila	Praticamente insolúvel	
	Ácido acético	Facilmente solúvel	
	Acetona	Muito pouco solúvel	
	Água destilada	Facilmente solúvel	
	Clorofórmio	Facilmente solúvel	
	Cloreto de metileno	Facilmente solúvel	
	Dimetilformamida	Solúvel	
	Etanol	Pouco solúvel	
	Metanol	Facilmente solúvel	
Propilenoglicol	Solúvel		
<b>pH</b>	5,08		
<b>PONTO DE FUSÃO</b>	2 – 8°C		
<b>UMIDADE</b>	0,20% -0,43%		

Fonte: Adaptado de Haraguchi, 1990.

As análises realizadas são especialmente voltadas aos procedimentos laboratoriais que asseguram a qualidade e estabilidade da preparação. Aparência é uma das características essenciais mencionadas, descrevendo fisicamente o insumo. A solubilidade fornece informações valiosas sobre a capacidade da substância de se dissolver em líquidos específicos. O pH é uma informação-chave, indicando o grau de acidez ou basicidade, sendo crucial na garantia da estabilidade da formulação. Já o ponto de fusão é mencionado, refletindo a temperatura na qual o fármaco transita do estado sólido para líquido. Já a umidade relaciona-se diretamente com a estabilidade microbiológica e físico-química da

substância ativa. A relevância desse quadro é inestimável, uma vez que assegura um controle rigoroso da qualidade da buspirona, garantindo sua segurança e eficácia para uso clínico.

## 7 | USO CLÍNICO / EVENTOS ADVERSOS E SEUS MANEJOS

### 7.1 Indicação terapêutica e usos

A buspirona, apesar do seu desenvolvimento original com intuito de obtenção de um antipsicótico, se revelou, neste foco, como possuindo uma pequena potência. Estudos posteriores detectaram o seu potencial como agente ansiolítico, sendo aprovada pelo FDA para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) em 1986 e no Brasil, pela Anvisa, em 1987 (Soares, 2015; Wilson; Tripp, 2023).

Além da sua eficácia comprovada somente no TAG (Sadock; Sadock; Sussman, 2015), a literatura aponta inúmeros ensaios, pesquisas, relatos de casos e registros de usos *off-label* em outros transtornos, ou na lida da ansiedade associada a outras patologias, ou nos sintomas de outros transtornos, ou como estratégias de potencialização de fármacos, ou no manejo de efeitos colaterais relacionados a alguns outras drogas, em uso isolado ou, mais comumente em associação medicamentosa.

Como exemplos listamos, a potencialização de drogas inibidoras seletivos da recaptação de serotonina – ISRS – no tratamento da depressão (Sadock; Sadock; Sussman, 2015; Sadock; Sadock, 2007), inclusive em idosos (Mokhber, 2010); como potencial auxílio no tratamento do TOC e na disfunção sexual secundária ao uso de ISRS (Sadock; Sadock; Sussman, 2015); no tratamento da ejaculação retrógrada neurogênica (Tae; Moon; Kim, 2018); na ansiedade em autistas de alto desempenho (Ceranoglu *et al.*, 2019); em alguns sintomas associados ao transtorno de estresse pós-traumático – TEPT – (Sadock; Sadock; Sussman, 2015; Sadock; Sadock, 2007), sendo apontada por alguns autores como agente de terceira linha (Katzman *et al.*, 2014); com relato de potencial benefício no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade-impulsividade – TDAH –, na fissura por nicotina, na redução da agressividade e ansiedade em indivíduos com doença cerebral orgânica, ou com lesões por traumatismo craniano (Sadock; Sadock; Sussman, 2015; Sadock; Sadock, 2007).

