

# Sedativos ansiolíticos (tranquilizantes)

Emília M.A.P. Barata de Carvalho\*

## 1. Introdução

Várias teorias tentam explicar a patologia química dos distúrbios mentais e emocionais, embora nenhuma tenha a aceitação geral. Uma das mais recentes relaciona tais distúrbios com as amins cerebrais (serotonina, epinafrina, tiramina e outras), que coordenam e regulam os fenómenos bioquímicos, fisiológicos, psicológicos e clínicos. Segundo Dewhurst, autor desta teoria, tais amins actuam como estimulantes ou como depressores e os efeitos que produzem são mediados por receptores cerebrais específicos. Qualquer alteração no seu mecanismo normal causará as psicoses funcionais.

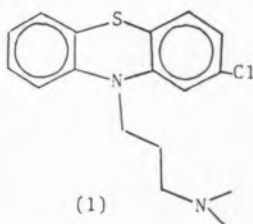
Os medicamentos que modificam o estado psíquico são denominados psicotrópicos ou psicofármacos e incluem drogas que deprimem ou estimulam selectivamente a actividade mental.

As primeiras drogas usadas no tratamento dos distúrbios mentais foram, provavelmente, o álcool e o ópio. Quanto aos psicofármacos, foram a clorpromazina e a reserpina os primeiros a ser usados. A clorpromazina foi utilizada em 1951 por Laborit e colegas para produzirem a "hibernação artificial" e por Delay no tratamento de distúrbios mentais. O aparecimento destes fármacos deu origem a um novo ramo da farmacologia, a psicofarmacologia.

Do ponto de vista farmacológico os medicamentos psicotrópicos podem dividir-se em:

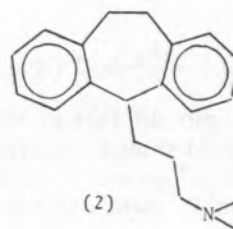
— *Sedativos ansiolíticos* — (grupo das benzodiazepinas e outros) usados como ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, anticonvulsivantes e musculo-relaxantes.

— *Antipsicóticos* (neurolépticos) — Produzem calma em doentes altamente conturbados. Usados em tratamentos prolongados de esquizofrenia aguda e crónica. Os derivados fenotiazínicos são um exemplo de fármacos pertencentes a este grupo. O elemento de referência é a clorpromazina (1).



— *Antidepressivos* ("antidepressores") — São usados para restaurar pacientes mentalmente deprimidos. Estão neste grupo, entre outros, os compostos tricíclicos, inibidores de monoamino oxidase (MAO), sais de lítio e estrôncio.

O composto protótipo destes fármacos é a imipramina (2).



— *Psicodislépticos* (alucinogêneos) — Têm escassa aplicação em terapêutica. Produzem psicoses, algumas intensas e têm amplo consumo ilegal (LSD, mescalina, etc.).

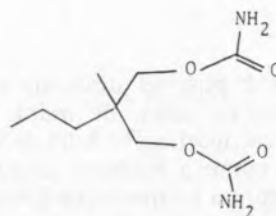
## 2. Sedativos Ansiolíticos (tranquilizantes)

Entende-se por ansiedade o estado de agitação e perturbação do espírito. As principais formas de ansiedade são a fobia, ataques de pânico, pensamentos obsessivos e estados generalizados de ansiedade constante. A primeira perspectiva para o tratamento da ansiedade surge em 1955 com a introdução do meprobameto (3). Hoje são inúmeros os tranquilizantes usados com esse fim.

Do ponto de vista farmacológico apresentam um conjunto de propriedades comuns a todos os elementos do grupo (acção tranquilizante, mio-relaxante, anticonvulsivante, potencialização do álcool e outros medicamentos).

Do ponto de vista químico podem dividir-se em grupos relativamente homogêneos — carbamatos, piperazinas e benzodiazepinas.

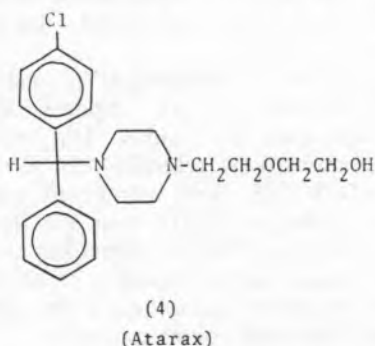
*Carbamatos* — Um dos mais usados é o meprobameto (3). Utilizado no tratamento de distúrbios psicossomáticos e musculo-esqueléticos, como sedativo e hipnótico.



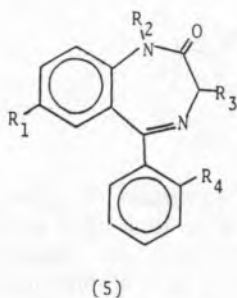
(Dapax; Tranquil; Probamato)

\* Faculdade de Farmácia de Lisboa.

