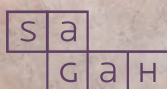


FARMACOLOGIA APLICADA

Lucimar Filot da Silva Brum



SOLUÇÕES
EDUCACIONAIS
INTEGRADAS



Fármacos que afetam o sistema nervoso central (SNC): ansiolíticos, hipnóticos e sedativos

Objetivos de aprendizagem

Ao final deste texto, você deve apresentar os seguintes aprendizados:

- Identificar o mecanismo de ação, os efeitos farmacológicos, os usos terapêuticos e os efeitos adversos de fármacos ansiolíticos.
- Reconhecer o risco de dependência e o manejo de sinais e sintomas da abstinência aos benzodiazepínicos.
- Descrever o mecanismo de ação, os efeitos farmacológicos, os usos terapêuticos e os efeitos adversos de fármacos hipnóticos e sedativos.

Introdução

Fármacos com ações depressoras no sistema nervoso central (SNC) podem produzir redução da ansiedade, sedação e ação hipnótica.

Na atualidade, os transtornos do sono e de ansiedade representam problemas comuns. Os agentes que têm a capacidade de aliviar a ansiedade, promover o relaxamento muscular ou facilitar a indução do sono são fármacos amplamente prescritos em todo o mundo. Além das propriedades farmacológicas, esses medicamentos apresentam potencial de abuso e dependência.

Neste capítulo, serão abordados o mecanismo de ação, os usos terapêuticos e os efeitos adversos de fármacos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos.

Fármacos ansiolíticos

Efeitos farmacológicos e usos terapêuticos de fármacos ansiolíticos

Transtornos de ansiedade englobam inúmeros sintomas e podem ser classificados em transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático, fobia social, fobias específicas e estresse agudo. Os sintomas de ansiedade também são frequentemente associados à depressão. Inúmeros fármacos e classes de fármacos apresentam efeitos ansiolíticos e têm sido empregados no tratamento farmacológico dos transtornos de ansiedade, como antidepressivos das classes dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs), inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs), benzodiazepínicos, buspirona e antagonistas β -adrenérgicos (como propranolol).

O uso crônico de antidepressivos da classe dos ISRS e a venlafaxina têm demonstrado atividade ansiolítica e apresentam perfil razoável e tolerado de efeitos adversos. Os benzodiazepínicos são ansiolíticos eficazes tanto no tratamento agudo quanto crônico, porém, deve haver cautela quanto à sua utilização, em razão do seu potencial para uso abusivo e dependência, bem como pelos seus efeitos prejudiciais na cognição e na memória. A buspirona atua no sistema serotoninérgico (agonista parcial nos receptores 5-HT_{1A}). Os antagonistas β -adrenérgicos, em especial fármacos mais lipossolúveis (como o propranolol e o nadolol), são usados ocasionalmente para o controle da ansiedade de desempenho, como o medo de falar em público. Porém, podem causar hipotensão. O anti-histamínico hidroxizina tem sido usado como ansiolítico, mas produz sedação de curta duração e tem sido útil em pacientes que não podem usar outros tipos de ansiolíticos (por exemplo, aqueles com histórico de uso abusivo de fármacos ou álcool, em que os benzodiazepínicos seriam evitados).

Neste capítulo, será abordada mais detalhadamente a farmacologia dos fármacos ansiolíticos: benzodiazepínicos e buspirona. Aspectos farmacológicos de antidepressivos, anti-histamínicos e beta-bloqueadores serão abordados em outro momento.



Saiba mais

Os transtornos de ansiedade acometem de 10% a 15% da população mundial. Os agentes ansiolíticos são fármacos amplamente prescritos. Os benzodiazepínicos, a principal classe de fármacos ansiolíticos, são úteis em diferentes tipos de transtornos de ansiedade e, além das propriedades farmacológicas, apresentam potencial de abuso e dependência.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos continuam a ser amplamente usados para o tratamento dos estados de ansiedade. Exemplos de fármacos benzodiazepínicos incluem alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam, temazepam e triazolam.