Ainda pode ser citado, na ansiedade associada à doença de *Parkinson* (Schneider *et al.*, 2020); no bruxismo associado aos ISRS (Garrett; Hawley, 2018; Sadock; Sadock; Sussman, 2015; Sadock; Sadock, 2007); como abordagem potencial na dispepsia funcional e na gastroparesia (Tack; Camilleri, 2018); como auxiliar no controle de efeitos adversos durante a hipotermia terapêutica (Honasoge, *a et al.*, 2016); e na redução da quimiossensibilidade ao CO<sub>2</sub> em pacientes com insuficiência cardíaca (Giannoni *et al.*, 2021). Destacamos que tais estudos reforçam a necessidade de mais pesquisas para determinações de comprovações e futuras aprovações para novas indicações formais de uso.

Distintos autores elegem a buspirona, no tratamento do TAG, como agente de primeira linha, juntamente com os ISRS e os benzodiazepínicos (Sadock; Sadock, 2007), ou com os ISRS, os ISRN, os benzodiazepínicos e os ligantes  $\alpha_2\delta$  – e.g., a pregabalina – (Stahl, 2016). Outros a apontam como um agente de segunda linha em razão de expressar limitada efetividade na prática clínica, apesar de apresentar, conforme Katzman *et al.* (2014), diversos estudos randomizados controlados indicando efetividade superior ao placebo e ser tão efetiva quando os benzodiazepínicos. Não sendo recomendada para tratamento do transtorno de pânico e a fobia social (Sadock; Sadock; Sussman, 2015; Sadock; Sadock, 2007), apresentando, segundo Katzman *et al.* (2014) nível de evidência negativo.

Diversos estudos avaliando comparativamente benzodiazepínicos e buspirona têm sido efetivados desde sua indicação para o tratamento da ansiedade, corroborando a sua eficácia nesta indicação e destacando diferenças relativas aos fármacos (Cohn *et al.*, 1986; Feighner; Merildchl; Hendrickson, 1982; Golbert; Finnerty, 1979; Shah *et al.*, 1990).

Os benzodiazepínicos, em razão de suas características farmacológicas, relacionadas ao seu rápido início de ação e eficiente resposta frente aos sintomas agudos de ansiedade, costumam ser excessivamente prescritos no tratamento da ansiedade, embora envolvidos em efeitos nocivos como o uso abusivo, a tolerância, dependência e sintomas de abstinência (Fiorelli; Assini, 2017).

Comparativamente aos benzodiazepínicos, considerados como uma indicação de primeira linha nos quadros de ansiedade, a buspirona apresenta diferenças em eficácia em alguns sintomas (Tabela 9), além de latência maior para efeitos terapêuticos e ausência de efeitos euforizantes (Sadock; Sadock; Sussman, 2015).

Tabela 9 - Eficácia comparativa em sintomas ansiosos: buspirona x benzodiazepínico.

SINTOMAS	FÁRMACOS
Raiva e hostilidade	Buspirona > benzodiazepínico
Sintomas psíquicos de ansiedade	Buspirona = benzodiazepínico
Sintomas somáticos de ansiedade	Buspirona < benzodiazepínico

Fonte: Sadock; Sadock; Sussman, 2015.

Considerando-se a latência para o início dos efeitos terapêuticos da buspirona, contrariamente aos efeitos quase imediatos dos benzodiazepínicos e a alguns potenciais efeitos euforizantes destes, a sua mudança/troca para a buspirona implica alguns desafios a serem superados. Duas estratégias, conforme Sadock, Sadock e Sussman (2015), se apresentam como recurso nesta substituição: a suspensão gradual dos benzodiazepínicos, concomitantemente ao início gradual da buspirona, até o alcance de concentrações terapêuticas estáveis desta, o que costuma ocorrer, habitualmente, em duas a três semanas; ou a manutenção da dose já em uso do benzodiazepínico, enquanto se inicia e

titula a dose da bupiriona, até o alcance da dose terapêutica desta, quando, então, se inicia a retirada gradual do benzodiazepínico.

