



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB

FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE

CURSO DE FARMACIA

Lorazepam no tratamento do alcoolismo: uma revisão

MAIZA GOMES DA CRUZ

CEILÂNDIA, DF

2015

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB

FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE

CURSO DE FARMACIA

MAIZA GOMES DA CRUZ

Lorazepam no tratamento do alcoolismo: uma revisão

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio

CEILÂNDIA, DF

2015

MAIZA GOMES DA CRUZ

Lorazepam no tratamento do alcoolismo: uma revisão

Trabalho de Conclusão de Curso
submetido à Faculdade de Ceilândia
da Universidade de Brasília, como
parte dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio

CEILÂNDIA, DF

2015

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB

FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE

CURSO DE FARMACIA

Lorazepam no tratamento do alcoolismo: uma revisão

MAIZA GOMES DA CRUZ

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio

Prof.^a Dr.^a Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza

(FCE/ Universidade de Brasília)

Prof.^a Dr.^a Corina Satler

(FCE/ Universidade de Brasília)

CEILÂNDIA, DF

2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por permitir minha chegada até aqui, me dando suporte e força, principalmente durante o período de realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, José e Dalva, e meus irmãos, Lorena e Haniel, pelo amor constante e a paciência imensurável, e que tanto me apoiaram na finalização dessa jornada acadêmica.

Agradeço aos meus amigos de graduação, Henrique, Stela, Thaís, Gleiciane e Mariana pelos momentos de alegria e companheirismo que tive.

Agradeço ao meu professor orientador, Eduardo, pela paciência, dedicação, e impecável orientação dentro do pouco tempo que lhe coube. Em especial, por todo conhecimento adquirido durante as aulas ministradas e por ser um exemplo de profissional.

Agradeço ainda ao corpo docente da Faculdade de Ceilândia, que me auxiliou na formação profissional e pessoal.

Por fim, agradeço a todos aqueles que de alguma forma se fizeram presente durante todo esse período de graduação.

RESUMO

O Brasil é o quinto país das Américas que possui o álcool como indutor de causa de morte, estando seu consumo ligado à ocorrência de mais de 50% de hepatopatias em homens e mulheres. Dentro desse quadro de consumo, 5,6% dos brasileiros são dependentes da substância, tornando o álcool uma preocupação de saúde pública e o alcoolismo passível de tratamento. O tratamento farmacológico pode ser iniciado de 4-12h após a interrupção do consumo do álcool, coincidindo com o aparecimento da Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA). Sendo assim, os benzodiazepínicos (BZD) são a classe de escolha no tratamento na fase de desintoxicação da SAA. Porém, não há um consenso sobre qual o melhor fármaco da classe no tratamento da SAA. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi avaliar, por meio de uma revisão da literatura, parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos que justifiquem o uso clínico do lorazepam na SAA, tendo vantagens em relação a outros BZD. Em termos farmacocinéticos, sua metabolização se dá apenas por fase II (glicuronidação), meia-vida de curta a intermediária, sobrecarregando menos o fígado. Do ponto de vista farmacodinâmico, tem indicações pontuais para a ansiedade, convulsões e delirium tremens, sendo todos esses sintomas da SAA.

Palavra-chave: lorazepam; síndrome de abstinência do álcool; benzodiazepínicos.

ABSTRACT

Brazil is the fifth country in America that alcohol acts to prompt death, being its use linked to the occurrence of more than 50% of hepatopatias in men and women. In this sense, 5.6% of Brazilians are alcohol addicted, meaning that the alcohol is a public health problem and the alcoholism could be treated. The pharmacological treatment could be started in 4-12h after alcohol interruption, in the beginning of Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS). With this, the benzodiazepines (BZD) are the elected class to treat the AWS detox phase. However, there is not a common sense about the best BZD to be used in this treatment. In this way, the objective of this work was to evaluate concerning a literature review, pharmacokinetics and pharmacodynamics parameters to justify the lorazepam clinical use in AWS, being advantageous compared to the other BZD. In pharmacokinetic terms, its metabolization only occurs by phase II (glucoronidation), short to intermediate half-life, with less liver surcharging. In a pharmacodynamic point of view, lorazepam is punctually indicated for anxiety, seizures and delirium tremens, all of them AWS symptoms.

Keywords: lorazepam; alcohol withdrawal syndrome; benzodiazepines .

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	
2.1. OBJETIVO GERAL	17
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	17
3. METODOLOGIA.....	18
4. RESULTADOS	
4.1. Vias de administração do lorazepam	19
4.2. Etapas Farmacocinéticas do lorazepam	
4.2.1. Absorção e Distribuição	20
4.2.2. Metabolização e Excreção	23
4.2.3. Meia-vida de eliminação.....	26
4.3. Mecanismo de ação do lorazepam	30
4.4. Indicações Clínicas do lorazepam	33
4.4.1. Convulsões.....	34
4.4.2. Delirium Tremens.....	35
4.4.3. Ansiedade.....	35
4.4.4. Hepatopatias associadas à SAA	36
4.5. Efeitos adversos do lorazepam	38
4.6. Interações medicamentosas com o lorazepam	39
4.6.1. LZP e Valproato	40
4.6.2. LZP e Posaconazol	41
4.6.3. LZP e Fitoterápicos	41
4.6.4. LZP e Buprenorfina/Naloxona.....	41
4.7. Comparação entre as bases de dados consultadas	41
5. CONCLUSÕES	44
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de ação dos BZD	16
Figura 2 - Concentração e tempo do LZP no plasma administrados pelas mucosas oral e nasal.....	19
Figura 3 - Metabolização do LZP. I - Lorazepam e II - Lorazepam-glicuronida	25
Figura 4 - Receptor GABA _A , em seu arranjo de subunidades mais sensível aos BZD.....	32
Figura 5 - Sinais e sintomas da SAA, de acordo com o tempo de interrupção do álcool	33
Figura 6 - Acúmulo de gordura com o uso do álcool.....	37
Figura 7 - Metabolismo do álcool (etanol) em diferentes locais do hepatócito	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Consumo de BZD no Brasil em abril de 2015.....	15
Quadro 2 - Valores dos parâmetros farmacocinéticos absorção e distribuição dos BZD	22
Quadro 3 - Mediadores enzimáticos do metabolismo dos BZD e interações com outras drogas	24
Quadro 4 - Valores farmacocinéticos de metabolismo e eliminação dos BZD	26
Quadro 5 - Classificação dos BZD conforme sua meia-vida de eliminação	27
Quadro 6 - Meia-vida de eliminação do LZP descrita na literatura	27
Quadro 7 - Meia-vida de eliminação e metabólitos dos BZD	29
Quadro 8 - Arranjos mais comuns entre as subunidades	30
Quadro 9 - Subunidades, possíveis arranjos e propriedades biológicas no receptor GABA _A	31
Quadro 10 - Mecanismos de dano hepático em consequência do uso do álcool...	38
Quadro 11 - Interações medicamentosas com o LZP	40
Quadro 12 - Número de artigos coletados nas bases de dados consultadas no período de 2005-2015.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