O alprazolam e o clonazepam têm maior eficácia do que os outros benzodiazepínicos no tratamento do distúrbio de pânico e fobias. A escolha dos benzodiazepínicos para a ansiedade é baseada em princípios de segurança farmacológica, pois apresentam um índice terapêutico relativamente alto e pouco risco de interações medicamentosas. As desvantagens dos benzodiazepínicos consistem no risco de dependência. Além disso, os benzodiazepínicos exercem depressão adicional no SNC quando administrados com outros fármacos depressores ou com o etanol. Os pacientes devem ser orientados sobre esse possível efeito, para evitar o comprometimento do desempenho de qualquer tarefa que exija atenção e coordenação motora (como dirigir automóvel ou operar máquinas).

Mecanismo de ação: com relação ao mecanismo de ação, os benzodiazepínicos potencializam a inibição GABAérgica em todos os níveis do neuráxis, como medula espinhal, hipotálamo, hipocampo, substância negra, córtex cerebelar e córtex cerebral. Os receptores para os benzodiazepínicos formam uma parte do complexo molecular do canal iônico cloreto do receptor do GABA. Os benzodiazepínicos se ligam ao receptor GABA e aumentam a eficiência da inibição sináptica GABAérgica (Figura 1). A potencialização na condução do íon cloreto induzida pela interação dos benzodiazepínicos com os receptores GABA significa um aumento na frequência da abertura do canal.

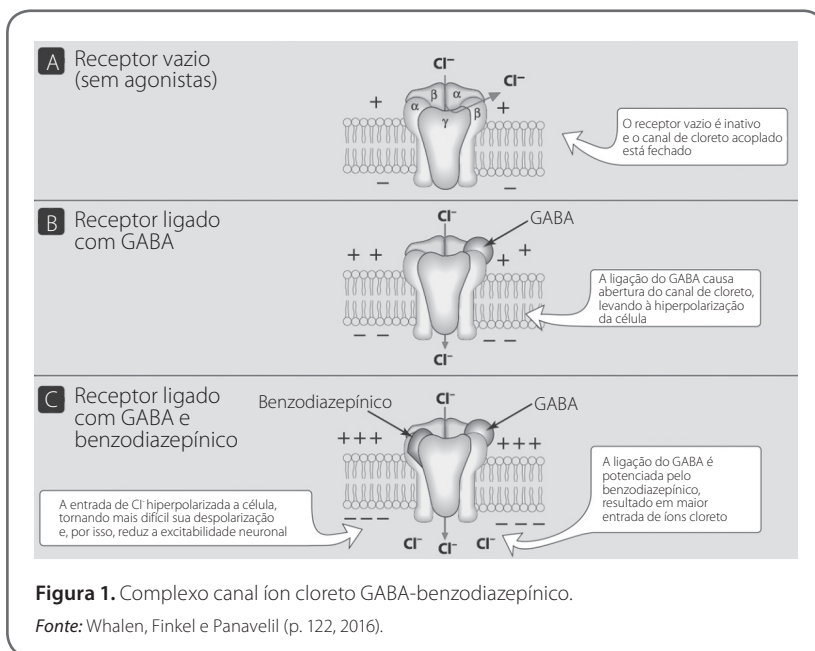


Figura 1. Complexo canal íon cloreto GABA-benzodiazepínico.

Fonte: Whalen, Finkel e Panavellil (p. 122, 2016).

Efeitos adversos: os efeitos adversos mais comuns com o uso dos benzodiazepínicos é a sonolência e a confusão, causando alteração na coordenação motora e, dessa forma, podendo interferir em tarefas que exigem concentração e atenção, como o ato de dirigir. Também pode ocorrer comprometimento cognitivo. Os benzodiazepínicos devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência hepática e devem ser evitados em pacientes com glaucoma de ângulo estreito.

Buspirona

A buspirona tem efeitos ansiolíticos seletivos e suas características farmacológicas são diferentes das atribuídas aos fármacos benzodiazepínicos. Buspirona alivia a ansiedade sem provocar fortes efeitos sedativos ou eufóricos e não tem propriedades hipnóticas, anticonvulsivantes ou relaxantes musculares. Diferentemente dos benzodiazepínicos, os efeitos ansiolíticos da buspirona podem levar mais de uma semana para surgirem, tornando o medicamento inadequado ao controle dos estados de ansiedade agudos. É usada em estados

de ansiedade generalizados, mas não se mostra muito eficiente nos distúrbios de pânico. A buspirona tem uma tendência mínima ao abuso.

