

Esta seção da Revista Amrigs será dedicada à publicação de artigos produzidos por acadêmicos de Medicina.

Benzodiazepínicos

ÉDISON GONÇALVES *
Orientador: SIDNEI SCHESTATSKY **

UNITERMOS

Benzodiazepínicos, ansiolíticos, hipnóticos.

SINOPSE

Os autores revisaram a farmacologia, indicações, dosagem, interações com outras drogas, abstinência e reações adversas dos benzodiazepínicos. Foi enfatizada a importância da farmacologia para o uso adequado destas drogas.

1. INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos estão entre as drogas de maior uso médico. O número de prescrições alcançou 77 milhões somente em 1972 nos Estados Unidos. Dentre elas, a mais vendida foi o diazepam. Em pacientes hospitalizados o diazepam e o flurazepam foram os mais prescritos (8).

Segundo Cole (4), nos Estados Unidos, 71% das prescrições são feitas por internistas e somente 13% por psiquiatras. Em mais de 50% dos casos a prescrição é por razões não psiquiátricas. Seguindo os clínicos gerais e internistas, teríamos os psiquiatras, cirurgiões, ortopedistas, ginecologistas-obstetras e finalmente os neurologistas (esta é a ordem do número total de prescrições por médico de cada especialidade).

No Brasil, Carlini (3), mostrou que cerca de 38% dos produtos psicoativos vendidos em São Paulo continham diazepam.

No que tange à auto-medicação, sabemos que ocorre no nosso meio. Pois quando associados a ergotâmicos e anticolinérgicos (os "antidistônicos"), são vendidos livremente entre nós.

2. FARMACODINÂMICA

As evidências atuais sugerem que a interação entre os benzodiazepínicos e a proteína alostérica moduladora dos sítios de reconhecimento do GABA pode ser relevante para explicar a ação "in vivo" dos benzodiazepínicos na transmissão gabaérgica. A ordem de potência de competição com a proteína moduladora parece ser similar àquela que causa alívio da ansiedade (5).

Os benzodiazepínicos não tem nenhum efeito GABA-mimético direto, embora eles aumentem a eficiência da transmissão gabaérgica quando estas sinapses já estão ativadas de uma maneira fisiológica normal. Desta maneira os benzodiazepínicos fornecem uma "sintonia fina" precisa nas sinapses que tem quantidades fisiológicas de GABA sendo liberado.

Os benzodiazepínicos agindo desta maneira nos diferentes níveis do neuro-eixo, produzem efeitos tranqüilizantes, sedativos, e anticonvulsivantes bem como relaxamento da musculatura esquelética (10, 20).

2.1. Efeitos comportamentais: quando administrados a animais em doses apropriadas, os benzodiazepínicos produzem alterações comportamentais que podem ser coletivamente chamadas de "desinibitórias". Estas incluem um aumento na atividade espontânea e exploratória, supressão do comportamento impellido pela punição, restauração do comportamento suprimido pela punição e atenuação das seqüelas bioquímicas e comportamentais do "stress" e frustra-

* Doutorando da Faculdade de Medicina da UFRGS; Monitor no Departamento de Bioquímica da UFRGS.

** Especialista em Psiquiatria UFRGS; Mestre em Saúde Pública (Harvard); Professor Assistente do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal UFRGS.

Endereço para Separatas: Édison Gonçalves - R. Visconde de Inháuma, 45 - 90.000 - Porto Alegre, RS.

ção. Os efeitos clínicos anti-ansiedade parecem ser correspondentes aos efeitos "desinibitórios" observados em animais. As doses desinibitórias dos benzodiazepínicos são bem menores que as que provocam ataxia, sonolência e outros sinais de depressão não específica do sistema nervoso. Os tranqüilizantes maiores (fenotiazínicos, butirofenonas e tioxantenos) não produzem desinibição em nenhuma dose (1).

Os benzodiazepínicos parecem ter efeitos diferentes no comportamento agressivo em animais, dependendo da espécie, raça, sexo, ambiente, dose, via de administração e a natureza do comportamento agressivo. Na maioria dos estudos a agressão e hostilidade são reduzidos - um fenômeno consistente com o efeito "domesticante".