Destacamos aqui o uso da bupiriona como estratégia de potencialização de ISRS. Tal uso pauta-se em raciocínio psicofarmacológico, posto que a bupiriona por sua ação em receptores 5HT1A a princípio resultaria em agonismo nesses receptores a nível de corpo celular e dendritos dos neurônios pré-sinápticos resultando, em curto prazo, na diminuição de impulsos ao longo do neurônio que provocariam redução na liberação de serotonina na sinapse. Todavia tal efeito teria como desfecho, a posteriori, a suprarregulação desses receptores 5HT1A que por seu turno, ao inverterem o efeito anterior sobre os impulsos ao longo do neurônio, fariam aumentar a liberação de serotonina, desse modo incrementado a disponibilidade da serotonina para ligação nos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos (Stahl, 2016).

Como estratégia de manejo de efeitos colaterais de medicamentos, verifica-se, na literatura, *e.g.*, o uso da bupiriona nos casos de resultantes colaterais relacionados a alterações sexuais provocados por fármacos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). Sabe-se que o uso dos ISRS cursa com probabilidade entre 50-80% de efeitos sexuais indesejados, como, *e.g.*, a redução na libido e o retardo ejaculatório (Sadock; Sadock; Sussman, 2015) – aventadas como consequentes à atuação da serotonina em receptores 5-HT2A, que resultam, além dos prejuízos diretamente relacionados a esses efeitos, em um incremento em taxas de abandono de tratamentos. O uso da bupiriona, por sua ação direcionada aos receptores serotoninérgicos, subtipo 5-HT1A, não expressaria tal efeito adverso exemplificado.

Outro aspecto que ressalta seu uso no manejo/redução de efeitos colaterais seria a sua característica de não estar implicado normalmente em ganho de peso, diverso à imensa maioria dos antidepressivos existentes no mercado, possibilitando, farmacodinamicamente, uma redução na dose da medicação primária com a associação da bupiriona; a mesma lógica podendo ser aplicada com relação a sonolência secundária aos antidepressivos/ansiolíticos.

## 7.2 O uso da bupiriona em populações especiais

Mokhber e colaboradores (2010), investigando comparativamente os efeitos da sertralina e da bupiriona em idosos, em um estudo randomizado simples cego de oito semanas, observaram que tanto o uso da sertralina (50-100mg/dia) como o da bupiriona (10-15mg/dia) resultaram em melhora da ansiedade nos idosos, com uma diferença estatisticamente significativa após duas e quatro semanas de tratamento em favor da bupiriona.

Este fármaco não se encontra aprovado pelos órgãos reguladores para populações menores de 18 anos de idade, em razão da carência de estudos definitivos acerca da sua

segurança e eficácia neste grupo etário (Libbs, 2020). Neste grupo a literatura registra estudos avaliando jovens com resultados potenciais em relação ao uso, destacando-se a necessidade de mais investigações nos temas. Apontam uma boa tolerância em jovens (Strawn *et al*, 2018) e resultados promissores na ansiedade em jovens autistas de alto desempenho (Ceranoglu *et al*, 2019).

Ressalta-se como alerta o uso em gestantes ou lactantes, ou indivíduos com comprometimentos renais ou hepáticos, não sendo habitualmente recomendado nestes grupos.

Relativamente à gestação, a buspirona é catalogada na categorização gestacional do FDA como pertencente ao grupo em que não há estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas, e nos estudos de reprodução animal não foram demonstrados riscos para o feto (Sadock; Sadock; Sussman, 2015; Tack; Camilleri, 2018), comportando atenção dos prescritores em relação à sua indicação, e à relação custo-benefício. Sendo uma droga cuja extensão da sua excreção e de seus metabólitos ainda não totalmente definida (Libbs, 2020), seu uso em lactantes deve ser submetido ao crivo especializado, cuidadoso, dos seu prescritores. Observando-se a sua excreção predominantemente renal, com pequena fração eliminada pelas fezes, o seu uso em indivíduos com comprometimento renal é contraindicado.

Largamente metabolizada por via hepática, via enzima 3A4 do sistema citocromo P450 (metabolismo fase I), seu uso é contraindicado em indivíduos com insuficiência hepática. Interações medicamentosas envolvendo a buspirona são verificadas com vários fármacos como, *e.g.*, o neuroléptico haloperidol, o antidepressivo trazodona, antifúngicos e anticonvulsivantes. Atenção especial devendo ser dada aos potenciais interações medicamentosas farmacocinéticas dela, como substrato de 3A4, e substâncias inibidoras e indutoras desta enzima resultando, respectivamente, em aumento e redução nas concentrações plasmáticas da primeira. Exemplificamos, na Tabela 10, uma lista com algumas substâncias indutoras e inibidoras de 3A4.

