

PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA RELACIONADO COM O AUMENTO NA TAXA DE DISPENSAÇÃO DE BENZODIAZEPÍNICOS

Fabrcio da Silva Prates¹; Priscila de Matos Cândia Bacani^{2,4}; Catarina Akiko Miyamoto^{3,4*}

¹ Farmacêutico – FITL/AEMS; ² Doutora em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste – UFMS; ³ Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; ⁴ Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: catarinanny@gmail.com

RESUMO

Os BDZs atuam como depressores do sistema nervoso central (SNC) com ação sedativa, miorreloxante, ansiolítica e anticonvulsivante. São de primeira escolha para tratamento dos estados de ansiedade e insônia por apresentarem elevado índice terapêutico e baixo índice de intoxicação em comparação com os barbitúricos. Os BDZs interagem com receptor específico associado ao ácido γ -aminobutírico (GABA) acoplado a um canal de Cl^- e potencializa a ação inibitória do neurotransmissor com subsequente aumento do tempo de abertura do canal de iônico, maior influxo do íon e hiperpolarização dos neurônios pós-sinápticos, e inibição excitatória celular. Em doses usuais, os BDZs são relativamente seguros e raramente promovem *overdose* ou intoxicação. Em longo prazo, podem desenvolver tolerância, dependência e dificuldade na descontinuação do uso (crise de abstinência). A dependência aos BDZs pode ocorrer em termos de dias ou semanas, conforme a meia-vida do medicamento; quanto menor, o tempo de desenvolvimento deste efeito é menor. Os efeitos adversos causados por esses medicamentos ocorrem por uso abusivo, automedicação e desconhecimento. O uso abusivo de BDZs é problema de saúde pública a nível mundial, entretanto no Brasil, os mesmos são dispensados gratuitamente pelos programas governamentais de atenção básica. Um levantamento sobre a dispensação de BDZs [clonazepam (0,5 mg e 2 mg), diazepam (10 mg) e nitrazepam (5 mg)] em uma unidade de saúde pública do interior de São Paulo, no período de 2012-2018, mostra que o uso destes medicamentos tem aumentado (1,1-4,4 x). Isto sugere a necessidade de maior interação multidisciplinar e multiprofissional para melhor tratamento dos pacientes com transtornos mentais.

PALAVRAS-CHAVE: GABA; ansiolíticos; sedativos; efeitos colaterais benzodiazepínicos; interações medicamentosas benzodiazepínicos.

1 INTRODUÇÃO

Em 1961, o químico Sterbach sintetiza de forma inesperada o primeiro benzodiazepínico (BDZ), o clordiazepóxido (Figura 1). Experimentos em animais de laboratório mostram efeitos miorreloxantes e calmantes, fato que incentiva pesquisas em humanos voluntários para comprovar sua efetividade como tranquilizante (SILVA, 2006).

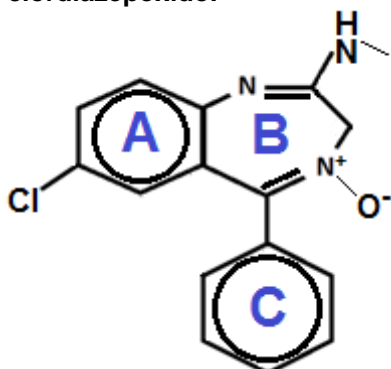
Posteriormente, na mesma década, a empresa farmacêutica norte-americana FARMASA lança o medicamento Psicosedin[®], cujo princípio ativo é o clordiazepóxido (ORLANDI; NOTO, 2005). Este

fato propicia a síntese de vários derivados e inicia então a “revolução dos benzodiazepínicos”, pois esta classe de fármacos se torna popular para o tratamento de transtornos de ansiedade ao redor do mundo (DELUCIA, 2017). Porém, anos depois, observam-se efeitos colaterais, como desenvolvimento de tolerância, síndrome de abstinência e dependência. Isto muda a perspectiva da necessidade da utilização dos BDZs (ORLANDI; NOTO, 2005).