BZD - Benzodiazepínicos

Cl⁻ - Cloro

CYP - Citocromo P-450

DSM - V - Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, 5ª versão

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GST - Glutathione-S-transferase

EH - Epóxido hidroxilase

EV - Endovenosa

FMO - Monoxigenases que contêm flavinas

IM - Intramuscular

IN -Intranasal

LZP - Lorazepam

MT - Metiltransferases

NAT - N-acetiltransferase

NMDA - N-metil D- aspartato

SAA - Síndrome de Abstinência do Álcool

SL - Sublingual

SNC - Sistema Nervoso Central

SULT - Sulfotransferase

UDP - Uridina difosfato

UGT - UDP-glicuronotransferases

VO - Via oral

μ - Mu

α - Alfa

β - Beta

γ - Gama

δ - Delta

ε - Épsilon

θ - Teta

π - pi

ρ - rho

1. INTRODUÇÃO

O álcool é uma substância psicotrópica que tem potencial indutor de dependência e seu uso está entre um dos cinco fatores de risco para doenças e mortes em todo o mundo, podendo interferir em vários aspectos da vida do indivíduo. Recentemente, o Brasil foi classificado como o quinto país das Américas que tem o álcool como indutor da causa de mortes, estando o seu consumo ligado a 63% de ocorrências de cirrose hepática em homens e 60% em mulheres. Já com relação aos transtornos ligados à dependência de álcool, estima-se que cerca de 5,6% dos brasileiros estão inseridos nesse quadro (GAWRYSZEWSKI; MONTEIRO, 2014; WHO, 2014).

Antes de se falar de um tratamento específico para o alcoolismo é necessário entender o mecanismo de ação do álcool, que é um agonista GABA e opióide, alterando também o funcionamento dos receptores de glutamato do subtipo NMDA. Sendo assim, quando há ingestão de álcool ocorre, possivelmente, a ativação da ação inibitória dos receptores GABA_A e opióides (μ), além da inibição da ação excitatória de NMDA. Na exposição crônica ao álcool, os receptores sofrem uma regulação (down regulation para os receptores GABA_A e opióides (μ) ou up regulation para os receptores de glutamato) em uma tentativa de manter a homeostasia na presença do uso prolongado da substância (MARINOTTI et al., 2010; WONG; BENEDICT; KANE-GILL, 2015). Dessa forma, na retirada abrupta do álcool, haverá uma super ativação do receptor NMDA e uma redução da atividade inibitória de GABA e opióides, sendo essas mudanças resultantes do estado excitatório visto na Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA). Outra explicação para os sintomas da SAA é o efeito “kindling” causado por repetidos episódios de SAA não tratada. O resultado seria um progressivo aumento da excitabilidade neuronal após cada episódio, levando a sintomas mais severos de SAA podendo, assim, progredir para quadros convulsivos e de delirium tremens. Isso explica também por que pacientes com histórico de SAA têm maiores chances de sintomas severos. O uso crônico do álcool, além da SAA, também apresenta patologias associadas, sendo a de mais relevância a doença hepática alcoólica, que é complexa, causando alterações morfológicas, desde a esteatose até inflamação e necrose hepática. Sua progressão se dá devido à hepatotoxicidade do etanol, sendo que o seu consumo

excessivo favorece o aparecimento de outras patologias hepáticas, como hepatite B e C (BUCHO, 2012; PERRY, 2014).

De acordo com o DSM-V (Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, 5ª versão), a dependência de qualquer substância se caracteriza, principalmente, pela indução de abstinência na falta da droga, tolerância, um possível prejuízo social, além da apresentação de fissura (APA, 2013). A partir desse diagnóstico, o usuário poderia ser envolvido em um tratamento. A partir disso, o tratamento de abstinência do álcool ocorre quando há a retirada da substância e, algumas horas depois (4-12 horas), inicia-se a SAA, que é um conjunto de sinais e sintomas como: hiperatividade, insônia, náuseas e vômitos, tremores, agitação psicomotora, ansiedade, convulsões, podendo evoluir para o delirium tremens, caso haja a manutenção da abstinência (APA, 2013; ABP, 2012).

O tratamento da SAA envolve as fases de desintoxicação e manutenção sendo que, para cada uma delas, há a indicação de fármacos específicos. Na fase de desintoxicação há a prescrição de benzodiazepínicos (BZD), podendo ser acompanhada pelo dissulfiram por, pelo menos, seis horas após a retirada do álcool. Na fase de manutenção, além do dissulfiram, pode haver a indicação de naltrexona e acamprosato (APA, 2013; ABP, 2012; DIEHL; LARANJEIRA, 2010).

Dessa forma, a naltrexona é antagonista competitivo de receptores opióides, diminuindo os sintomas da abstinência, como a disforia e a fissura. Porém, é contraindicado para pacientes com falência do fígado, hepatite aguda e para aqueles que utilizam agonistas opióides (CASTRO; BALTIERI, 2004; MILLER; BOOK; STEWART, 2011). Quanto ao acamprosato, há evidências de que age diminuindo a atividade do glutamato e estimulando a atividade GABA e, assim, reduzindo os sintomas da abstinência prolongada do álcool (BOOTHBY; DOERING, 2005). Há, ainda, a ideia de que atue como agonista parcial de receptores NMDA, controlando a neurotransmissão glutamatérgica (DIEHL; LARANJEIRA, 2010). Em relação ao dissulfiram, seu mecanismo principal no tratamento da abstinência é a inibição irreversível da enzima aldeído desidrogenase, que metaboliza o acetaldeído em ácido acético, podendo haver o acúmulo do acetaldeído, causando aumento da sudorese, rubor facial e dores de cabeça após a ingestão ou exposição ao álcool por qualquer outra via (FRANCK; JAYARAM-LINDSTROM, 2013). Além dos fármacos

supracitados, vários BZD podem ser utilizados na fase de desintoxicação da SAA, sendo um dos principais o lorazepam (LZP), que é o foco deste trabalho.