Tabela 10 – Exemplos de inibidores e indutores de 3A4.

INIBIDORES	INDUTORES
Nefazodona	Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital
Itraconazol, cetoconazol, miconazol, voriconazol	Dexametasona
Claritromicina, eritromicina	Modafinil
Efavirenze	Prednisona
Atazanavir, ritonavir	Rifampina
Amiodarona	Erva de São João
Anastrozol	
Cimetidina	
Diltiazem	
Gestodeno	
Suco de toranja	
Verapamil	

Fonte: Wynn *et al.*, 2010.

Relativamente a interações farmacodinâmicas destacam-se as envolvendo a bupiriona e fármacos inibidores na monoamino-oxidase (IMAO) ou medicações serotoninérgicas, como, *e.g.*, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), podendo resultar em uma síndrome serotoninérgica, além de relatos registrando crise hipertensiva com o uso associado a IMAO (Sadock; Sadock; Sussman, 2015).

### 7.3 Efeitos colaterais/adversos e manejos

A bupiriona é apontada como uma droga segura para o uso em adultos com base em sua dose letal média que orbita entre 160-550 vezes a sua dose diária (Sadock; Sadock; Sussman, 2015). Mas como todo fármaco, a bupiriona possui efeitos colaterais, que podem ocorrer em frequência e intensidade variável, influenciada por características individuais de cada pessoa que faça uso dela.

A ocorrência de efeitos colaterais habitualmente costuma ser transitória e ocorrendo principalmente no período de início e adaptação do organismo à medicação. Como condutas frente ao surgimento desses efeitos colaterais indesejáveis, a prática clínica direciona algumas estratégias: aguardar a resolução espontânea (nos casos de efeitos leves, sem comprometimentos no funcionamento do indivíduo); redução da posologia, quando possível, para a menor dose que expresse resultados terapêuticos e que não resulte na expressão dos efeitos colaterais; as associações medicamentosas, quando a estratégia de substituição possa comprometer negativamente os efeitos terapêuticos alcançados com a bupiriona; e a troca por outro fármaco (quando a permanência da bupiriona não for tolerável).

A bula da medicação de referência atualmente disponível no mercado brasileiro, sob a apresentação de cloridrato de bupiriona, lista os efeitos secundários associados ao uso de acordo com a frequência de sua ocorrência em: reação muito comum, ocorrendo em 10% dos usuários; reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam o fármaco); reação rara (entre 0,01% e 0,1% dos usuários); e reação muito rara, ocorrendo em menos de 0,01% dos pacientes que usam o medicamento (Ansitec, 2020). Assim sendo observamos na Tabela 11 – os efeitos colaterais associados ao uso da bupiriona.

Tabela 11 – Efeitos secundários ao uso da buspirona.