Mecanismo de ação: o mecanismo de ação da buspirona para exercer seus efeitos ansiolíticos envolve ação como um agonista parcial nos receptores 5-HT_{1A} presentes no cérebro, mas também tem afinidade pelos receptores D₂ dopaminérgicos presentes no cérebro.

Efeitos adversos: com relação aos efeitos adversos, pacientes tratados com buspirona não apresentarão sinais de ansiedade de rebote nem sintomas de abstinência se houver uma interrupção abrupta no tratamento. Provoca menor comprometimento psicomotor do que o diazepam, não afetando a capacidade de dirigir veículos, nem potencializa os efeitos depressores no SNC provocados pelos sedativo-hipnóticos convencionais, etanol ou antidepressivos. Os pacientes idosos não são mais sensíveis aos seus efeitos. Podem ocorrer taquicardia, palpitações, nervosismo, desconforto gastrointestinal e parestesia com maior frequência com a buspirona do que com os benzodiazepínicos. A buspirona também provoca constrição da pupila, dependendo da dose. A pressão arterial pode ser elevada em pacientes tratados simultaneamente com antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

Risco de dependência e manejo de sinais e sintomas da abstinência aos benzodiazepínicos

Com relação ao uso clínico dos benzodiazepínicos no tratamento da ansiedade, é extremamente importante o uso racional e em curto prazo, pois pode-se desenvolver dependência física e psicológica quando utilizados por tempo prolongado. Além disso, é importante reconhecer sinais de abstinência aos benzodiazepínicos, que é caracterizada por agitação, ansiedade, tremor, insônia e, em casos mais graves, convulsão.

Nesse contexto, em pacientes que estão utilizando esses medicamentos por um tempo prolongado, é prudente reduzir gradualmente as doses dos benzodiazepínicos, pois a retirada abrupta de tais medicamentos pode desencadear sintomas de abstinência, que incluem a intensificação temporária dos problemas que inicialmente levaram o paciente a fazer uso de tal medicação (como insônia e ansiedade), irritabilidade, sudorese excessiva, tremores, anorexia e tonturas. Nesses casos, para atenuar os sintomas de abstinência, deve-se reduzir a dose em torno de 10% a 25%, a cada uma ou duas semanas, mas deve-se avaliar a resposta paciente a paciente, principalmente pacientes que fizeram uso de alta dosagem ou por tempo prolongado. Após a interrupção total do uso dos

benzodiazepínicos, o paciente deve ser monitorizado durante algumas semanas, para avaliar possível presença de sintomas de abstinência ou recorrência dos sintomas que levaram o paciente a fazer uso de tais medicamentos.

Fármacos hipnóticos e sedativos

Efeitos farmacológicos e usos terapêuticos de fármacos hipnóticos e sedativos

Os benzodiazepínicos também são úteis no tratamento da insônia primária e dos distúrbios do sono. O fármaco a ser selecionado deve permitir o início rápido do sono (redução da latência do sono) e ter duração adequada, com poucos efeitos de “ressaca”, como sonolência, disforia e depressão mental ou incoordenação motora no dia seguinte. A sedação durante o dia é mais comum com os benzodiazepínicos que têm menor velocidade de eliminação (como lorazepam) e os biotransformados em metabólitos ativos (como flurazepam). Eszopiclona, zolpidem e zaleplona têm eficácia similar à dos benzodiazepínicos hipnóticos, mas prejudicam menos a função cognitiva durante o dia do que a maioria dos benzodiazepínicos.



Saiba mais

Síndrome da ressaca e uso crônico de sedativo-hipnóticos

Embora os benzodiazepínicos sejam usados amplamente no tratamento de estados de ansiedade e para insônia, seus efeitos adversos incluem sedação e sonolência durante o dia, caracterizando o que é denominado de “síndrome da ressaca”.