Os BZD apresentam um alto número de prescrições no mundo, sendo o Brasil (Quadro 1) o segundo maior consumidor, perdendo apenas para os Estados Unidos da América (OLIVEIRA, 2015). A principal indicação dos BZD é o tratamento da ansiedade e da insônia. Do ponto de vista farmacológico, seu mecanismo de ação envolve o agonismo GABA (ácido gama-aminobutírico), a partir da ligação da droga nas subunidades α (alfa) e γ (gama) do receptor desse neurotransmissor, aumentando a frequência de abertura dos canais de Cl^- potencializando, assim, a hiperpolarização induzida pelo GABA. Dessa forma, seus efeitos resultam em sedação, hipnose, diminuição da ansiedade, relaxamento muscular e atividade anticonvulsivante (Figura 1) (CHARNEY; MIHIC; HARRIS; 2010). Por isso, podem ser usados nos transtornos de humor, tanto unipolar quanto bipolar, transtornos de ansiedade, além dos distúrbios do sono, da epilepsia, dentre outros, variando somente sua posologia no uso de cada uma dessas (STAHL, 2010).

Quadro 1 - Consumo de BZD no Brasil em abril de 2015 (adaptado de OLIVEIRA, 2015).

BZD	CONSUMO
Diazepam	7t
Clonazepam	1,9t
Midazolam	1,6t
Bromazepam	1,5t
Clordiazepóxido	1t
Clobazam	750kg
Lorazepam	650kg
Alprazolam	500kg
Flurazepam	500kg
Cloxacolam	200kg
Nitrazepam	150kg
Flunitrazepam	60kg
Estazolam	20kg

t - toneladas ; kg - quilogramas.

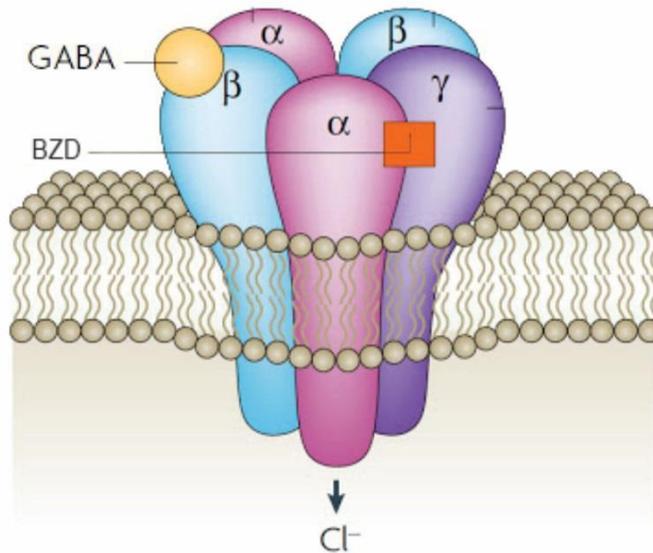


Figura 1 - Mecanismo de ação dos BZD: agonista total de receptores GABA. (adaptado de JACOB; MOSS; JURD, 2008)

Sendo assim, o LZP é um BZD que possui, como vantagens sobre os demais, seu metabolismo apresentando, apenas, reação de fase II. Além disso, tem uma baixa extração hepática, sobrecarregando menos o fígado, com um tempo de meia-vida intermediário evitando, assim, a alta frequência de administrações (SWART et al., 2004; HENDEY et al., 2011).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão da literatura de acordo com parâmetros para a indicação clínica que justifiquem a utilização do benzodiazepínico lorazepam no tratamento de abstinência de álcool.

2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar os seguintes parâmetros em relação ao lorazepam: via de administração, etapas farmacocinéticas, mecanismo de ação, efeitos principais e adversos, interações com outras drogas.

3. METODOLOGIA

O presente estudo trata de uma revisão sistemática da literatura sobre o uso de lorazepam no tratamento de abstinência do álcool. As bases de dados consultadas para a revisão foram Scielo e PubMed, usando como palavras-chave aquelas que, no decorrer da revisão, estiveram relacionadas e/ou facilitaram o acesso a trabalhos que tratassem dos parâmetros citados nos objetivos (Quadro 12). Foram utilizados como critérios de inclusão: a data de publicação, compreendendo um período de dez anos (2005 a 2015) e artigos publicados nos idiomas: inglês, português e espanhol. Como critério de exclusão, caso houvesse mais de dez artigos sobre o mesmo descritor e no mesmo ano, só os dez primeiros, partindo do mês de janeiro, seriam válidos. Ainda, quando necessário, recorreu-se a textos básicos em livros da área para elucidação de alguns conceitos não encontrados em artigos específicos. No total, foram selecionados 61 artigos utilizando as palavras-chave.

4. RESULTADOS e DISCUSSÃO

4.1. Vias de administração do lorazepam

Existem inúmeras razões para o uso de diferentes vias de administração de fármacos, como: maior conveniência para o paciente, efeitos imediatos, prolongar a ação do fármaco e evitar o metabolismo de primeira passagem (HOLFORD, 2010). O LZP pode ser administrado de acordo com a necessidade do paciente pela via oral (VO), intranasal (IN), endovenosa (EV), intramuscular (IM) e sublingual (SL).

Um estudo recente feito por Anderson et al. (2012) avaliou a farmacocinética do LZP administrado pelas mucosas oral e nasal, em homens saudáveis, com idade entre 20 e 35 anos. O resultado da comparação da administração entre as duas mucosas é mostrado no gráfico abaixo:

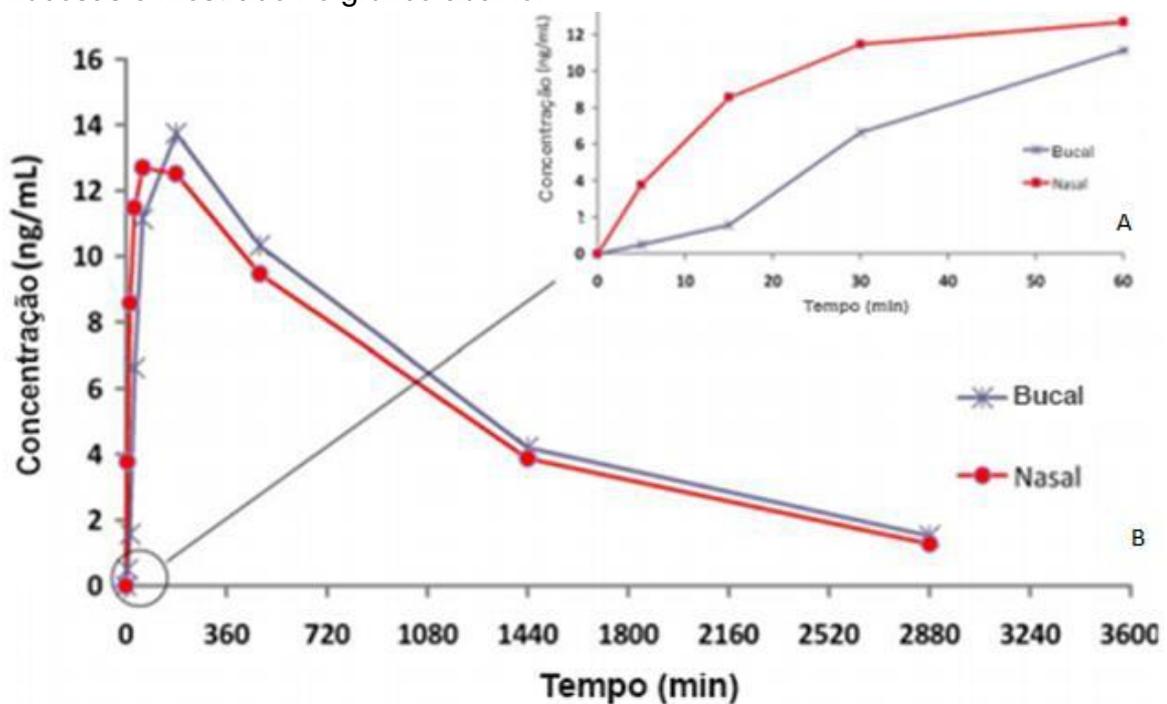


Figura 2 - Concentração e tempo do LZP no plasma administrado pelas mucosas oral e nasal- A é ampliação de B, mostrando a concentração nos primeiros minutos de administração do fármaco (adaptado de ANDERSON et al., 2012).

Um dos parâmetros de comparação entre as duas vias foi o tempo entre a administração e a detecção dos níveis da droga no plasma, mostrando que a mucosa nasal apresenta um menor tempo (ANDERSON et al., 2012) comprovando, assim, a absorção mais rápida pela mucosa nasal, como mostrado na Figura 2. Em

outro estudo no qual o LZP foi administrado pelas vias IN e EV em crianças com crises convulsivas, foi mostrado que a via IN foi igualmente eficaz em comparação à EV, ressaltando a importância da utilização dessa via para o LZP em situações de crise aguda (ARYA et al., 2011).

A via EV tem sido a escolha no tratamento e prevenção da SAA. Wong, Benedict e Kane-Gill (2015) apontam o uso da via EV em caso de SAA não respondente a doses usuais dos BZD (WONG; BENEDICT; KANE-GILL, 2015). Nesse sentido, Hendey et al. (2011), em um estudo de comparação entre fenobarbital e LZP utilizados na SAA, mostraram que a via de escolha para ambos os medicamentos foi EV (HENDEY et al., 2011) e, em um estudo de prevenção de SAA feito com pacientes internados com síndrome coronariana aguda, o LZP foi administrado pela via EV (FULLWOOD et al., 2013).

Já a VO é escolhida quando o tratamento é ambulatorial, ou quando o paciente recebe alta de uma intervenção de emergência (HENDEY et al., 2011). Porém, em um estudo feito por McMicken e Liss (2011), o manejo clínico com pacientes que têm histórico de convulsões durante a SAA é de testes iniciais tanto por VO como EV e observação da resposta do paciente (MCMICKEN; LISS, 2011).

De acordo com os trabalhos revisados, destaca-se a importância da utilização do LZP pelas vias EV e oral no tratamento da SAA, tanto para pacientes internados como também para aqueles em tratamento ambulatorial.

4.2. Etapas Farmacocinéticas do lorazepam

4.2.1. Absorção e Distribuição

A absorção é o processo de passagem do medicamento para a corrente sanguínea, a primeira etapa farmacocinética. Os parâmetros de absorção de uma droga dependem de suas características físico-químicas, além das condições fisiológicas do indivíduo (BUXTON, 2010). Os BZD são medicamentos com ação no Sistema Nervoso Central (SNC). Portanto, devem atravessar a barreira hematoencefálica. Dessa forma, todos os BZD apresentam alta lipossolubilidade e, por isso, são absorvidos rapidamente e completamente, com exceção do clorazepato (descarboxilado no suco gástrico), prazepam e flurazepam (somente

seus metabólitos ativos alcançam a corrente sanguínea) (MIHIC; HARRIS, 2012; RISS et al., 2008). Porém, apesar do LZP possuir uma lipossolubilidade menor que outros representantes da classe, como o diazepam, isso não acarreta em prejuízos na absorção (KUMAR; ANDRADE; MUTHY, 2009).

Quanto à distribuição, é o processo pelo qual o medicamento é distribuído da circulação sistêmica para os tecidos, influenciada por fatores como fluxo sanguíneo e ligação com proteínas plasmáticas. A distribuição se dá, na maioria das vezes, primeiramente, em tecidos de maior fluxo sanguíneo, como coração, fígado, rins e o SNC. Por isso, em caso de patologias associadas a esses órgãos, o medicamento poderá ficar acumulado, causando toxicidade (OGA; FARSKY; MARCOURAIKIS, 2008). Os BZD, por sua alta lipossolubilidade, também possuem grandes volumes de distribuição, dando ao medicamento a característica de um rápido início de ação, uma vez que apresenta alta afinidade tecidual (MIHIC; HARRIS, 2012; RISS et al., 2008).

Outra característica dos BZD é sua alta capacidade de se ligar a proteínas plasmáticas, interferindo também em sua distribuição (MIHIC; HARRIS, 2012). O LZP, por ter uma lipossolubilidade menor e se ligar menos a proteínas plasmáticas (PAPINI et al., 2006), são menos redistribuídas para depósitos teciduais lipídicos e, conseqüentemente, manterão seus níveis suficientemente mais altos no sangue por um período maior que um BZD mais lipossolúvel, sugerindo uma atuação psicotrópica mais eficaz (KUMAR; ANDRADE; MUTHY, 2009).