Atualmente, dentre as classes dos ansiolíticos, as que mais se destacam são os benzodiazepínicos (BDZs) e barbitúricos (NUNES; BASTOS, 2016).

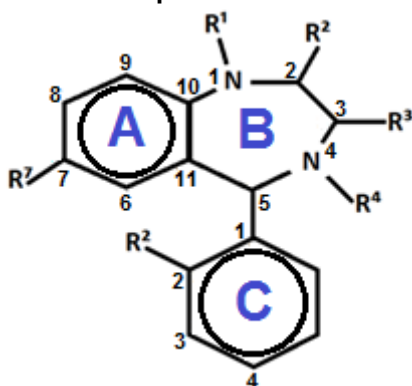
Os BDZs atuam como depressores do sistema nervoso central (SNC) com ação sedativa, miorelaxante, ansiolítica e anticonvulsivante (PINTO, 2013). São os de primeira escolha para o tratamento dos estados de ansiedade e insônia por apresentarem elevado índice terapêutico e baixo índice de intoxicação em comparação com os barbitúricos (NUNES; BASTOS, 2016).

Figura 1. Fórmula molecular do clordiazepóxido.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 2. Estrutura geral dos benzodiazepínicos.



Anel A – anel benzeno acoplado à 1,4-diazepina. Anel B – 1,4-diazepina. Anel C – substituinte 5-aryl necessário para a potencialização da ação farmacológica.

Fonte: Adaptado de SILVA, 2006.

A fórmula estrutural molecular geral dos BDZs (Figura 2) apresenta um anel benzeno (anel A) acoplado a um dos sete membros da 1,4 diazepina (anel B) e um substituinte 5-aryl (anel C) que potencializa o efeito farmacológico. Para que haja aumento da efetividade da ação sedativo-

hipnótica é essencial que o substituinte da posição 7 do anel A seja eletronegativo (R7) (NUNES; BASTOS, 2016).

1.1 Farmacocinética dos BDZs

Por via oral, os BDZs apresentam absorção rápida no estômago e duodeno (1-3 horas), porém irregular e lenta por intramuscular. O fármaco absorvido se liga às proteínas plasmáticas, principalmente albumina, e é distribuído para todos os tecidos do corpo. Os lipossolúveis atravessam rapidamente as barreiras hematoencefálica (LATADO et al., 2013) e placentária e são excretados pelo leite materno (RANG; DALE, 2007).

A escolha da indicação terapêutica de um BDZ depende do tempo de meia-vida e da afinidade pelo receptor, uma vez que estes fatores interferem no tempo de duração da ação do fármaco (NUNES; BASTOS, 2016; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Os de meia-vida longa apresentam eliminação > 10 horas enquanto os de meia-vida curta, eliminação ≤ 10 horas. Normalmente, a eliminação em pacientes idosos é mais prolongada (SILVA, 2006).

1.2 Farmacodinâmica dos BDZs

Os BDZs interagem com receptor específico associado a um receptor do ácido γ -aminobutírico (GABA) acoplado a um canal de Cl^- . A interação do BDZ ao seu sítio de ação potencializa a ação inibitória do GABA com aumento do tempo de abertura do canal de Cl^- , maior influxo do íon, hiperpolarização dos neurônios pós-sinápticos (Figura 3) e subsequente inibição excitatória celular (ALBERTINO; FILHO, 2000; PINTO, 2013; RANG; DALE, 2007; SILVA, 2006).

