

Benzodiazepínicos e o Fígado

J. R. C. Braz, TSA[¶]

Braz J R C – Benzodiazepines and the liver. Rev Bras Anest, 1984; 34: 3: 183 - 186

The author reviews the problems of the use of benzodiazepines in patients with liver disease.

Pharmacological and pharmacokinetics concepts influencing clinical indication and rational use of these drugs in patients with liver disease are emphasized.

Key - Words: HYPNOTICS: benzodiazepines; LIVER: disease

O FÍGADO é o principal órgão envolvido na inativação das drogas e por isto, muitas vezes, torna-se particularmente vulnerável aos seus efeitos adversos. Felizmente, estes efeitos muitas vezes não se manifestam por causa da grande reserva funcional do fígado.

A expressão mais comum de doença crônica do fígado é a cirrose, ligada a muitos fatores etiológicos. No Brasil, a causa mais comum de cirrose é o alcoolismo, no qual o dano do parênquima hepático pode causar alteração funcional ou tornar o órgão mais vulnerável às agressões.

Na doença hepática crônica é necessário comprometimento intenso do fígado para que haja interferência com o metabolismo das drogas, diferente do que ocorre nos processos agudos de insuficiência hepática.

Quando se estudam as ações farmacológicas dos benzodiazepínicos no fígado, o primeiro ponto a se considerar é a farmacocinética destas drogas, porque existem vários pontos de interação com o órgão.

Absorção - O emprego dos benzodiazepínicos por via oral sempre deve ser considerado em pacientes hepatopata, porque na distribuição da droga, a mesma irá passar primeiramente pelo fígado, diminuindo os seus efeitos gerais no organismo, quando em comparação com o emprego por via muscular ou principalmente venosa. Todos os benzodiazepínicos são bem absorvidos por via oral, ocorrendo de um modo geral, pico plasmático máximo após uma hora de sua ingestão. Somente o oxazepam apresenta absorção mais lenta, com nível plasmático máximo 2 a 3 horas após sua ingestão⁶.

O clorazepato sofre hidrólise ácida no estômago, antes de ser absorvida, com formação de um metabólito ativo, o desmetildiazepam²⁰.

Ligação proteica (Tabela I) - Os benzodiazepínicos ligam-se intensamente às proteínas plasmáticas, principalmente albumina¹². Esta ligação diminui a concentração da droga livre ativa no plasma que está em equilíbrio com a dos locais de ação, reduzindo e prolongando os seus efeitos.

Ela também prejudica a sua eliminação, já que a filtração glomerular dos benzodiazepínicos ligados a proteínas é baixa.

Nas doenças hepáticas crônicas, os níveis de albumina e α_1 -globulinas tendem a diminuir, enquanto os níveis de α_2 e β -globulinas tendem a elevar-se, da mesma maneira que as γ -globulinas. Em pacientes com cirrose e hipalbumemia, a concentração da droga livre ativa no plasma é mais elevada e os efeitos dos benzodiazepínicos se fazem sentir com maior intensidade e duração^{2,8,13}.

Também há que se considerar que outras drogas e substâncias, além dos metabólitos ativos dos benzodiazepínicos, apresentam alta porcentagem de ligação com as proteínas plasmáticas (Tabela I), podendo deslocar os benzodiazepínicos de sua ligação proteica, intensificando a sua ação e vice-versa. Isto deve ser considerado nos indivíduos com alterações hepáticas importantes e com aumento dos níveis da bilirrubina. Na fórmula da preparação comercial dos benzodiazepínicos encontramos o benzoato de sódio que é um potente disjuntor da ligação albumina-bilirrubina, podendo provocar aumento dos níveis de bilirrubina, particularmente nos recém-nascidos, aumentando a incidência de kernicterus.

Distribuição e meia vida plasmática - Os benzodiazepínicos se distribuem rapidamente pelos tecidos, sendo que após o primeiro minuto as concentrações da droga no cérebro, fígado e baço excedem às da droga sob a forma livre no plasma.