Tentativas de localizar o sítio de ação anti-ansiedade implicaram o sistema límbico. As descargas elétricas do núcleo amigdalóide e transmissão amigdaló-hipocampal são inibidas por baixas doses, que não inibem o resto do cérebro. Logo, alguns autores especulam que os benzodiazepínicos reduzem a ansiedade por provocar uma "amigdalectomia farmacológica" (8).

2.2. Efeito relaxante muscular: o efeito relaxante dos benzodiazepínicos parece dever-se a sua ação ao nível da medula espinhal, pois eles são efetivos em pacientes com transecção de medula e inefetivos em músculos deafferentados. Os neurônios da raiz dorsal que trazem fibras aferentes do fuso intramuscular são inibidos a nível medular por neurônios internunciais que tem o GABA como neurotransmissor. Agindo neste ponto, os benzodiazepínicos inibem o arco-reflexo que levaria à contração muscular e espasticidade (19).

2.3. Efeito anticonvulsivante: os benzodiazepínicos são potentes anticonvulsivantes tanto em animais quanto em seres humanos. Eles são mais efetivos em prevenir ou parar convulsões generalizadas produzidas por eletrochoque ou pela administração de anilépticos por via sistêmica, principalmente os que deprimem as sinapses gabaérgicas (10).

3. FARMACOCINÉTICA

Existem claras diferenças entre os vários derivados benzodiazepínicos quanto a sua taxa e rota de eliminação e a presença de metabólitos ativos. Estes achados tem importância clínica em termos de: esquemas de dosagem, acúmulo da droga quando do uso crônico, interações medicamentosas e influência da via de administração na ação da droga.

3.1. Diazepam:

A absorção por via intramuscular é lenta, errática e incompleta. Após a administração via oral, o diazepam é rápida e completamente absorvido, atingindo picos sangüíneos em duas horas. Logo, ele deveria ser usado somente por via oral ou intravenosa (8, 17).

Após dose única ou doses intravenosas, os feitos clínicos parecem desaparecer rapidamente, devido à rápida distribuição tecidual e não devido à metabolização. O metabolismo do diazepam é lento, com uma

meia-vida entre 20 e 50 horas. O principal produto da metabolização do diazepam é o N-desmetil-diazepam que tem uma meia-vida de 50 a 100 horas. Este metabólito tem atividade psicoterápica apreciável e após terapêutica crônica, um ou ambos podem ser detectados no sangue por até uma semana. O N-desmetil-diazepam vai ser eliminado do organismo pela hidroxilação produzindo o oxazepam que é excretado via renal (8).

3.2. Clordiazepóxido:

É bem absorvido após a administração via oral. Na maioria dos indivíduos, picos sangüíneos são atingidos em quatro horas. A absorção intramuscular do clordiazepóxido é lenta e errática, logo devemos usar somente a via oral ou intravenosa. A meia-vida do clordiazepóxido varia muito entre indivíduo sadio, sendo entre 5 a 30 horas. Existem pelo menos 3 metabólitos com atividade farmacológica: desmetil-clordiazepóxido, demoxepam e desoxidemoxepam (2). Pacientes idosos e hepatopatas provavelmente metabolizam a droga mais lentamente. O uso crônico leva, mesmo em pacientes jovens e não hepatopatas, ao acúmulo da droga.

3.3. Oxazepam:

É diretamente conjugado com glicuronídeo e excretado na urina. Não tem intermediários. A meia-vida do oxazepam é entre 5 a 20 horas. Como é rapidamente metabolizado, não tem problemas de efeito cumulativo com o uso crônico (17).

3.4. Flurazepam:

É rapidamente convertido no N-desalquil-flurazepam que tem uma meia-vida em torno de 65 horas. Este metabólito tem atividade psicofarmacológica e se acumula no sangue no tratamento crônico (2).

3.5. Clorazepato:

Antes de ser absorvido pelo tubo gastrointestinal é hidrolizado até desmetil-diazepam que tem uma meia-vida de 50 a 100 horas (17).

3.6. Lorazepam:

Não tem metabólito. Sua meia-vida é de 13 a 20 horas (17).

3.7. Flunitrazepam:

Tem dois metabólitos: o 7-amino-derivado e N-desmetil-derivado. A meia-vida do flunitrazepam varia de 15 a 25 horas (2).

3.8. Nitrazepam:

Tem uma meia-vida que varia de 28 a 31 horas (2).