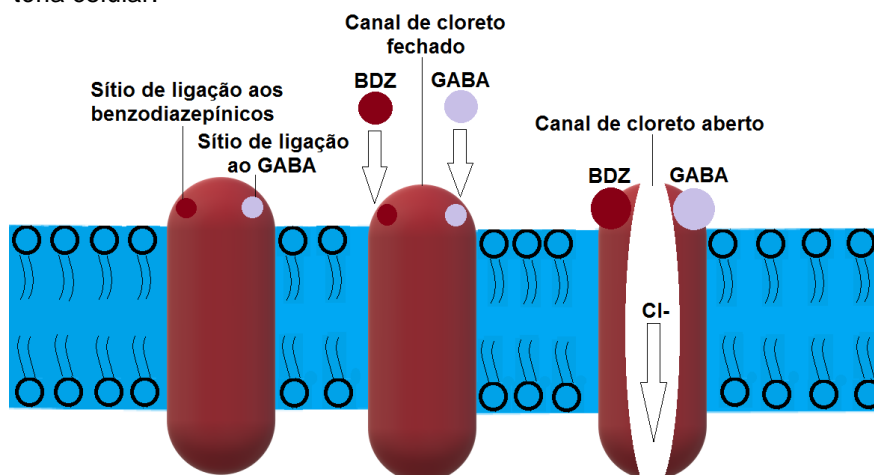
1.3 Efeitos colaterais dos BDZs

Em doses usuais, os BDZs são relativamente seguros e raramente promovem *overdose* ou intoxicação. Os efeitos colaterais mais comuns são sensação de sonolência, diminuição da atividade psicomotora, perda de memória recente,

entre outros (NUNES; BASTOS, 2016). Em longo prazo, podem desenvolver tolerância, dependência e dificuldade na descontinuação do uso (crise de abstinência) (BALDISSERA; COLET; MOREIRA,

2010). Efeitos esses influenciados por características farmacocinéticas como tempo de meia-vida e lipossolubilidade (NUNES; BASTOS, 2016).

Figura 3. Mecanismo de ação dos benzodiazepínicos. A interação do BDZ ao seu sítio de ação potencializa a ação inibitória do GABA com aumento do tempo de abertura do canal de Cl^- , maior influxo do íon, hiperpolarização dos neurônios pós-sinápticos e subsequente inibição excitatória celular.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A dependência aos BDZs pode ocorrer em termos de dias ou semanas, conforme a meia-vida; quanto menor, menor o tempo de desenvolvimento deste efeito (BALDISSERA; COLET; MOREIRA, 2010). O Quadro 1 apresenta alguns BDZs com diferentes tempos de meia-vida.

Quadro 1. Meia-vida de alguns BDZs mais usados.

Meia-vida	BDZs
Curta	Lorazepam Alprazolam Nitrazepam
Longa	Conazepam Diazepam

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os efeitos adversos causados por esses medicamentos ocorrem por uso abusivo, automedicação e desconhecimento, assim o usuário pode ter a capacidade de julgamento alterada e perder controle sobre sua necessidade, o que se torna uma ameaça. Mesmo tarefas simples de desempenho rápido e preciso

podem ser prejudicadas. O uso abusivo de BDZs é problema de saúde pública a nível mundial, entretanto no Brasil, os mesmos são dispensados gratuitamente pelos programas governamentais de atenção básica (GUIMARÃES, 2013).

Os BDZs provocam dependência física e/ou psicológica, na maioria dos casos, ambas, com grau variado devido à variação fisiológica e psicológica de cada indivíduo. Pode ser influenciada por fatores intrínsecos (idade, predisposição genética, etc.) e extrínsecos (meio ambiente). Doses elevadas durante a gestação podem desenvolver dependência no recém-nascido. Para diminuir o risco de dependência e síndrome de abstinência, é necessário evitar o uso em pacientes propensos a esses efeitos, e em casos inevitáveis, devem-se administrar doses baixas ou intercaladas e por curto período (ALBERTINO; FILHO, 2000).

Tem-se relatado efeitos colaterais dos BDZs como (i) potencialização dos mesmos em doentes hepáticos devido ao

aumento da meia-vida do fármaco (ALBERTINO; FILHO, 2000); (ii) causar hipotermia, hipotonia e depressão respiratória no recém-nascido pela administração de altas doses antes ou durante o parto e (iii) ocorrência de disfunção sexual (BALDISSERA; COLET; MOREIRA, 2010).

O uso dos BDZs por idosos deve ser acompanhado com cautela (NUNES; BASTOS, 2016); os de meia vida longa, pela ação sedativa, se associam a riscos de hipotensão postural e quedas, que são prejudiciais para indivíduos acima de 60 anos (PINTO, 2013).