REAÇÃO	EFEITO
Reação muito comum	“Tontura (incluindo vertigem), cefaleia (dor de cabeça), sonolência.”
Reação comum	“Nervosismo, insônia, distúrbios de atenção (concentração), depressão, estado confusional, alterações do sono, raiva; parestesia (sensação semelhante a alfinetadas), visão turva, coordenação anormal, tremor, tinido (zumbido no ouvido); taquicardia (aumento da frequência dos batimentos cardíacos), dor torácica (dor no peito); congestão nasal, dor faringolaríngea (dor de garganta); náusea (enjoo), dor abdominal, boca seca, diarreia, constipação, vômito; suor frio, erupção cutânea (lesões na pele); dor musculoesquelética; fadiga (cansaço).”
Reação rara	“Edema angioneurótico (inchaço que ocorre sob a pele), equimose (mancha arroxeada na pele causada por infiltração de sangue nos tecidos), urticária (placas avermelhadas na pele com coceira e/ou queimação).”
Reação muito rara	“Transtornos psicóticos, alucinação, despersonalização, labilidade emocional; Síndrome serotoninérgica (estado de confusão, inquietação, sudorese, tremor, calafrio, alucinação–visões ou sons estranhos – movimentos repentinos dos músculos ou batimentos cardíacos acelerados), convulsão, visão estreita (em túnel), sintomas extrapiramidais (tremor, fala arrastada, acatisia, distonia, ansiedade e angústia), reações distônicas e rigidez em roda denteadas (rigidez muscular com movimentos circulares irregulares), discinesia (movimentos corporais involuntários), distonia (espasmo muscular que pode afetar a postura), desmaios, amnésia (perda da memória), ataxia (perda do controle muscular ou coordenação), parkinsonismo, acatisia (dificuldade de se manter sentado), síndrome das pernas inquietas, inquietação; retenção urinária (dificuldade para esvaziar a bexiga); galactorreia (produção de leite fora do período de lactação).”

Fonte: Ansitec, 2020.

## 7.4 Buspirona e abuso

A despeito de suas características farmacodinâmicas e de investigações clínicas que apontam que, diverso aos benzodiazepínicos, a buspirona possuiria um baixo potencial para uso abusivo, dependência física e sintomas de descontinuação, a literatura já registra casos de uso abusivo desta medicação, em pacientes com histórico de abuso de substâncias, através da aspiração de comprimidos esmagados (Swigart, 2020), ou de aspiração ou fumo da buspirona (Mezher; Mcknight; Caplan, 2019).

## 7.5 Contraindicações e advertências relacionadas ao uso

Embora sem registros de repercussões clinicamente significativas sobre testes laboratoriais, este fármaco pode provocar elevações, transitórias, em concentrações de cortisol, prolactina e do hormônio de crescimento (Sadock; Sadock; Sussman, 2015).

Apresentam-se listadas como advertências ou contraindicações ao uso da buspirona: hipersensibilidade ou alergia à buspirona ou a qualquer outro componente da formulação; faixa etária inferior a 18 anos; epilepsia/histórico de crises convulsiva; miastenia gravis; dependência química; intoxicação aguda por hipnóticos, álcool, drogas antipsicóticas ou neurolépticos; uso de antidepressivos IMAO; glaucoma de ângulo agudo/

fechado; insuficiência renal; insuficiência hepática; gravidez; lactação. Destacando-se ainda os casos de problema hereditário de intolerância à galactose, deficiência de lactase; observando-se a presença de lactose na formulação da medicação de referência (Ansitec, 2020; Libbs, 2020).

## 7.6 Manejos de situações relacionadas ao uso

O esquecimento da ingestão de uma dose não deve ser compensado em tomadas posteriores, sendo orientado o desprezo da dose esquecida e a retomada do esquema de uso normal.

A ingestão de dose máxima, da medicação de referência, tolerada por indivíduos saudáveis e normais, registrada em bula como de 375mg/dia, costuma provocar, habitualmente, náuseas, vômitos, tonturas, sonolência e miose, devendo ser avaliada por um profissional médico. E em caso de superdosagem, é recomendado avaliação imediata em serviço médico de urgência (Ansitec, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além dos avanços notáveis no campo da farmacologia, as perspectivas futuras para o uso da buspirona como agente terapêutico são promissoras, especialmente quando consideramos seu potencial significativo na gestão de transtornos de ansiedade. Uma das barreiras que enfrentamos atualmente é a meia-vida relativamente curta da buspirona, que pode limitar sua eficácia clínica. No entanto, a pesquisa está se concentrando vigorosamente em estratégias inovadoras para superar esse desafio (Andreatini; Boerngen-Lacerda; Filho, 2001).