**Piperazinas** — Estes fármacos são usados especialmente como auxiliares no tratamento de ansiedade. Um dos mais usados é a hidroxizina (4).



**Benzodiazepinas** — As benzodiazepinas (5) são, sem dúvida, os psicofármacos mais usados como ansiolíticos, sedativos, anticonvulsivantes, musculo-relaxantes e indutores do sono (quadro 1).



O desenvolvimento destes fármacos deve-se a L. Sternbach e Reeder que sintetizaram a maioria deles e a Randall que elucidou a sua farmacologia.

A relação estrutura actividade destas drogas pode generalizar-se do seguinte modo: —  $R_1$  deve ser um grupo atractor de electrões. Nenhum outro substituinte poderá estar ligado a qualquer um dos outros carbonos neste anel.

—  $R_2$  e  $R_3$  podem ser variados.

— O grupo fenil é indispensável para a sua actividade, podendo apenas haver halogénios em posição orto.

Nome Oficial	Nome Comercial	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$
Diazepam	Valium; Vicalma	Cl	$\text{CH}_3$	H	H
Oxazepam	Serenal	Cl	H	OH	H
Lorazepam	Lorenin	Cl	H	OH	Cl
Temazepam	Levanxol	Cl	$\text{CH}_3$	OH	H
Clorazepam	Rivortil	$\text{NO}_2$	H	OH	Cl
Flunitrazepam	Rohypnol	$\text{NO}_2$	$\text{CH}_3$	H	F

Quadro 1  
Algumas das benzodiazepinas mais utilizadas

### Acções farmacológicas

Em todos os tranquilizantes se revelam um conjunto de propriedades farmacológicas comuns:

- acção ansiolítica
- acção sedativa-hipnótica
- acção anticonvulsivante

— acção sobre os mediadores químicos do sistema nervoso central (SNC)

— potencialização do álcool, dos barbitúrios e outros medicamentos.

As benzodiazepinas são os fármacos de escolha para tratar a ansiedade. São capazes de substituir o álcool no delírium tremens (síndrome de privação do álcool). Se neste estado for injectado o diazepam, por exemplo, via intravenosa esta sintomatologia desaparece.

Para além do uso como tranquilizantes as benzodiazepinas têm utilidade nas afecções em que há aumento do tônus muscular (tensão muscular acompanhada, em regra, de tensão psíquica).

Aplicam-se ainda no tratamento de espasmos musculares, que se estabelecem à volta duma articulação atingida por um processo inflamatório ou traumático (lesão desportiva), devidos a posições incorrectas durante o sono (torcicolo) e outras alterações dolorosas e incómodas pela limitação dos movimentos.

### Metabolismo

Em geral, os tranquilizantes são absorvidos por via digestiva e encontram-se em circulação 20 a 30 minutos depois. A concentração plasmática máxima é atingida algumas horas depois da administração. São metabolizados pelo fígado e eliminados pelos rins e intestino. Suprimida a medicação a quantidade de fármaco no sangue, diminui lentamente no decurso de vários dias. As benzodiazepinas são metabolizadas, in vivo, por hidrólise, hidroxilação, desalquilação, redução e conjugação a compostos quer activos, quer inactivos.

O Diazepam, por exemplo, produz como um dos seus metabolitos o oxazepam igualmente activo.

### Acção teratogénica

Embora não se possa incriminar este ou aquele medicamento pelo aparecimento das malformações humanas a prudência exige que uma grávida não deve tomar tranquilizantes.

### Toxicidade aguda e sub-aguda

A toxicidade sub-aguda ou crónica não existe. Os tranquilizantes não provocam alterações do estado geral, nem lesões tecidulares, nem perturbações hematopoiéticas, hepáticas ou renais.

O mesmo já não acontece com as intoxicações agudas. Estes fármacos são um meio de fácil acesso dos candidatos ao suicídio. Os sinais de intoxicação variam em função do tempo e da dose absorvida; no entanto, é frequente observar-se um estado geral de embriaguez, vertigens, incoordenação, náuseas e por vezes vômitos seguidos de perdas de consciência, podendo levar ao coma profundo. Em casos mais graves pode ocorrer depressão respiratória e colapso circulatório.

### Efeitos secundários

Os efeitos secundários dos tranquilizantes são pouco importantes e relativamente raros. Podem, no entanto, provocar sonolência, fadiga, vertigens e por vezes uma ligeira hipotensão. Estes efeitos surgem, se a dose é excessiva, em doentes sensíveis a estes medicamentos e principalmente em pessoas de idade avançada.

Os tranquilizantes podem reduzir a atenção daí não ser aconselhável a absorção destes medicamentos pelos automobilistas.

### Riscos de farmaco-dependência

Talvez porque a tolerância aos tranquilizantes é boa e os efeitos secundários praticamente não existem e ainda devido à sua acção sedativa estes fármacos pres-tam-se a tratamentos longos, tornando-se, neste caso, de elevado risco.