O uso de BDZs deve ser evitado em casos de (i) distúrbios respiratórios (doença pulmonar obstrutiva crônica ou apneia obstrutiva do sono) deve ser evitado, uma vez que estes fármacos podem agravar esses problemas (BALDISSERA; COLET; MOREIRA, 2010) e (ii) no primeiro trimestre da gravidez (ALBERTINO; FILHO, 2000), por ter efeito teratogênico neurocomportamental e risco para

desenvolvimento de lábio leporino ou fenda palatina (BALDISSERA; COLET; MOREIRA, 2010).

1.4 Principais Interações Medicamentosas Relacionadas aos BDZs

Interações farmacodinâmicas ocorrem quando os BDZs são associados a fármacos que potencializam o efeito depressor do sistema nervoso central (SNC). Dentre as classes dos medicamentos que provocam tais efeitos incluem-se antidepressivos, sedativos, hipnóticos, antipsicóticos, anticonvulsivantes e anti-histamícos (BALDISSERA; COLET; MOREIRA, 2010).

As interações farmacocinéticas que deprimem o SNC também podem ocorrer pela inibição do metabolismo hepático do fármaco (MARTINS et al., 2014).

O Quadro 2 apresenta as principais classes de medicamentos que tem interações e o efeito das mesmas com os BDZs.

Quadro 2. Principais classes farmacológicas que apresentam interação com os benzodiazepínicos.

Classes	Interações	Efeitos
Agente antiadrenérgico de ação central (clonidina)	Diminuir a atividade noradrenérgica	Potencializam o efeito depressor
Agente anticolinérgico (biperideno)	Bloquear os receptores muscarínicos em nível central e periférico e impedem a recaptção de dopamina pelos terminais nervosos	Sedação e confusão mental
Agente poupador de potássio (espironolactona)	Inibir as enzimas metabólicas CYP3A4 aumentando seus níveis plasmáticos	Ataxia e fraqueza muscular
Analgésico opióide (tramadol)	Hiperpolarizar as células nervosas em nível de receptores pré e pós-sinápticos	Potencializa a depressão do SNC
Antagonista de angiotensina II (losartana)	Diminuir a atividade noradrenérgica	Potencializam o efeito depressor
Antiácidos (hidróxido de alumínio)	Retarda o esvaziamento gástrico, diminuindo a velocidade de absorção	Diminui eficácia dos BDZs
Anticonvulsivantes e estabilizador de humor (ácido valpróico e topiramato)	Bloqueia os canais de sódio, além de potencializar as correntes de cloreto mediadas pelo GABA	Depressão respiratória e o coma
Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e clomipramina) Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (fluoxetina e sertralina)	Inibem as enzimas metabólicas CYP2C19 E CYP3A4, causa aumento dos níveis plasmáticos	Distúrbios motores

Continuação do Quadro 2.		
Anti-histamínicos (dexclorfeniramina e prometazina)	Efeito aditivo. Bloqueiam os receptores H1 no SNC	Distúrbios motores, tontura, zumbido, cansaço, fadiga, visão embaçada, nervosismo, insônia e tremores
Antipsicóticos (olanzapina)	Antagonistas da dopamina e, por efeito aditivo, potencializam a depressão do SNC	Sedação, redução da atividade motora e risco de depressão respiratória
Barbitúricos (fenobarbital)	Intensifica as correntes de cloreto para o interior do neurônio induzidas pelo GABA e prolonga o tempo em que esses canais de cloreto permanecem abertos	Potencializam o efeito depressor
Estrógenos e anticoncepcionais orais, em geral	Aumento das concentrações plasmáticas de benzodiazepínicos	Maior depressão do SNC
Inibidor da ECA (captopril)	Diminuir a atividade noradrenérgica	Potencializam o efeito depressor
Inibidores da bomba de próton (omeprazol) Antagonista do receptor H ₂ (ranitidina)	Inibir as enzimas metabólicas CYP3A4	Ataxia e fraqueza muscular

Fonte: Adaptado de Martins, 2014.