3.9. Clonazepam:

Tem uma meia-vida de 34 horas (2).

4. INDICAÇÕES

4.1. Ansiedade neurótica:

Esta é a mais freqüente indicação dos benzodiazepínicos. Eles tem se mostrado superiores ao placebo e aos barbitúricos no tratamento da ansiedade neurótica. Também produzem menos sonolência que os barbitúricos (18).

A ansiedade é de natureza episódica, portanto devemos aumentar a dosagem quando os sintomas forem importantes ou limitantes para o paciente, e

devemos diminuir ou retirar a droga quando das remissões. Esta conduta é substanciada pelo achado de que os benzodiazepínicos tornam-se inefetivos quando usados continuamente por vários meses (9).

4.2. Depressão reativa:

Os benzodiazepínicos estão indicados na depressão neurótica por esta, com freqüência, coexistir com a neurose de ansiedade. Outra justificativa do seu uso nesta patologia está no fato de que os antidepressivos tricíclicos não raro determinam efeitos colaterais como: agitação psicomotora, insônia, taquicardia, que são eficazmente combatidos pelos benzodiazepínicos (1,9).

4.3. Doenças neuromusculares:

A espasticidade é sobremaneira incapacitante em doenças como: esclerose múltipla, paralisia cerebral, parkinsonismo, esclerose lateral amiotrófica, acidentes cérebro-vasculares, lesões traumáticas de medula, tétano e envenenamento por estriquina (20).

Nestes casos, o uso de diazepam deve ser feito em altas dosagens e de preferência via intravenosa (19).

O diazepam tem sido usado ultimamente em pacientes com hérnia de disco e distensão lombar, mas seu uso neste caso não dispensa os cuidados de analgesia, calor local e repouso (9).

4.4. Convulsões:

O diazepam intravenoso está indicado no estado de mal epilético (seja tipo pequeno mal, grande mal, psicomotora ou mioclônica). No tratamento de manutenção do pequeno mal ou espasmos infantis o diazepam oral não tem grande valor, usa-se então o clonazepam ou nitrazepam. No estado de mal epilético tipo grande mal usa-se, no tratamento de manutenção, o fenobarbital e/ou difenil-hidantoína pois o diazepam intravenoso apresenta efeito fugaz, devido a sua rápida distribuição tecidual (9, 10).

4.5. Síndrome de abstinência alcoólica:

Os benzodiazepínicos são tão efetivos quanto qualquer outro sedativo na supressão dos sintomas da abstinência alcoólica. A vantagem dos benzodiazepínicos em relação aos fenotiazínicos está em não desencadarem convulsões ou hipotensão; em relação aos barbitúricos está em não provocarem depressão respiratória, e em relação ao paralaldeído está em não provocarem complicações no local de injeção (9).

Recentemente tem sido testado o uso do lorazepam intramuscular, que tem absorção melhor que o diazepam, dando início de ação em torno de 2 horas. Quando formos usar o diazepam devemos escolher a via oral ou intravenosa. Neste último caso, não devemos diluir, pois ocorre precipitação quando misturamos com soluções aquosas (17).

4.6. Insônia:

Os benzodiazepínicos apresentam indiscutíveis vantagens sobre os barbitúricos, glutetimide, metaprilon e hidrato de cloral pois interferem menos com o sono REM e tem o menor potencial de adição. Não está comprovado no entanto, que o flurazepam ou flunitrazepam sejam superiores a qualquer outro benzodiazepínico. O que sabemos é que estes compostos

continuam a ter atividade hipnótica a longo prazo, enquanto a maioria dos outros não. Outra vantagem alegada é que estes compostos, por terem meia-vida mais curta, determinam menor incidência de ressaca no dia seguinte, fato que não está completamente provado (7,9).

Quando precisarmos de indutor do sono por período curto de tempo, podemos lançar mão do lorazepam ou oxazepam (tem meia-vida menor). É sabido que com o correr dos meses de uso continuado, eles perdem sua ação hipnótica.

4.7. Outras indicações:

- Endoscopia;
- Cardioversão;
- Medicação pré-anestésica;
- Trabalho de parto (6).