O volume de distribuição dos benzodiazepínicos que apresentam metabolismo oxidativo é maior nas mulheres e nos pacientes acima de 70 anos^{13,14,18}. Parece que isso ocorre também em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose, visto que eles apresentam

¶ Professor Adjunto do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

Correspondência para José Reinaldo Cerqueira Braz
Campus de Botucatu Faculdade de Medicina
Rubião Júnior
18610 - Botucatu, SP

Recebido em 12 de abril de 1983

Aceito para publicação em 10 de agosto de 1983

© 1984, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Tabela I – Farmacocinética dos Benzodiazepínicos no Homem*

Droga	meia-vida plasmática (h)	Ligação proteica (%)	Metabolitos no sangue
Clordiazepóxido	10	93	Ativos: desmetilclordiazepóxido, demoxepam, oxazepam
Clonazepam	10 - 60	?	?
Clorazepato	muito curta: metabolitos ativos acumulam-se no sangue		Ativos: desmetildiazepam, oxazepam
Desmetildiazepam	51 (45 - 55)	95	Ativo: oxazepam
Diazepam	31	98	Ativos: desmetildiazepam, temazepam, oxazepam
Flunitrazepam	21**	80**	Ativos: desmetilflunitrazepam e 7-amino-flunitrazepam
Desmetilflunitrazepam	27**	?	
Flurazepam	curta, metabolitos ativos acumulam-se no sangue		Ativo: desalquilflurazepam
Desalquilflurazepam	(47 - 100)	?	
Lorazepam	14 (10,5 - 16,8)	85	Inativo: glucuronídeo
Midazolam	2,5***	95***	Pouco ativo: desmetilmidazolam
Oxazepam	7 (3,6 - 9,1)	86	Inativo: glucuronídeo

* Modificado de Sellers, 1978 (19)
 ** Segundo Cano, Sumirtapura, 1981 (3)
 *** Segundo Greenblatt et alii, 1981 (5)

aumento do débito cardíaco e do volume do líquido extracelular. O maior volume de distribuição é responsável pela maior meia-vida plasmática da droga.

Verificamos pela Tabela I, que entre os benzodiazepínicos encontramos alguns com meia-vida plasmática prolongada, como o flurazepam, o diazepam e o flunitrazepam enquanto outros, meia-vida pequena como o lorazepam, oxazepam e o midazolam, este apresentando a menor entre todos (2,5 h)⁵.

Em pacientes cirróticos a meia-vida plasmática dos benzodiazepínicos pode-se prolongar por até 3 vezes devido ao maior volume de distribuição e menor biotransformação dessas drogas e dos seus metabolitos ativos, como acontece com o diazepam^{2,8} e com o lorazepam¹³. Já com o oxazepam não tem sido encontrada alteração da sua meia-vida plasmática em pacientes cirróticos²¹. Infelizmente, a baixa absorção do oxazepam limita bastante o seu uso na clínica.

Metabolismo - O metabolismo das drogas, realizado no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos, compreende duas fases. Na primeira (estágio I) ocorre oxidação, redução ou hidrólise da substância; na segunda fase (estágio II) ocorre conjugação do produto resultante com glicina, sulfatos, e principalmente ácido glucurônico, havendo a formação de produtos metabólicos hidrossolú-

veis, que são facilmente excretados pela urina ou bile. Entre os benzodiazepínicos, alguns apresentam metabolismo oxidativo, como o diazepam, o clordiazepóxido, o flunitrazepam e o nitrazepam, enquanto outros apresentam conjugação com o ácido glucurônico, como o oxazepam e o lorazepam.

Algumas drogas estimulam o retículo endoplasmático liso, levando a maior formação de enzimas (principalmente o citocromo P-450), processo conhecido como indução enzimática, provocando metabolismo mais acelerado de drogas, já que se trata de um processo não específico. Como um dos maiores exemplos de droga indutora enzimática temos o fenobarbital, que determina aumento de glucuronil-transferase no retículo endoplasmático liso, provocando uma significativa redução da meia-vida plasmática dos benzodiazepínicos. Entre os benzodiazepínicos, o clordiazepóxido parece determinar indução enzimática, após o uso prolongado²².

Outras drogas inibem o retículo endoplasmático liso, levando ao processo de inibição enzimática, como o disulfiram e o etanol. Estas interferem no metabolismo dos benzodiazepínicos, provocando diminuição de sua depuração plasmática, principalmente nos que apresentam metabolitos ativos, como o clordiazepóxido e o diaze-

pam e menor nos que não formam metabolitos ativos, como o oxazepam e o lorazepam²⁰.

A maioria dos benzodiazepínicos como o clordiazepóxido, o diazepam, o flurazepam e o flunitrazepam, apresenta metabolitos ativos, dotados de 1/3 a 1/5 da atividade da droga original. Já o lorazepam, o oxazepam e o midazolam, em menor escala, não apresentam metabolitos ativos (Tabela I).