Quadro 3. Características químico-farmacológicas dos BDZs dispensados pela unidade de saúde.

Medicamento	Substituinte da posição 7 do anel A	Indicação terapêutica	Metabolismo	Meia-vida	Excreção
Clonazepam (C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O ₃)	NO ₂	Convulsões, Ansiedade (mania aguda)	Hepático	Longa (24-36 h.)	Renal
Diazepam (C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O)	Cl	Ansiedade, Epilepsia, Relaxante muscular	Hepático	Longa (21-90 h.)	Renal
Nitrazepam (C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃)	NO ₂	Insônia, Sedativo, Relaxante muscular	Hepático	Longa (~ 25 h.)	Renal

Fonte: Adaptado de Albertino e Filho, 2000 e de Nunes e Bastos, 2016.

As associações mostradas no Quadro 2 podem também provocar intoxicações agudas e levar ao agravamento de patologias, como a depressão respiratória. Drogas anti-hipertensivas têm potencialização dos seus efeitos devido à atividade hipotensora que os BDZs também apresentam (GUIMARÃES, 2013).

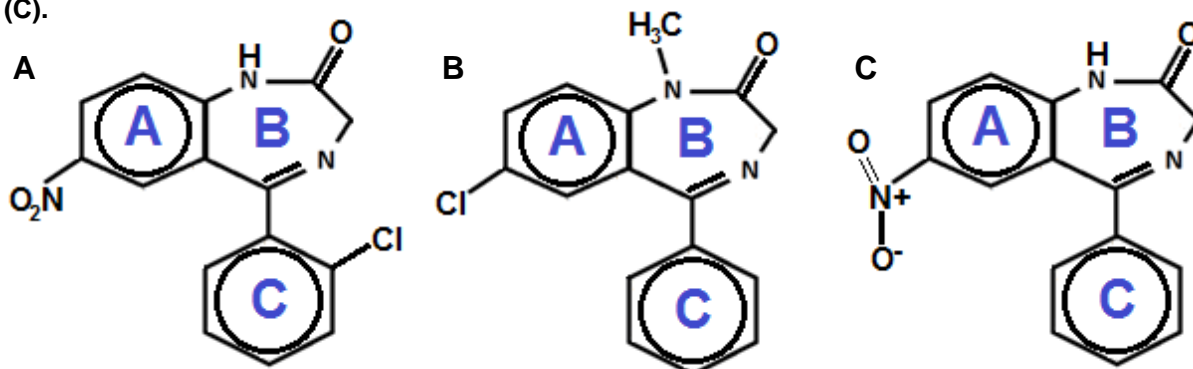
Diferentemente dos anticonvulsivantes que potencializam os efeitos dos BDZs (Quadro 2), a carbamazepina diminui a eficácia desses fármacos. A mesma induz a enzima CYP3A4 e acelera o

processo de biotransformação e eliminação dos BDZs (MARTINS et al., 2014).

1.5 Descrição dos BDZs dispensados em uma unidade de saúde de uma cidade paulista

Os princípios ativos de BDZs de interesse deste trabalho são clonazepam, diazepam e nitrazepam, cujas fórmulas estruturais encontram-se na Figura 4 e as respectivas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, no Quadro 3.

Figura 4. Fórmulas estruturais dos princípios ativos clonazepam (A), diazepam (B) e nitrazepam (C).



Fonte: A, B e C - adaptados de Nunes e Bastos, 2016.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é apresentar e discutir o aumento do número de dispensação de BDZs no setor público de uma unidade de saúde no interior de São Paulo, ao longo de sete anos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Pesquisa Bibliográfica

Realizou-se a pesquisa bibliográfica em literatura científica nacional e internacional publicada em livros e artigos científicos; estes indexados em plataformas de pesquisa como PubMed, Scielo e Liliacs. Dentre os descritores utilizados incluíram-se benzodiazepínicos-efeitos-colaterais, benzodiazepínicos-interações-medicamentosas, benzodiazepínicos-farmacocinética e farmacodinâmica, dentre outros.