5. DOSAGEM (1)

Representantes	doses diárias médias	Nº. de doses diárias
Anti-ansiedade		
- Diazepam	6-40 mg	1 ou 2
- Clordiazepóxido	15-100 mg	1 ou 2
- Oxazepam	30-120 mg	3 ou 4
- Clorazepato	10-600 mg	1 ou 2
- Lorazepam	3-7,5 mg	3 ou 4
Hipnóticos		
- Nitrazepam	5-10 mg	1
- Flurazepam	15-30 mg	1
- Flunitrazepam	2-4 mg	1
Anti-epiléticos		
- Diazepam	0, 1-0,35 mg/kg	única EV
- Clonazepam	0,01-0,03 mg/kg (inicial) 0, 1-0,2 mg/Kg (manutenção)	3

Os benzodiazepínicos podem ser mais racionalmente usados quando nos guiarmos pela sua farmacocinética. Tanto o diazepam quanto o clordiazepóxido tem ação prolongada, com metabólitos ativos, logo podem ser usados em dose diária ou no máximo, duas doses (uma ao deitar e outra pela manhã ou no almoço). Este mesmo princípio vale para o clorazepato, pois o seu metabólito tem longa duração de ação.

Ainda devido a sua farmacocinética, os benzodiazepínicos podem se acumular com o uso crônico. Deste modo, certos efeitos terapêuticos ou tóxicos que não aparecem nos primeiros dias de tratamento, podem aparecer ao fim de uma semana ou dez dias. Se estivermos procurando uma terapêutica com drogas de ação curta (que não se acumulem), deveremos usar o oxazepam ou lorazepam. Este uso estaria indicado principalmente em hepatopatas e pacientes idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O diazepam apresenta efeito sinérgico com o etanol, levando a um aumento de sedação. Isto acontece tanto pelo efeito central do etanol, quanto pelo aumento da absorção do diazepam (12).

O clordiazepóxido e o diazepam apresentam retardo de absorção quando dados com alimentos ou com anti-ácidos (17).

Os benzodiazepínicos apresentam efeito sinérgico com os opiáceos, levando ao aumento do efeito ansiolítico e exigência de menores doses de opiáceo para a analgesia (6).

A cimetidina diminui o "clearance" do diazepam. Isto resulta num efeito clínico importante: aumento da sedação. Este efeito deve-se provavelmente a uma inibição das enzimas microsossomais hepáticas que são responsáveis pela depuração metabólica do diazepam e do clordiazepóxido. Duas benzodiazepínicas, oxazepam e lorazepam, não são atingidas por este efeito da cimetidina, sendo as drogas de escolha para os pacientes que estão fazendo uso daquele bloqueador H₂ (13, 16).

7. SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

Na maioria dos casos, a dependência ao diazepam aparece em pacientes recebendo doses crescentes de droga devido à tolerância (doses de até 500 mg/dia).

Devemos nos alertar para a possibilidade de uma síndrome de abstinência quando tivermos:

- um paciente tomando altas doses por longos períodos de tempo;
- um gradual aumento nas necessidades sugerindo o

desenvolvimento de tolerância;

- sintomas físicos como: tremor, agitação, cefaléia e náuseas;
- alterações no humor e comportamento sugerindo recorrência da ansiedade;
- alterações no pensamento caracterizadas por delírio, ilusões, alucinações e desorientação;
- o início das manifestações ocorrendo 3 a 5 dias após a cessação abrupta do uso do diazepam (no caso de outros benzodiazepínicos este será diferente devido a diferenças farmacocinéticas);

A ocorrência de síndrome de abstinência pelos benzodiazepínicos é tanto mais freqüente quanto menor for a meia-vida do composto, sendo muito mais comum com o lorazepam e oxazepam do que com o diazepam e clordiazepóxido. Estes dois últimos apresentam um mecanismo inerente contra a abstinência: os metabólitos ativos (14).

8. EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos colaterais mais comentados relatados são sonolência, cansaço e ataxia. Infreqüentemente encontrados são: confusão, constipação, depressão, diplopia, disartria, cefaléia, hipotensão, incontinência, icterícia, alterações na libido, náusea, alterações na salivação, erupções cutâneas, discurso arrastado, tremor, retenção urinária, vertigem, visão borrada (1).