Em relação aos metabolitos dos benzodiazepínicos, há que se considerar que uma pequena porcentagem é excreta por via biliar. Pela circulação enterohepática, esses metabolitos entram novamente na circulação, e como em sua maioria são ativos, podem determinar ações prolongadas da droga, com aumento do tempo de sonolência, principalmente nos hepatopatas. Este seria o principal motivo do aparecimento de um segundo "pico" nos níveis plasmáticos dos benzodiazepínicos⁷.

Agentes bloqueadores-H₂, como a cimetidina ou ranitidina, muitas vezes são administradas concomitante com os benzodiazepínicos. Um curto tratamento prévio com cimetidina retarda a eliminação hepática do clordiazepóxido¹⁶, do diazepam¹⁰ e do desmetildiazepam¹¹, por inibir o metabolismo oxidativo destas drogas. Estes efeitos desaparecem após 48 horas da retirada da cimetidina. Por outro lado, a cimetidina não influencia a inativação do oxazepam^{11,17} e do lorazepam¹⁷, por serem estes benzodiazepínicos eliminados por glucuronização. Assim, a administração simultânea da cimetidina com clordiazepóxido ou diazepam e com os demais benzodiazepínicos que sofrem metabolismo oxidativo, deve ser realizada com cuidado, com redução da dose, especialmente em

pacientes idosos e naqueles com doença renal ou hepática. A ranitidina parece não alterar a inativação dos benzodiazepínicos⁹.

Os recém-nascidos e principalmente os prematuros apresentam maior dificuldade na metabolização hepática dos benzodiazepínicos, por apresentarem deficientes processos de hidroxilação e conjugação, resultando em aumento das suas meia-vida plasmática^{15,23}.

Não têm sido encontradas evidências de alterações das provas de função hepática em pacientes sob ação do diazepam, em doses de até 0,6 mg. kg⁻¹ de peso corpóreo⁴.

Tem sido atribuído a alguns benzodiazepínicos, principalmente ao clordiazepóxido, uma ação colestática intra-hepática¹, de etiologia desconhecida (hipersensibilidade), com aparecimento de icterícia. Este fato, associado à grande ligação proteica dos benzodiazepínicos, a qual pode provocar disjunção da conjugação bilirrubina-albumina, contra-indica, de maneira relativa, este grupo de drogas em pacientes com hiperbilirrubinemia.

Concluindo, os benzodiazepínicos são os agentes mais utilizados para sedação, tanto em indivíduos normais como em hepatopatas. Nestes últimos, dependendo da intensidade das alterações hepáticas, as doses devem ser diminuídas para até 1/3 da dose normal, principalmente nas administrações contínuas, por causa do acúmulo dos metabolitos. Além disso, deve-se sempre que possível, procurar utilizar os benzodiazepínicos de menores meia-vida plasmática e ligação proteica e os que formam metabolitos inativos.

Braz J R C – Benzodiazepínicos e o fígado. Rev Bras Anest, 1984; 34: 3: 183 - 186

O autor apresenta uma revisão sobre os problemas do emprego dos benzodiazepínicos em pacientes com alterações hepáticas.

Após comentar os conceitos farmacológicos e farmacodinâmicos dos benzodiazepínicos que influenciam o uso clínico deste grupo de drogas em pacientes com doença hepática, o A. conclui que nestes pacientes as doses dos benzodiazepínicos devem ser diminuídas até 1/3 da normal e deve-se dar preferência aqueles de menores meia-vida plasmática e ligação proteica e os que formam metabolitos inativos.

Unitermos: ATARÁDICOS: benzodiazepínicos; FÍGADO: doenças

Braz J R C – Benzodiazepínicos y el hígado. Rev Bras Anest, 1984; 34: 3: 183 - 186

El autor presenta una revisión sobre los problemas del empleo de los benzodiazepínicos en pacientes con alteraciones hepáticas.