3.2 Levantamento dos Dados

O levantamento de dados foi realizado, com autorização da farmacêutica responsável, em uma farmácia municipal de uma unidade de saúde, situada no interior de São Paulo, Brasil.

Os relatórios de dispensação dos BDZs foram retirados do sistema de gerenciamento utilizado pela referida farmácia, e o período pesquisado foi entre jan./2012-dez./2018, mediante o termo de autorização para divulgação de informações de empresas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na atenção básica do SUS, do referido município, são dispensadas quatro apresentações de três BDZs, clonazepam (0,5 mg e 2 mg), diazepam (10 mg) e nitrazepam (5 mg). Esses apresentam meias-vidas específicas, e estruturas com pequenas distinções (Figura 4).

Os números totais dos BDZs dispensados na referida farmácia, no período de 2012-2018, foram obtidos a partir dos relatórios anuais de consumo dos mesmos. O Gráfico 1 apresenta os dados anuais de cada medicamento.

O Gráfico 1 mostra que a dispensação do nitrazepam 5 mg e clonazepam 0,5 mg é da ordem de dezenas de milhar enquanto clonazepam 2 mg e diazepam 10 mg, de centenas de milhar. Nitrazepam que tem propriedade sedativa para o sono é a menos dispensada, enquanto clonazepam e diazepam, com efeitos ansiolíticos e anticonvulsivantes são mais.

Nitrazepam 5 mg apresenta ligeiro aumento no número de dispensação de comprimidos (~ 1,4 x), de 14.790 (2012) para 20.750 (2018). Observa-se que há acréscimo até 2015, com diminuição nos dois anos seguintes e novo aumento em 2018.

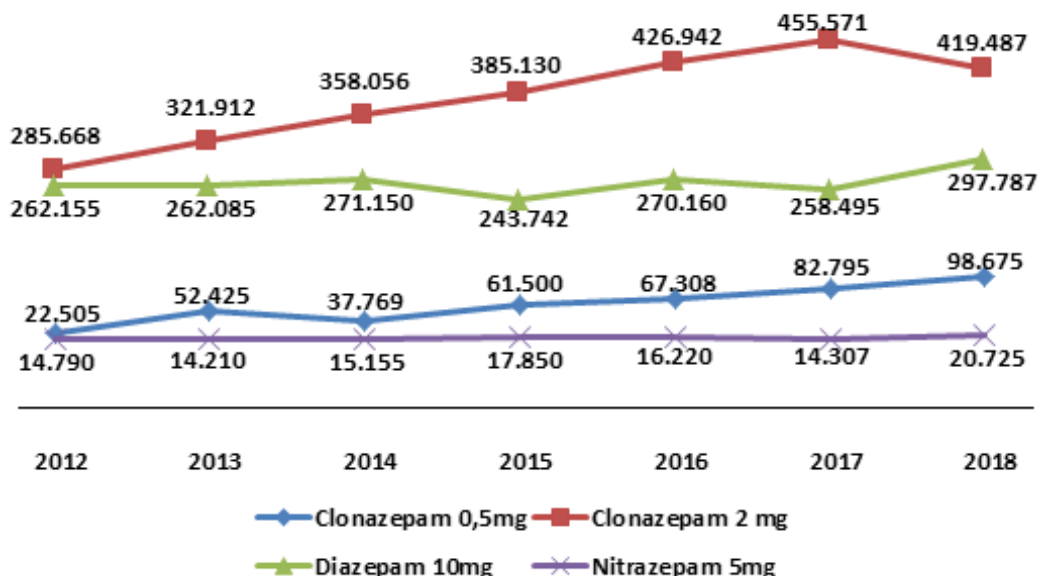
Clonazepam 0,5 mg tem aumento acentuado no número de dispensação de comprimidos (~ 4,4 x), de 22.505 (2012) para 98.675 (2018). No entanto, observa-se que ocorre decréscimo expressivo em 2014, mantendo aumento nos anos

seguintes. Por outro lado, clonazepam 2 mg apresenta apenas ligeiro aumento no mesmo período (~ 1,6 x). Neste caso, observa-se aumento contínuo de 2012 até 2017 (de 285.668 para 455.571) com mínima queda em 2018 (419.487).