Por outro lado, fármacos ansiolíticos que não agem por meio do sistema GABAérgico, como a buspirona (que atua no sistema serotoninérgico), ou os hipnóticos mais recentes zolpidem e zaleplona, embora atuem por meio dos receptores dos benzodiazepínicos e sejam mais seletivos nas suas ações centrais, apresentam uma menor propensão para essas reações.

Os fármacos comumente usados para sedação e hipnose estão listados no Quadro 1, juntamente com as doses recomendadas. Os efeitos no SNC de muitos hipnóticos e sedativos dependem da dose e podem induzir sedação, hipnose e anestesia. Alguns fármacos também apresentam atividade anticonvulsivante.

Quadro 1. Fármacos comumente usados para sedação e hipnose.

Sedação		Hipnose	
Fármaco	Dose (mg)	Fármaco	Dose (mg) (na hora de dormir)
Alprazolam	0,25 a 0,5, 2 ou 3 vezes/dia	Estazolam	0,5 a 2
Bupiriona	5 a 10, 2 ou 3 vezes/dia	Eszopiclona	1 a 3
Clorazepato	5 a 7,5, 2 vezes/dia	Flurazepam	15 a 30
Clordiazepóxido	10 a 20, 2 ou 3 vezes/dia	Hidrato de cloral	500 a 1.000
Diazepam	5, 2 vezes/dia	Lorazepam	2 a 4
Fenobarbital	15 a 30, 2 ou vezes/dia	Quazepam	7,5 a 15
Halazepam	20 a 40, 3 ou 4 vezes/dia	Secobarbital	100 a 200
Lorazepam	1 a 2, 1 ou 2 vezes/dia	Temazepam	7,5 a 30
Oxazepam	15 a 30, 3 ou 4 vezes/dia	Triazolam	0,125 a 0,5
		Zalepiona	5 a 20
		Zolpidem	5 a 10

Fonte: Panus et al. (2011).

Sedação: benzodiazepínicos, barbituratos e sedativo-hipnóticos mais antigos exercem efeito calmante com a redução simultânea da ansiedade em doses relativamente baixas. Entretanto, na maioria dos casos, as ações ansiolíticas dos sedativo-hipnóticos são acompanhadas pela redução dos efeitos sobre as funções psicomotoras e cognitivas. Eles também exercem efeitos de amnésia anterógrada (incapacidade de lembrar eventos que ocorreram durante a ação do fármaco), dependendo da dose.

Hipnose: todos os fármacos sedativo-hipnóticos induzirão ao sono se forem administrados em uma dose elevada. Os efeitos dos sedativo-hipnóticos nos estágios do sono dependem de vários fatores, como dose e frequência da administração do fármaco. Os efeitos dos benzodiazepínicos e dos sedativo-hipnóticos mais antigos sobre os padrões do sono normal estão relacionados a menor latência para o início do sono, aumento do movimento não rápido dos olhos (NREM) e redução do movimento rápido dos olhos (REM). O zolpidem também reduz o sono REM, mas tem pouco efeito sobre o sono de ondas lentas. A eszopiclona e a zaleplona reduzem a latência do início do sono, com pouco efeito sobre o sono NREM ou REM.

Anestesia: fármacos sedativo-hipnóticos em altas doses induzem depressão do SNC ao estágio III-anestesia geral. Entretanto, a adequação de um agente como auxiliar na anestesia depende principalmente das propriedades físico-químicas que determinam seu rápido início e a duração do efeito. Entre os barbituratos, o tiopental e o metoexital são muito lipossolúveis, penetrando no tecido cerebral rapidamente após a administração intravenosa, característica que favorece seu uso para induzir à anestesia. Os benzodiazepínicos, como diazepam, lorazepam e midazolam, são usados por via intravenosa na anestesia, em muitos casos combinados com outros agentes. Porém, os benzodiazepínicos, administrados em grandes doses como auxiliares dos anestésicos gerais, contribuem para depressão respiratória persistente pós-anestesia, sendo provável que esse fator tenha relação com as suas meias-vidas longas e a formação de metabólitos ativos.