SUMMARY

The authors reviewed the pharmacology, indications, dosage, interaction with other drugs, withdrawal and adverse reactions of benzodiazepines. It was

emphasized the importance of their pharmacokinetics for an adequate use of these drugs.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BAKER, C.E. (publisher): *Physicians' Desk Reference*. New Jersey. Medical Economics Company, 1980, p. 1492.
- 2 BREIMER, D.D.; JOCKENSEN, R.; VON ALBERT; H.H. Pharmacokinetics of benzodiazepines. *Drug Research*, 30-1(5A):875-81, May 1981.
- 3 CARLINI, E.A. Simpósio sobre drogas psicoativas. Apresentado na 32ª. Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, Rio de Janeiro, 1980.
- 4 COLE, J.O. Drug treatment of anxiety. *Southern Medical Journal*, 71 (supl. 2):10-4, Aug. 1978.
- 5 COSTA, E. & GUIDOTTI, A. Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19:531-45, 1979.
- 6 FLOWER, C.E. et alii. Diazepam as an adjunct in obstetric analgesia. *Obstetrics and Gynecology*, 34(1):68-81, Jul., 1969.
- 7 FLURAZEPAM (Dalmane). *Medical Letter*, 17(7):54-5, March, 1975.
- 8 GREENBLATT, D.J. & SHADER, R.I. Benzodiazepine First of two parts) *The New England Journal of Medicine*, 291(19):1011-5, Nov., 1974.
- 9 GREENBLATT, D.J. & SHADER, R.I. Benzodiazepine - (Second of two parts) *The New England Journal of Medicine*, 291(23):1239-43, Dec., 1974.
- 10 HÄEFELY, W.E. Central Actions of Benzodiazepines. General Introduction. *British Journal of Psychiatry*, 133:231-8, Sept., 1978.
- 11 HAEFELY, W.E. Base biológica dos efeitos terapêuticos dos benzodiazepínicos. Apresentado no 1º. Simpósio Internacional - Benzodiazepinas Hoje e Amanhã, Rio de Janeiro, 1979.
- 12 HAYES, S.L. et alii. Ethanol and oral diazepam absorption. *The New England Journal of Medicine*, 296(4): 186-9, Jan., 1979.
- 13 KLOTZ, V. & REIMANN, I. Delayed clearance of diazepam due to cimetidine. *The New England Journal of Medicine*, 302(18):1012-4, May, 1980.

(1) Também podem acontecer relações paradoxais: estados de hiperexcitação aguda, ansiedade, alucinações, aumento da espasticidade muscular, insônia, raiva, alterações do sono e estimulação. Nestes casos devemos suspender a droga.

- 14 LAPIERRE, Y.D. Benzodiazepine withdrawal. *Canadian Journal of Psychiatry*, 26(26):93-5, March, 1981.
- 15 LASAGNA, L. The role of benzodiazepines in non-psychiatric medical practice. *American Journal of Psychiatric medical practice. American Journal of Psychiatry*, 134(6):656-8, Jun., 1977.
- 16 RUFFALO, R.L. & THOMPSON; J.F. Effect of cimetidine on the clearance of benzodiazepines. *The New England Journal of Medicine*, 303(13):753-4, Sept., 1980.
- 17 SHADER, R.I. & GREENBLATT, D.J. Clinical implications of benzodiazepine pharmacokinetics. *American Journal of Psychiatry*, 134(6):652-6, Jun., 1977.
- 18 UHLENHUTH, E.H. Evaluating antianxiety agents in humans: experimental paradigms. *American Journal of Psychiatry*, 134(6):659-62, Jun., 1977.
- 19 YOUNG, R.R. & DELWAIDE, P.J. Spasticity (First of two parts). *The New England Journal of Medicine*, 304(1): 28-33, Jan., 1981.
- 20 YOUNG, R.R. & DELWAIDE, P.J. Spasticity (Second of two parts). *The New England Journal of Medicine*, 304(2):96-9, Jan., 1981.

Auto-Avaliação

**Genética
Médica**

**Preparado por:
Dra. Vera Beatriz M. Hochberg, Ph.D.**

Das síndromes enumeradas, qual delas são doenças genéticas com modo de herança bem definido:

- a) Síndrome de Hurler (Mucopolissacaridose I).
- b) Síndrome de Lesch - Nyhan.
- c) Síndrome de Mórquio.
- d) Talassemia major, tipo beta (anemia de Cooley).
- e) Síndrome de Marfan.

(Resposta na página 158)