Diazepam 10 mg é o que apresenta

menor aumento no número de prescrições (~1,1 x), de 262.155 (2012) para 297.787 (2018). Este medicamento não apresenta acréscimos nem quedas expressivas nas quantidades anuais de dispensações durante os 7 anos.

Gráfico 1. Número de dispensações anuais dos BDZs dispensados na unidade de saúde entre 2012-2018.



Fonte: Elaborado pelos autores.

6 CONCLUSÕES

Prescrevem-se os BDZs para correção de duas principais funções, distúrbios do sono e transtornos de ansiedade. Normalmente, ocorre tolerância medicamentosa e aumento progressivo da dose na maioria dos usuários, umas das justificativas do aumento no consumo dos BDZs.

Devido a esses efeitos mais preocupantes que são provocados por uso excessivo desses medicamentos, os BDZs merecem atenção especial de profissionais da saúde, especialmente por parte de médicos que os prescrevem e farmacêuticos que os dispensam. Uma avaliação da atenção básica e atenção profissional multidisciplinar sobre indicação e uso, que atendam os pacientes com problemas de saúde mental, são importantes para se evitar o uso irracional dos BDZs.

O farmacêutico desempenha um papel importante na dispensação desses medicamentos educando os pacientes sobre seus efeitos colaterais e os riscos de utilização dos mesmos. É necessário um controle mais criterioso da assistência farmacêutica na dispensação desses medicamentos.

Os dados apresentados mostram que o aumento do número de dispensações de BDZs expressivo e evidencia o elevado consumo desses medicamentos pela população. O seu uso indevido e prolongado acentua de maneira clara seus efeitos colaterais, que podem ser evitados quando usados de maneira correta.

Programas de educação em saúde que expõem os agravos prejudiciais desses medicamentos na qualidade de vida são primordiais para que o uso indiscriminado dos mesmos seja evitado. Terapias

não farmacológicas, como lazer e cultura, devem ser adicionadas ao tratamento no sentido de lidar com problemas diários.

REFERÊNCIAS

ALBERTINO, S.; FILHO, P. F. M. Benzodiazepínicos: atualidades. Revista Brasileira de Medicina, Moreira Jr Editora, [S.I.], 2000.

BALDISSERA, F. G.; COLET, C. F.; MOREIRA, A. C. Uso irracional de benzodiazepínicos: uma revisão. Revista Contexto & Saúde, Ijuí Editora Unijuí, v. 10, n. 19, p. 112-116, jul./dez. 2010.

DELUCIA, R. Da revolução ao uso e abuso de ansiolíticos. Jornal da USP. São Paulo. 20 Mar., 2017. Disponível em: <www.jornal.usp.br/artigos/da-revolucao-ao-uso-e-abuso-de-ansioliticos>. Acesso em: 31 maio 2019.

GUIMARÃES, A. C. O. Uso e abuso dos benzodiazepínicos: Revisão bibliográfica para os profissionais de saúde da atenção básica. Universidade federal de minas gerais, Curso de especialização em Atenção básica em saúde da família. Belo horizonte - Minas Gerais, 2013.

MARTINS-VIEL, A. M. et al. Interações medicamentosas potenciais com

benzodiazepínicos em prescrições médicas de pacientes hospitalizados. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. [S.I.], v. 35, n. 4, p. 589-596, 2014.

NUNES, B. S.; BASTOS, F. M. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde, [S.I.], v. 3, n. 1, ago.-dez. 2016.

ORLANDI, P.; NOTO, A. R. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. Revista Latino-Americana de Enfermagem, Universidade de São Paulo, vol. 13, n. 1, p. 896-902, set. 2005.

PINTO, C. A. Abordagem do uso indiscriminado de benzodiazepínicos em idosos no município de Lajinha-MG. 23f. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) Núcleo de Educação em Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Governador Valadares, 2013.

RANG, H. P.; DALE, M. M. Farmacologia. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

SILVA, P. Farmacologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.