Efeitos anticonvulsivantes: a maioria dos sedativo-hipnóticos é capaz de inibir o desenvolvimento e a dispersão da atividade epiléptica no SNC. Existe alguma seletividade, pois alguns membros do grupo podem exercer efeitos anticonvulsivantes sem a marcante depressão do SNC (embora a função psicomotora possa ser prejudicada). Vários benzodiazepínicos, como clonazepam, diazepam e lorazepam, são seletivos o bastante para serem clinicamente úteis no tratamento dos quadros de crise. Dos barbituratos, o fenobarbital é eficaz no tratamento das crises tônico-clônicas generalizadas.



Fique atento

Mesmo em doses terapêuticas, os sedativo-hipnóticos podem produzir significativa depressão respiratória em pacientes com doença pulmonar. Os efeitos sobre a respiração têm relação com a dose, sendo depressão do centro respiratório medular a causa mais comum de morte por causa da superdosagem de sedativo-hipnóticos. Os efeitos sobre os sistemas respiratório e cardiovascular são mais marcantes quando os sedativo-hipnóticos são administrados por via intravenosa.

Barbituratos

Os fármacos da classe dos barbituratos, conhecidos como barbitúricos, foram amplamente utilizados no passado para sedar ou para induzir e manter o sono, porém, em razão da sua elevada capacidade em induzir depressão grave do SNC, causar coma e causar dependência física, eles foram substituídos na clínica pelo emprego dos benzodiazepínicos. Exemplos de fármacos barbitúricos são pentobarbital, secobarbital, tiopental e amobarbital, que têm sido empregados como hipnóticos e sedativos. O fenobarbital é usado como anticonvulsivante.

Mecanismo de ação: os barbituratos também facilitam as ações do GABA em vários locais no SNC, mas, diferentemente dos benzodiazepínicos, aumentam a duração da abertura do canal do cloreto regulada pelo GABA. Esses efeitos envolvem local de ligação ou locais diferentes dos locais de ligação dos benzodiazepínicos.

Os barbituratos são menos seletivos em suas ações que os benzodiazepínicos, pois também deprimem as ações dos neurotransmissores excitatórios (como ácido glutâmico) e exercem efeitos nas membranas não sinápticas em paralelo com seus efeitos na transmissão do GABA. Esses múltiplos locais de ação dos barbituratos podem ser a base para sua capacidade de induzir à anestesia geral e seus efeitos depressivos bem expressivos sobre o SNC (que resultam em baixa margem de segurança), em comparação com os dos benzodiazepínicos.

Efeitos adversos: no SNC, os barbitúricos causam sonolência, dificuldade de concentração e lassidão. Também estão relacionados com “ressaca farmacológica” e dependência física. A retirada abrupta dos barbitúricos causa síndrome de abstinência caracterizada por tremores, ansiedade, náuseas, convulsões, delírio e parada cardíaca, podendo levar o paciente à morte.

Também é extremamente preocupante a intoxicação causada por superdosagem de barbitúricos, pois está relacionada à depressão respiratória, à depressão cardiovascular e ao choque. O manejo envolve lavagem gástrica (se foi recentemente ingerido) e suporte ventilatório. A alcalinização da urina auxilia na eliminação do fármaco do organismo.

Agonistas benzodiazepínicos

Mecanismo de ação: os hipnóticos zopiclona, zolpidem e zaleplona não têm estrutura química benzodiazepínica, mas exercem seus efeitos no SNC por meio da interação com alguns locais de ligação dos benzodiazepínicos, classificados como subtipo BZ1.

Efeitos adversos: os efeitos adversos incluem pesadelos, agitação, cefaleia, distúrbios gastrointestinais e sonolência diurna. Zaleplona e zopiclona apresentam efeito hipnótico semelhante ao zolpidem. Zaleplona tem menos efeitos sobre funções psicomotoras e cognitivas quando comparado ao zolpidem ou aos benzodiazepínicos. Efeitos adversos da zopiclona incluem ansiedade, boca seca, cefaleia, sonolência e gosto amargo na boca. Zolpidem não apresenta atividade anticonvulsivante, apresenta poucos efeitos de abstinência e tem mínima incidência de insônia de rebote.