No sentido de ilustrar o que foi exposto, segue abaixo uma Quadro de comparação de valores de parâmetros de absorção e distribuição entre os BZD, com ênfase para o LZP (em negrito). Percebe-se que sua maior biodisponibilidade se dá pela VO, com 99%, quando comparado com as vias IM e SL. Outro parâmetro significativo é a capacidade de se ligar às proteínas plasmáticas, sendo menor que o diazepam, um medicamento também usado na SAA (SANKAR, 2012; SCHUCKIT, 2014).

Quadro 2 - Valores dos parâmetros farmacocinéticos absorção e distribuição dos BZD (adaptado de RISS et al., 2008).

Droga	Biodisponibilidade (%)	T_{máx}	Proteína ligante (%)	Meia-vida de distribuição^a (min)	Vd (l/kg)
Clobazam	87	1.3-1.7h	82-90	NA	0.87-1.83
Clonazepam	>80	1-4h	86	30	1.5-4.4
Clorazepato ^b	VO: 100 IM: 91	VO: 0.5-2h IM: 2,7-11h	96-98	6-29	0.7-2.2
Diazepam	VO: 100 R: 90	VO: 30-90min IM: 30-60min R: 10-45min	96-99	2-13	0.95-2.0
Lorazepam	VO: 99 IM: 96 SL: 94	VO: 2.4h IM: 1.2h SL: 2.3h	93.2	<11	0.85-1.5
Midazolam	VO: 40 IM: 100	VO: 0.5-0,97h IM: 0.24-0.51h	96	4-19	0.7-1.7

T_{máx}, tempo de concentração sanguínea máxima; Vd: volume de distribuição; NA: não se aplica; R: via retal; SL: sublingual;

^aApós administração EV

^bFarmacocinética do N- desmetildiazepam após administração de clorazepato

4.2.2. Metabolização e Excreção

Metabolização ou biotransformação de qualquer droga envolve uma combinação de ações de grupos específicos de enzimas, que estão localizadas, em sua maioria, no fígado, resultando em metabólitos ativos e inativos (PEREIRA, 2007). Além disso, essas enzimas convertem quimicamente a droga para uma substância mais hidrofílica, com o intuito de excretá-la mais rapidamente (CRETOL; PETROVIC; MURRAY, 2010). Sendo assim, é a etapa essencial para a eliminação do fármaco e envolve reações de fases I e II.

As reações de fase I compreendem a oxidação, a redução, a acetilação, a desacetilação e/ou hidrólise, sendo reações em que as enzimas permitem o acréscimo e/ou a retirada de grupos funcionais às moléculas, não havendo um aumento tão significativo da sua hidrossolubilidade. Porém, há uma alteração relevante na sua propriedade biológica resultando, em boa parte das vezes, na inativação dos fármacos, com exceção dos pró-fármacos (GONZALEZ; COUGHTRIE; TURKEY, 2012). As enzimas que participam dessas reações são, em maior quantidade, as da superfamília do citocromo P-450, que metabolizam BZD como o diazepam, clonazepam e midazolam (Quadro 3) (TRACY, 2011) e, em menor quantidade, as monoxigenases que contêm flavinas (FMO) e apóximo hidroxilase (EH) (CRETOL; PETROVIC; MURRAY, 2010; GONZALEZ; COUGHTRIE; TURKEY, 2012). Dessa forma, a escolha do LZO na SAA se faz de suma importância, já que esse não sofre reação de fase I (PERRY, 2014). Sabendo-se que o álcool é um indutor enzimático, quando ocorre uma recaída durante a SAA, o tratamento com BZD que sofrem reação de fase I torna-se comprometido, ocorrendo de maneira mais rápida em associação com o álcool, podendo, assim, ter prejuízo no efeito (MASTER, 2010).

Já as reações de fase II são conjugações com um grande número de famílias de enzimas envolvidas. Entre as mais importantes estão: glutationa-S-transferase (GST), UDP-glicuronotransferases (UGT), sulfotransferase (SULT), N-acetiltransferase (NAT) e metiltransferases (MT), objetivando facilitar a excreção do fármaco e inativar os metabólitos ativos com potencial tóxico, resultantes da reação de fase I. A enzima mais ativa na fase II é a UGT, que é a responsável pelo metabolismo do LZO (Quadro 3) (CRETOL; PETROVIC; MURRAY, 2010; GONZALEZ; COUGHTRIE. TURKEY, 2012).

Quadro 3 - Mediadores enzimáticos do metabolismo dos BZD e interações com outras drogas (adaptado de RISS et al., 2008).

Enzima	Substrato	Inibidores enzimáticos	Indutores enzimáticos
CYP 2C19	Diazepam	Fluvoxamina Omeprazol Oxcarbazepina Topiramato Ticlopidina	Dexametasona Fenobarbital Fenitoína Rifampicina
CYP 3A4	Clonazepam Diazepam Midazolam	Antifúngicos azóis Cimetidina Claritromicina Diltiazem Eritromicina Fluoxetina Suco de toranja Nefazodona Sertralina	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Rifabutina Rifampicina Rifapentina
UGT	Lorazepam Oxazepam	Valproato	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Fenitoína Rifampicina

A metabolização do LZP é uma das vantagens desse BZD sobre os outros no tratamento da SAA (HENDEY et al., 2011). De acordo com Marinotti et al. (2010) e Perry (2014), a droga ideal para o tratamento da SAA deve ter um metabolismo que dependa menos do fígado e não produza metabólitos ativos. Nesse sentido, o LZP é o escolhido (MARINOTTI et al., 2010), pois não sofre reação de fase I, somente a glicuronidação na fase II (Figura 3), além de não produzirem metabólitos ativos (RISS et al., 2008; POMARA et al., 2015), sobrecarregando muito menos o fígado. Isso também justifica a escolha desse medicamento em relação a outros BZD, como o diazepam, que sofre reação de oxidação (Quadro 3) (FULLWOOD, 2013; PERRY, 2014). Como existe uma forte correlação entre hepatopatias e dependência do álcool, o uso do LZP é indicado (BUCHO, 2012).