Abordagens como formulações de liberação prolongada e sistemas de administração controlada estão sendo exploradas para prolongar a disponibilidade do fármaco no organismo. Além disso, tecnologias emergentes, como nanotecnologia, métodos de encapsulamento (Yasir *et al.*, 2021), filmes orais de rápida dissolução contendo nanopartículas de cloridrato de buspirona (Bharti; Mittal; Mishra, 2019), entrega intranasal de transportadores lipídicos nanoestruturados de Buspirona com quitosana para direcionados ao cérebro (Noorulla *et al.*, 2022) estão sendo investigadas para melhorar a estabilidade e a biodisponibilidade da buspirona.

Com esses esforços contínuos, é possível vislumbrar um futuro em que a buspirona não apenas oferece benefícios terapêuticos excepcionais, mas também supera as limitações de sua meia-vida, proporcionando assim uma opção mais eficaz e duradoura para o tratamento de transtornos de ansiedade.

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

## CONFLITOS DE INTERESSES

O autor Eduardo B. Soares Neto, declara atividade como palestrante da empresa LIBBS Farmacêutica LTDA.

## REFERÊNCIAS

ALONSO, J.; LIU, Z.; et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. **Depression and Anxiety**, v. 35, n. 3, p. 195–208, 1 mar. 2018.

ANDREATINI, R.; BOERNGEN-LACERDA, R.; FILHO, D. Z. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 23, n. 4, p. 233–242, 2001.

ANSITEC: comprimidos. **Bula de remédio**. Farmacêutica responsável Cinthia Delphino de Andrade. São Paulo: Libbs, 2020.

BANDELOW, B.; MICHAELIS, S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 327, 2015.

BARI, N. K.; FAZIL, M.; HASSAN, M. Q.; HAIDER, M. R.; GABA, B.; NARANG, J. K.; BABOOTA, S.; ALI, J. Brain delivery of buspirone hydrochloride chitosan nanoparticles for the treatment of general anxiety disorder. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 81, p. 49–59, 1 nov. 2015.

BHARTI, K.; MITTAL, P.; MISHRA, B. Formulation and characterization of fast dissolving oral films containing buspirone hydrochloride nanoparticles using design of experiment. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 49, p. 420–432, 2019.

BHARTI, K.; MITTAL, P.; MISHRA, B. Formulation and characterization of fast dissolving oral films containing buspirone hydrochloride nanoparticles using design of experiment. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 49, p. 420–432, 2019.

BLOEMERS, J.; VAN ROOIJ, K.; DE LEEDE, L.; FRIJLINK, H. W.; KOPPESCHAAR, H. P. F.; OLIVIER, B.; TUITEN, A. Single dose sublingual testosterone and oral sildenafil vs. a dual route/dual release fixed dose combination tablet: a pharmacokinetic comparison. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 81, p. 1091-1102, 2016.

CERANOGLU, T. A.; WOZNIAC, J.; FRIED, R.; GALDO, M.; HOSKOVA, B.; FONG, M.D.; BIEDERMAN, J.; JOSHI, G. A Retrospective Chart Review of Buspirone for the Treatment of Anxiety in Psychiatrically Referred Youth with High-Functioning Autism Spectrum Disorder. **Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 28-33, 2019.

BUSPAR: **Buspirone**. [bula de medicamento]. Farmacêutica responsável Tatiane Aوقي. São Paulo.

CIMINO, M.; PONZIO, F.; ACHILLI, G.; VANTINI, G.; PEREGO, C.; ALGERI, S.; GARATTINI, S. Dopaminergic effects of buspirone, a novel anxiolytic agent. **Biochemical Pharmacology**, [S.L.], v. 32, n. 6, p. 1069-1074, 1983.

COHN, O. B.; BOWDEN, C. L.; FISHER, J. H.; RODOS, J. J. Double-blind comparison of buspirone and clorazepate in anxious outpatients. **The American Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 80, n. 3, p. 10-16, 1986.

FEIGHNER, J P; MERIDETH, C H; A HENDRICKSON, G. A double-blind comparison of buspirone and diazepam in outpatients with generalized anxiety disorder. **The Journal Of Clinical Psychiatry**, [s. l], v. 12, n. 43, p. 103-108, 1982.