Ramelteona

A ramelteona é um agonista seletivo dos subtipos de receptores de melatonina (MT1 e MT2), hormônio secretado pela glândula pineal, e auxilia na manutenção ao ciclo sono-vigília normal. Indicada para o tratamento da insônia em pacientes que apresentam dificuldade de “começar” a dormir. Não está relacionada a abuso e dependência ou efeito de abstinência, portanto, pode ser usada por tempo prolongado. Os efeitos adversos incluem tonturas, fadiga, sonolência e aumento dos níveis de prolactina.

Anti-histamínicos

Alguns anti-histamínicos com propriedades sedativas, como difenidramina, hidroxizina e doxilamina, são eficazes no tratamento dos tipos leves de insônia. No entanto, em geral, são menos úteis do que os benzodiazepínicos.

Hidrato de cloral

O hidrato de cloral é um fármaco sedativo desprovido de efeitos analgésicos. É amplamente utilizado na prática pediátrica para promover sedação prévia em procedimentos eletivos, como exames radiológicos, ou mesmo procedimentos invasivos, quando associados a agentes analgésicos ou anestésicos locais. Em doses terapêuticas, é seguro e seus efeitos adversos hepáticos, cardiovasculares e respiratórios só ocorrem em doses tóxicas, podendo desencadear depressão miocárdica, hipotensão, arritmias e depressão respiratória grave, semelhante à intoxicação por barbitúricos. Alterações neurológicas, como delírio, mal-estar, pesadelos e sonambulismo, podem ser observadas. O principal fator limitante ao uso do hidrato de cloral é o sabor desagradável e a ação irritante de mucosas, podendo ocorrer náuseas e vômitos quando administrados via oral, o que pode ser evitado administrando por via retal.

Propofol

O propofol é usado na indução e na manutenção da anestesia geral e sedação prolongada. É um fármaco de ação rápida e efeito sedativo semelhante ao proporcionado pelo midazolam. Tem sido empregado na sedação de adultos em procedimentos cirúrgicos e endoscopia. O mecanismo de ação está relacionado à ação sobre o receptor GABAA. Os efeitos adversos incluem: dor no local da aplicação, hipotensão e bradicardia e dificuldade respiratória transitória, durante a administração, e cefaleia, náusea e vômito, durante a fase de recuperação.



Saiba mais

Overdose: os sedativo-hipnóticos são os fármacos mais envolvidos com *overdoses* intencionais, em parte por causa da sua disponibilidade como agentes farmacológicos comumente prescritos.

A *overdose* pode provocar grave depressão respiratória e cardiovascular, efeitos potencialmente letais que ocorrem com maior probabilidade com álcoois, barbituratos e carbamatos do que com os benzodiazepínicos. O controle da intoxicação requer manutenção das vias respiratórias abertas e suporte com ventilação. O flumazenil pode reverter os efeitos depressores do SNC de benzodiazepínicos, zolpidem e zaleplona, mas não tem ação benéfica na *overdose* com outros sedativo-hipnóticos.



Referências

PANUS, P. C. et al. *Farmacologia para fisioterapeutas*. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2011.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. *Farmacologia ilustrada*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

Leituras recomendadas

BHAT VENKAT, M. D.; KENNEDY, S. H. Recognition and management of antidepressant discontinuation syndrome. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, Ottawa, v. 42, n. 4, p. E7-E8, jul. 2017.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CLARK, M. A. et al. *Farmacologia ilustrada*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HAMMER, G. D.; MCPHEE, S. J. *Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica*. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. (Lange).

MIYAKE, R. S.; REIS, A. G.; GRISI, S. Sedação e analgesia em crianças. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 56-64, 1998. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v44n1/2011.pdf>>. Acesso em: 05 nov. 2017.

WILLIAMSON, E.; DRIVER S.; BAXTER, K. *Interações medicamentosas de Stockley*. Porto Alegre: Artmed, 2012.

Encerra aqui o trecho do livro disponibilizado para esta Unidade de Aprendizagem. Na Biblioteca Virtual da Instituição, você encontra a obra na íntegra.

Conteúdo:



SOLUÇÕES
EDUCACIONAIS
INTEGRADAS