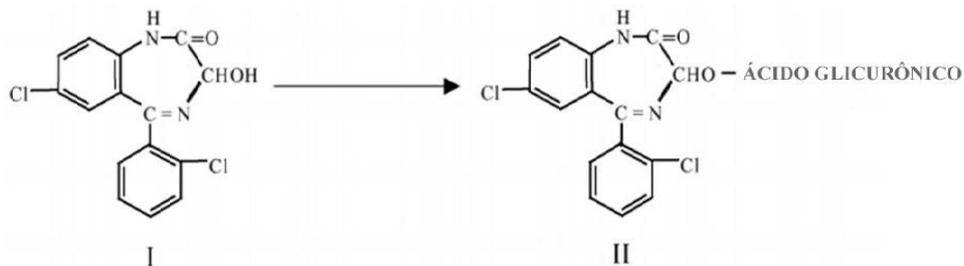


Figura 3 - Metabolização do LZP (adaptado de PAPINI et al., 2006). I - Lorazepam e II - Lorazepam-glicuronida.

Como o LZP sofre somente reação de fase II (Figura 3), essa seria sua única via para eliminação. Por ter uma lipossolubilidade mais baixa que outros compostos da classe, sofrer somente reação de fase II (glicuronidação) e não produzir metabólitos ativos (Quadro 4), sua excreção é mais rápida, interferindo em sua meia-vida de eliminação. A excreção do LZP se dá pela urina, sendo 75% na forma conjugada LZP-glicuronida e menos de 1% na sua forma inalterada (PAPINI et al., 2006).

Quadro 4 - Valores farmacocinéticos de metabolismo e eliminação dos BZD (adaptado de RISS et al., 2008).

BZD	Reações de Metabolização	Metabólitos ativos	T_{1/2} (h)	T_{1/2} do metabólito ativo (h)
Clobazam	Desmetilação	N-desmetilclobazam	10-30	36-46
Clonazepam	Nitroredução (CYP 3A4), acetilação (NAT), hidroxilação	NA	19-60	NA
Clorazepato	Descarboxilação, hidroxilação (CYP 2C19 e 3A4), glicuronidação	N-desmetildiazepam, oxazepam	NA	20-160 Oxazepam 6-24
Diazepam	Desmetilação (CYP 2C9, 2C19, 2B6, 3A4, and 3A5), hidroxilação (CYP 3A4 e 2C19), glicuronidação	N-desmetildiazepam, oxazepam, temazepam	21-70	N-desmetildiazepam 49-179 Oxazepam 6-24 Temazepam 8-24
Lorazepam	Glicuronidação	NA	7-26	NA
Midazolam	Hidroxilação (CYP 3A4 e 3A5)	1-hidroimidazolam	1-4	1

CYP, citocromo P450; NAT, N-acetiltransferase; NA, não se aplica.

4.2.3. Meia-vida de eliminação

Meia-vida plasmática é o tempo que leva para que a concentração total do fármaco seja reduzida em 50% no plasma, sendo a meia-vida de eliminação o somatório de quatro a cinco meias-vidas plasmáticas, em média (BUXTON, 2010). Juntamente com a metabolização, uma das vantagens na escolha do LZP como primeira linha no tratamento da SAA é a sua meia-vida plasmática reduzida (HENDEY et al., 2011). Porém, não há um consenso na literatura sobre a

classificação do LZP quanto a esse parâmetro. Nesse sentido, os BZD podem ser classificados pela duração da sua meia-vida de eliminação em ação curta, intermediária e longa (Quadro 5).

Quadro 5 - Classificação dos BZD conforme sua meia-vida de eliminação.

	Sankar (2012)	Mihic; Harris (2012)
Classificação	Meia-vida de eliminação	Meia-vida de eliminação
Ação curta	< 10h	<6h
Ação Intermediária	10-24h	6-24h
Ação longa	>24h	>24h

Essa divergência de consenso na literatura é também mostrada na Quadro 6, especificamente para o LZP, sendo a média de 8-19h. Tomando como base a classificação de Sankar (2012) (Quadro 5), o LZP está classificado como um BZD de ação curta a intermediária. Porém, na classificação de Mihic e Harris (2012) (Quadro 5), somente de ação intermediária. Outros autores apontam, ainda, valores de meia-vida distintos dos anteriores (KUMAR; ANDRADE; MURTHY, 2009; TSANG et al., 2013).

Quadro 6 - Meia- vida de eliminação do LZP descrita na literatura.

Autores	Meia-vida de eliminação do LZP
Tsang et al., 2013 ^a	13-16h
Riss et al., 2008 ^b	7-26h
Papini et al., 2006 ^{b1}	9-16h
Chamberlain et al., 2012 [*]	16.8h
Média dos valores de meia-vida: 8 - 19h	

^a paciente em radioterapia

^b pacientes saudáveis

^{b1} vo pacientes saudáveis

^{*} estudo com crianças

Essa variação se dá porque a meia-vida de eliminação do LZP dependerá, assim como para todas as drogas, entre outros fatores, das condições fisiológicas do paciente. Em pacientes saudáveis a melhor opção seria BZD de longo tempo de ação, como o diazepam (Quadro 7), pois o efeito permanece por mais tempo e, além disso, diminui a possibilidade de indução de dependência química devido à baixa frequência de uso. Porém, em pacientes com hepatopatias, como geralmente são os usuários crônicos de álcool (BUCHO, 2012), a melhor opção seria medicamentos de meia-vida curta ou intermediária, que seriam excretados mais rapidamente, não sobrecarregando o fígado. Dessa forma, o LZP ainda seria o medicamento escolhido, já que sua meia-vida varia de curta a intermediária (MIHIC; HARRIS, 2012; PERRY, 2014).

Quadro 7 - Meia-vida de eliminação e metabólitos dos BZD (adaptado de SANKAR, 2012).

Duração da ação	BZD	Meia-vida de eliminação (h)	Metabólitos T_{1/2} (h)
Curta	Alprazolam	9-30	Não se aplica
	Lorazepam	8-25	Não se aplica
	Midazolam	1-5	1-hidroxi metilmidazolam (1 - 1,3)
	Oxazepam	5-15	Não se aplica
	Triazolam	1-4	Não se aplica
	Temazepam	3-38	Não se aplica
Intermediária	Clonazepam	10-50	Não se aplica
	Estazolam	12-18	Não se Aplica
Longa	Clordiazepóxido	5-30	Demoxazepam (14-95) Desmetilclordiazepóxido (18) Desmetildiazepam (30-200) Oxazepam (3-21)
	Clorazepato	2	Desmetildiazepam (30-200) Oxazepam (3-21)
	Diazepam	20-50	Desmetildiazepam (30-200) 3-hidroxi etilflurazepam (5-20) Oxazepam (3-21)
	Flurazepam	2-3	Desalquilflurazepam (48-100) N-1-Hidroxi etilflurazepam (2-4)
	Nitrazepam Prazepam	18-38 3	Não se aplica Desmetildiazepam (30-210)

Em conjunto, as quatro etapas farmacocinéticas corroboram a escolha do LZP no tratamento de desintoxicação na SAA, ratificada por sua meia-vida de eliminação adequada a um indivíduo com possíveis alterações hepáticas, como um usuário crônico de álcool.