FIORELLI, K.; ASSINI, F. L. A prescrição de benzodiazepínicos no Brasil: uma análise da literatura. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 42, n. 1, p. 40-44, 2017.

GABBARD, G. O. Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders. **Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders**, 4th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2007.

GARG, K.; TYAGI, H. Buspirone in obsessive-compulsive disorder: a potential dark horse? **British Journal of Psychiatry Open**, [s. l], v. 7, s. 165. eISSN: 2056-4724, 2021.

GARRETT, A. R.; HAWLEY, J. S. SSRI-associated bruxism: A systematic review of published case reports. **Neurology: Clinical Practice**, v. 8, n. 2, p. 135-141, 2018.

GIANNONI, A.; BORRELLI, C.; MIRIZZI, G.; RICHERSON, G.B.; EMDIN, M.; PASSINO, C. Benefit of buspirone on chemoreflex and central apnoeas in heart failure: a randomized controlled crossover trial. **European Journal Of Heart Failure**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 312-320, 2020.

GOLDBERG, H L; FINNERTY, R J. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. **American Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 136, n. 9, p. 1184-1187, 1979.

HARAGUCHI, T. **Análise químico-farmacêutica da buspirona**. 1990. Tese (Doutorado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1990.

HONASOGE, A.; PARKER, B.; WESSELHOFF, K.; LYONS, N.; KULSTAD, E. First Use of a New Device for Administration of Buspirone and Acetaminophen to Suppress Shivering During Therapeutic Hypothermia. **Therapeutic Hypothermia And Temperature Management**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 48-51, 2016.

HUSSAIN, A. A. Intranasal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 29, n. 1-2, p. 39-49, 1998.

JÚNIOR, S. C. T.; SOUSA, L. F. F. de; CARREIRA, L. B. Generalized anxiety disorder and prevalence of suicide risk among medical students. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 45, n. 2, p. e061, 2 abr. 2021.

KATZMAN, M. A.; BLEAU, M.; BLIER, Pi.; CHOKKA, P.; KJERNISTED, K.; VAN AMERINGEN, M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. **Bmc Psychiatry**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-83, 2014.

- KESSLER, R. C.; WAI, T. C.; DEMLER, O.; WALTERS, E. E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 617–627, jun. 2005.
- KONNOPKA, A.; KÖNIG, H. Economic Burden of Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PharmacoEconomics**, v. 38, n. 1, p. 25–37, 1 jan. 2020.
- MENNINI, T.; GOBBI, M.; PONZIO, F.; GARATTINI, S. Neurochemical effects of buspirone in rat hippocampus: evidence for selective activation of 5HT neurons. **Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie**, v. 279, n. 1, p. 40-49, 1986.
- MEZHER, A. W.; MCKNIGHT, C. A.; CAPLAN, J. P. Buspirone abuse: no safe haven. **Psychosomatics**, v. 60, n. 5, p. 534-535, 2019.
- MOHAMMADI, M. Y. Formulation and optimization of solid lipid nanoparticles of buspirone HCl for enhancement of its oral bioavailability. **Journal of liposome research**, v. 20, n. 4, p. 286-296, 2010.
- MOKHBER, N.; AZARPAZHOOH, M. R.; KHAJEHDALUEE, M.; VELAYATI, A.; HOPWOOD, M. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder. **Psychiatry And Clinical Neurosciences**, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 128-133, 2010.
- NOORULLA, K. M.; YASIR, M.; MUZAFFAR, F.; S, R.; GHONEIM, M. M.; ALMURSHEDI, A. S.; TURA, A. J.; ALSHEHRI, S.; GEBISSA, T.; MEKIT, S.; AHMED, M. M.; ZAFAR, A. Intranasal delivery of chitosan decorated nanostructured lipid carriers of Buspirone for brain targeting: Formulation development, optimization and In-Vivo preclinical evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 67, 2022.
- PEROUTKA, S.J. Selective interaction of novel anxiolytics with 5-hydroxytryptamine1A receptors. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 20, n. 9, p. 971-979, 1985.
- QUEIROZ, C. M.T. **Efeitos da buspirona em modelos animais de discinesia tardia**. 1999. 91 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1999.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. **Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica**. Tradução de Cláudia Dornelles *et al.* 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; SUSSMAN, N. **Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- SCHNEIDER, R. B.; AUINGER, P.; TAROLLI, C. G.; IOURINETS, J.; GIL-DÍAZ, M. C.; RICHARD, I. H. A trial of buspirone for anxiety in Parkinson's disease: safety and tolerability. **Parkinsonism & Related Disorders**, [S.L.], v. 81, p. 69-74, 2020.
- SHAH, L. P.; MAZUMDAR, K.; PARKAR, S. R.; CHODKE, P. R.; MANGALDAS, D.; SHAH, A. N. A controlled double blind clinical trial of buspirone and diazepam in generalised anxiety disorder. **Indian Journal Psychiatry**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 166-169, 1990.
- SINHA, V. R.; SINGLA, A. K.; WADHAWAN, S.; KAUSHIK, R.; KUMRIA, R.; BANSAL, K.; DHAWAN, S. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 274, n. 1–2, p. 1–33, 2004.