Después de comentar los conceptos farmacológicos y farmacodinámicos de los benzodiazepínicos que influyen el uso clínico de este grupo de drogas en pacientes con enfermedades hepáticas, el A. concluye que en estos pacientes las dosis de los benzodiazepínicos deben ser disminuídos hasta 1/3 de la normal y se debe dar preferencia a aquellos de menor media-vida plasmática y ligación proteica y los que formam metabolitos inactivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbruzzese A, Swanson J – Jundice after therapy with chlordiazepoxide hydrochloride. *N Engl J Med*, 1965; 273: 321.
2. Andreasen P B, Hendel J, Greisen G, Hvidberg E F – Pharmacokinetics of diazepam in disordered liver function. *Eur J Clin Pharmacol*, 1976; 10: 115 - 20.
3. Cano J P, Sumirtapura E – Pharmacocinétique comparée du diazepam et du flunitrazépan. *Ann Anesthesiol Fr*, 1981; 2: 175 - 9.
4. Clarke R J J, Dundee J W, Doggart J R, Lavery T – The effects of single and intermittent administration of althesin and other intravenous anaesthetics on liver function. *Anesth Analg*, 1974; 53: 461 - 8.
5. Greenblatt D J, Locniskar A, Ochs H R, Lauven P M – Automated gas chromatography for studies of midazolam pharmacokinetics. *Anesthesiology*, 1981; 55: 176 - 9.
6. Greenblatt D J, Shader R I, Koch-Weser J – Pharmacokinetics in clinical medicine: oxazepam versus other benzodiazepine. *Dis Nerv Syst*, 1975; 36: 6 - 13.
7. Von der Klein E, Von Rossem J M, Muskens E T J M, Risntijes N V M – Pharmacokinetics of diazeoan in dogs, mice and humans. *Acta Pharmacol Toxicol, Supl*, 1971; 29: 109 - 27.
8. Klotz V, Antonin K H, Brugel H, Bieck P R – Disposition of diazepam and its major metabolit desmethyldiazepam in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther*, 1977; 21: 430 - 6.
9. Klotz U, Reimann I – Cimetidine, but not ranitidine elevates steady state levels of diazepam in man. 8. *Internat. Congr. Pharmacol, Tokyo, Abstract*, 1981; 50 - 7.
10. Klotz U, Reimann I – Delayed clearance of diazepam due to cimetidine. *N Engl J Med*, 1980; 302: 1012 - 4.
11. Klotz U, Reimann I – Influence of cimetidine on the pharmacokinetics of dismethyldiazepam and oxazepam. *Eur J Clin Pharmacol*, 1980; 18: 517.
12. Koch-Weser J, Sellers E M – Binding of drugs to serum albumin (parts 1 and 2). *New Engl J Med*, 1976; 254: 311 - 526.
13. Kraus J W, Desmond P V, Marshall J P, Johnson R F, Schenker S, Wilkinson G R – Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. *Clin Pharmacol Ther*, 1978; 24: 411 - 9.
14. MacLeod S M, Giles H G, Bengert B – The influence of age and sex on diazepam pharmacokinetics. *Clin Res*, 1977; 25: 676a.
15. Morselli P L, Principi N, Tognoni G, Reali E, Belvedere G, Standen S M, Sereni F – Diazepam elimination in premature and full term infants, and children. *J Perinat Med*, 1973; 1: 133.
16. Patwardhan R V, Johnson R F, Sinclair A P, Schenker S, Speeg Jr K V – Lack of tolerance and rapid recovery of cimetidine - inhibited chlordiazepoxide (Librium) elimination. *Gastroenterology*, 1981; 81: 547 - 51.
17. Patwardhan R V, Yarborough G W, Desmond P V, Johnson R F, Schenker S, Speeg Jr K V – Cimetidine spares the glucuronidation of lorazepam and oxazepam. *Gastroenterology*, 1980; 79: 912 - 6.
18. Roberts R K, Wilkinson G R, Branch R A, Schenker S – The effect of age and parenchymal liver disease on the disposition and elimination of chlordiazepoxide (Librium®). *Gastroenterology*, 1978; 75: 479 - 85.
19. Sellers E M – Clinical pharmacology and therapeutics of benzodiazepines. *Can Med Assoc J*, 1978; 118: 1533 - 7.
20. Sellers E M, Giles H G, Grunblott D J, Naranjo C A – Differential effects of benzodiazepine disposition by disulfiram and ethanol. *Arzneimittelforsch*, 1980; 30: 882 - 8.
21. Shull Jr H J, Wilkinson G R, Johnson R, Schenker S – Normal disposition of oxazepam in acute viral hepatitis and cirrhosis. *Ann Intern Med*, 1976; 84: 420 - 5.
22. Strunin L – Liver and anesthesia. London Saunders Co, 1977; 53.
23. Vest M F, Rossien L – Detoxification in the newborn: The ability of the newborn infant to form conjugates with glucuronic acid, glycine, acetate, and glutathione. *Ann Ny Acad Sci*, 1963; 111: 183.