4.3. Mecanismo de ação do lorazepam

Assim como o álcool (KORPI et al., 2007), a maioria dos BZD são agonistas totais dos receptores GABA_A (ELLIOT; GLERSCH; SELFERT, 2006; SANKAR, 2012). Como são moduladores alostéricos no receptor GABA_A, funcionam em sinergismo com o objetivo de aumentar a frequência de abertura dos canais de Cl⁻, potencializando um estado de hiperpolarização celular (GOUZER et al., 2014; MASCIA et al., 2014; MARINOTTI et al., 2010; SANKAR, 2012). O receptor GABA possui três subtipos conhecidos, o GABA_A, ionotrópico, relacionado a canais de Cl⁻, o GABA_B, metabotrópico, acoplado à proteína G e o GABA_C, também ionotrópico, formado por apenas 3 subunidades, ρ 1, ρ 2, e ρ 3, que não são encontradas em GABA_A, sendo expressos, em sua maioria, na retina, possuindo propriedades farmacológicas distintas de GABA_A (CHENG; CHEBIB; SCHMID, 2011; FORMAN et al., 2009).

O GABA_A é um subtipo de receptor estruturalmente formado por cinco subunidades proteicas (2 α , 2 β e 1 γ), arranjados ao redor de um canal iônico central de Cl⁻ (SANKAR, 2012; SIMON et al., 2014). A partir dessas cinco subunidades, há diferentes possibilidades de arranjo entre elas, sendo 3 arranjos mais comuns (Quadro 8) (SANKAR, 2012). Os efeitos farmacológicos dos BZD serão mais pronunciados de acordo com esses arranjos de subunidades que irão constituir o receptor (KOHUT; ATOR, 2008; MASCIA et al., 2014).

Quadro 8 - Arranjos mais comuns entre as subunidades.

Arranjos	Subunidades
1	2 α , 2 β e 1 γ
2	2 α , 1 β e 2 γ
3	1 α , 2 β e 2 γ

Além desses arranjos, outras subunidades podem constituir a formação do receptor, sendo elas $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$, $\beta 1$ e $\beta 2$ e $\gamma 1$ e $\gamma 2$, δ , ϵ , θ e π (LIANG; OLSEN, 2014). Dentre essas subunidades, α é a que tem demonstrado diferenças evidentes quanto aos efeitos dos BZD (KOHUT; ATOR, 2008). As subunidades $\alpha 2$ e $\alpha 3$ são responsáveis pelos efeitos ansiolítico e miorelaxante, enquanto $\alpha 1$ teria relação com o efeito de sedação (Quadro 9) (HASS et al., 2008).

Quadro 9 - Subunidades, possíveis arranjos e propriedades biológicas do receptor GABA_A (adaptado de SANKAR, 2012).

Subunidades/ Possíveis arranjos	Características encontradas
$\alpha 1$	Responsável por sedação; Relacionado à amnésia anterógrada.
$\alpha 2$	Responsável pelos efeitos ansiolíticos.
$\alpha 3$	Responsável pela atividade miorelaxante.
$\alpha 5$	Fenótipo normal sem convulsões espontâneas; sua deleção leva à potencialização da aprendizagem e memória, possivelmente um resultado da redução na amplitude da inibição pós-sináptica.
$\alpha 4$ ou $\alpha 6$, e δ	Subunidades requeridas para inibição tônica.
$\beta 3$	Relacionado com déficits neurológicos e epilepsia; Características comportamentais e EEG de Síndrome de Angelman (comprometimento motor).
$\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$	Arranjo sensível aos BZD.
$\alpha 2 \beta 3 \gamma 2$ $\alpha 3 \beta 1-3 \gamma 2$ $\alpha 5 \beta 1/3 \gamma 2$ $\alpha 4 \beta 1-3 \gamma$ $\alpha 6 \beta 2,3 \gamma 2$ $\alpha 3 \beta 3 \delta$	Arranjos insensíveis aos BZD.
$\alpha 1 \beta 3 \gamma 2$	Arranjo relacionado à sedação e ataxia.
$\alpha 2/3 \beta 3 \gamma 2$	Arranjo relacionado à atividade ansiolítica.
$\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$	Arranjo possivelmente relacionado à sedação.

Nesse contexto, é sabido que a composição de receptores que tem mais sensibilidade para BZD é constituída por 2 subunidades α ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ou $\alpha 5$), 2 β (somente $\beta 2$) e 1 γ (somente $\gamma 2$) (Figura 4) (SANKAR, 2012). O sítio do BZD se encontra entre as subunidades α e γ (SANKAR, 2012; SIMON et al., 2014). Porém, já foi localizado um novo sítio entre as subunidades α e β (MASCIA et al., 2014). O perfil de afinidade das diferentes subunidades pelo LZP ainda é desconhecido. Por ser um BZD, agonista total, tem-se uma ampla ligação nas subunidades α , sem apresentar, contudo, seletividade para nenhuma especificamente ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ou $\alpha 5$) (DI LAZZARO et al., 2006) mas, ainda assim, apresenta eficácia maior que um agonista parcial (ATOR et al., 2010).

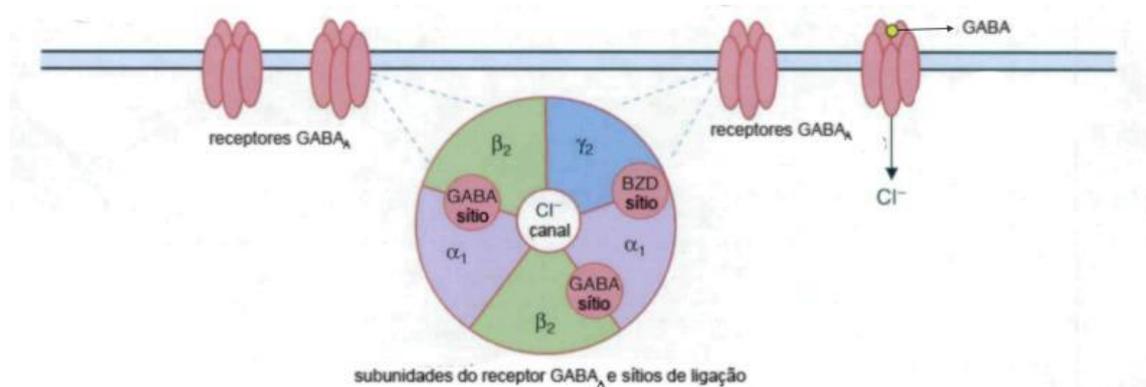


Figura 4 - Receptor GABA_A, em seu arranjo de subunidades mais sensível aos BZD (adaptado de SANKAR, 2012).