É importante salientar que, quando tomados em doses elevadas e por períodos longos podem provocar tolerância, habituação e dependência física. Daí que a absorção de tranquilizantes deve ser limitada no tempo e intermitente para evitar os riscos de farmaco-dependência.

### Mecanismo de acção

Pensa-se que os tranquilizantes possam actuar via catecolaminas, isto porque estes fármacos diminuem o processo de renovação destas aminas endógenas no cérebro.

Estudos farmacológicos detalhados têm sido feitos para ilucidar o mecanismo de acção das benzodiazepinas. Estes fármacos imitam e intensificam o efeito do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibidor cuja biosíntese ocorre nos neurónios. As benzodiazepinas facilitam a ligação do GABA aos seus receptores aumentando assim a sua acção inibidora. Em 1977, usando diazepam radioactivo, R.F. Squires e C. Braestrup, na Dinamarca e H. Möhler e T. Okada na Suíça, demonstraram a existência de receptores benzodiazepínicos "binding sites" na membrana neuronal.

Sabe-se hoje que os receptores benzodiazepínicos (BZD) fazem parte de um complexo funcional que pode ser extraído e purificado de membranas sinápticas (Sigel et al., 1983; Schoch e Möhler, 1983). Este complexo apresenta 3 unidades funcionais:

— A primeira unidade — o canal clórico ( $\text{Cl}^-$ ) — está acoplada com a segunda unidade que é constituída pelo receptor GABA-ÉRGICO. Estas duas unidades interagem entre si, após ligação do GABA ao seu receptor, abrindo o canal clórico à passagem de iões  $\text{Cl}^-$  provocando hiperpolarização da membrana e consequente diminuição da excitabilidade. A 3.ª unidade é o receptor das benzodiazepinas (BZD).

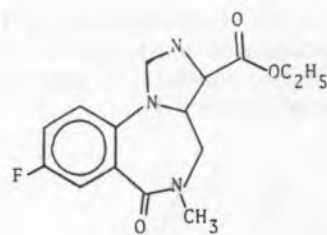
O receptor GABA e o receptor BZD interagem incrementando o transporte dos iões  $\text{Cl}^-$  através do neurónio post-sináptico aumentando o número de vezes que o canal clórico (1.ª unidade) abre por segundo, isto porque as Benzodiazepinas (BZD) facilitam a ligação do GABA ao seu receptor, favorecendo assim o seu efeito inibidor.

A descoberta dos receptores benzodiazepínicos leva a pensar que existem substâncias endógenas com acções idênticas, pois as benzodiazepinas são compostos sintéticos e é impossível que o cérebro tenha desenvolvido um receptor proteico para elas.

Podem considerar-se três tipos de benzodiazepinas de acordo com os diferentes tipos de receptores:

— *Benzodiazepinas "Agonistas"* (benzodiazepinas clássicas-tranquilizantes). Aumentam a interacção entre o canal clórico e o receptor GABA, daí a sua acção tranquilizante.

— *Benzodiazepinas "Antagonistas"* — Não têm qualquer acção própria, mas são capazes de destruir a acção das agonistas já ligadas. Um exemplo deste grupo é o composto (6) referido pela Roche como o composto RO15-1788. Este composto tem alta afinidade para o receptor BZD, mas não tem qualquer acção farmacológica. Tem um papel importante em terapia, sendo usado para terminar o efeito sedativo das benzodiazepinas em anestesiologia e em casos de doses excessivas de benzodiazepinas agonistas.



(6)

— *Benzodiazepinas "Agonistas de efeito inverso"* — São capazes de deslocar os dois tipos anteriores. A sua acção conduz à diminuição da ligação GABA-R e canal clórico aumentando a excitabilidade do neurónio, daí o efeito proconvulsivante destas drogas.

Actualmente investigadores interessam-se por moléculas benzodiazepínicas "agonistas parciais", as quais permitam separar os efeitos clássicos das benzodiazepinas, a fim de obter moléculas realmente ansiolíticas sem efeito sedativo ou moléculas anti-convulsivantes igualmente não sedativas.

Experiências em animais indicaram que "agonistas parciais" podem apresentar reduzida dependência fisiológica.

### Bibliografia

- Louis S. Goodman, Alfred Gilman, "Bases Farmacológicas de la terapêutica" Nueva Editorial Interamericana 1974.
- Garret J., Osswald W., "Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas" — Manual de Farmacologia e Farmacoterapia, I vol. Porto Ed. 1984.
- Thomas Nogrady, "Medicinal Chemistry: a Biochemical Approach", 1985.
- Andrejus Korolkovas, Joseph H.B., "Química Farmacêutica", Ed. Guanabara S.A., 1982.
- W. Haefele; "Pharmacology of Benzodiazepine Antagonists", Pharmacopsychiatry, 18 (1985) 163-166.
- M. Evrard; "Les Benzodiazepines de la Recherche a la clinique", La Revue du praticien, (1984) 3245-3246.