SOARES, P. J. R. Psicofarmacoterapia: atualização em psicofarmacologia. **Psychiatry online Brasil**, 2017, v. 22. ISSN 1359-7620.

SQUIBB. KEMPSWADE, A.; TARANALLI, A. Formulation and evaluation of thermoreversible, mucoadhesive in situ intranasal gel of rizatriptan benzoate. **Journal of sol-gel science and technology**, v. 72, p. 43-48, 2014.

STRAWN, J. R.; MILLS, J. A.; CORNWALL, G. J.; MOSSMAN, S. A.; VARNEY, S. T.; KEESHIN, B. R.; CROARKIN, P. E. Buspirone in Children and Adolescents with Anxiety: a review and bayesian analysis of abandoned randomized controlled trials. **Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 2-9, 2018.

SWIGART, A. Buspirone Abuse by Insufflation. **Journal Of Clinical Psychopharmacology**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 89-90, 18 nov. 2020.

TACK, J. CAMILLERI, M. Novos avanços no tratamento da gastroparesia e dispepsia funcional. **Opinião atual em farmacologia**, v. 43, p. 111-117, 2018.

TAE, S.; MOON, D. G.; KIM, J. J.; KIM, S. W. The effect of buspirone on refractory neurogenic retrograde ejaculation to pseudoephedrine. **Translational Andrology And Urology**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 585-585, 2018.

TERLIZZI, E. P.; VILLARROEL, M. A. **Key findings Data from the National Health Interview Survey**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>>.

VARSHOSAZ, J.; TABBAKHIAN, M.; STAHL, S. M. **Psicofarmacologia**: bases neurocientíficas e aplicações práticas. Tradução de Patricia Lidie Voeux; revisão técnica de Irismar Reis de Oliveira. 4. ed., [Reimpr.], Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2016.

WILSON, T. K.; TRIPP, J. **Buspirone**. Treasure Island: Statpearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531477>. Acesso em: 20 jun. 2023.

WU, Yao-Hua; RAYBURN, J. W.; ALLEN, L. E.; FERGUSON, H. C.; KISSEL, J. W. Psychosedative agents. 2. 8-(4-Substituted 1-piperazinylalkyl)-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-diones. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 477-479, 1972.

WYNN, G. H. **Manual clínico sobre os princípios das interações medicamentosas para a prática médica**. Tradução de Edno Marcolino Gomes. Rio de Janeiro: Medline, 2010.

YASIR, M.; CHAUHAN, I.; ZAFAR, A.; VERMA, M.; NOORULLA, K. M.; TURA, A. J.; ALRUWAILI, N. K.; HAJI, M. J.; PURI, D.; GOBENA, W. G.; DALECHA, D. D.; SARA, U. V. S.; KUMAR, N. Buspirone loaded solid lipid nanoparticles for amplification of nose to brain efficacy: Formulation development, optimization by Box-Behnken design, in-vitro characterization and in-vivo biological evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 61, p. 102164, 2021.