Do ponto de vista mais básico, BZD que atuam preferencialmente na subunidade α apresentam, na clínica, acentuado efeito sedativo, enquanto que aqueles que se ligam preferencialmente à subunidade γ são direcionados ao tratamento de insônia. Associando o parâmetro farmacocinético a essa informação, BZD com maior potencial sedativo tendem a apresentar meia-vida de eliminação curta, como o LZP e, aqueles cujo objetivo é privilegiar o efeito hipnótico, têm duração mais longa (CORDEIRO, 2010). Isso explica as principais indicações clínicas do LZP na SAA, tratadas a seguir.

4.4. Indicações Clínicas do lorazepam

Conforme supracitado, o tratamento da SAA tem o seu início com a desintoxicação, sendo os BZD os medicamentos principais nessa fase, inseridos quando há a retirada da substância, algumas horas depois (4-6 horas), podendo ser associados ao dissulfiram. Se não houver a intervenção farmacológica, dependendo de fatores como padrão e tempo de uso, a SAA pode ser desencadeada, sendo um conjunto de sinais e sintomas variando, gradativamente, como: hiperatividade, insônia, náuseas e vômitos, tremores, agitação psicomotora, ansiedade, irritabilidade (SAA leve) convulsões, febre, desorientação, alucinações (SAA moderada), podendo evoluir para o delirium tremens, caso haja a manutenção da abstinência (Figura 5) (APA, 2013; ABP, 2012).

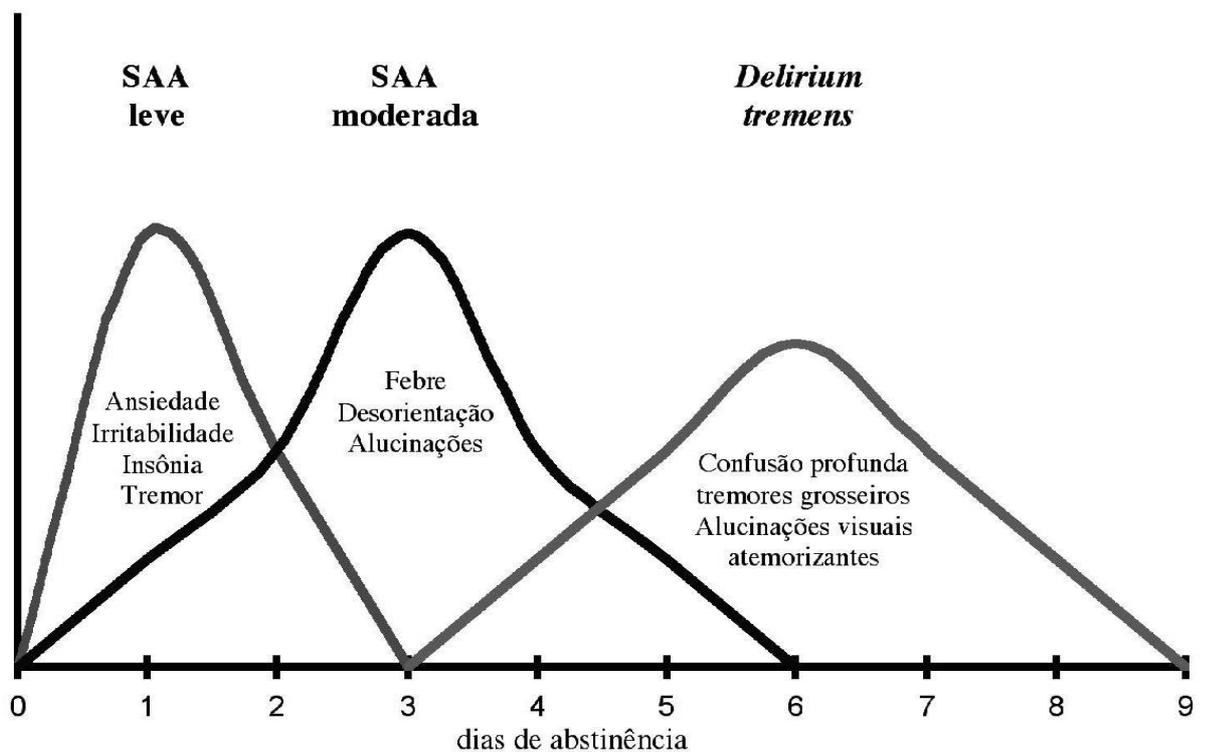


Figura 5 - Sinais e sintomas da SAA, de acordo com o tempo de interrupção do álcool (Adaptado de LARANJEIRA et al., 2000).

Nesse sentido, os BZD têm sido a medicação de escolha para a prevenção e o tratamento da primeira fase da SAA e suas complicações. Os BZD substituem o agonismo GABA, também presente no mecanismo de ação do álcool, sendo mais efetivos que o placebo no alívio de sintomas dentro dos dois primeiros dias da retirada da droga. Além disso, reduzem a incidência de convulsões, previnem o

aparecimento do delirium tremens e, quando comparados com antipsicóticos para o tratamento desse sintoma, o risco de mortalidade é reduzido. Dentro dessa classe, os medicamentos mais utilizados são clordiazepóxido, diazepam, LZP e oxazepam. Os dois primeiros são indicados para pacientes sem problemas hepáticos e, devido ao fato de possuírem longa meia-vida de eliminação, diminuem a probabilidade de dependência química. Quanto ao LZP e oxazepam, não apresentam metabólitos ativos, requerendo uma menor participação do metabolismo hepático (PERRY, 2014). Abaixo seguem alguns dos sintomas da SAA e seu manejo clínico envolvendo o LZP.

4.4.1. Convulsões

A SAA é uma das causas mais comuns de início de convulsões em adultos, ocorrendo de 6 - 48h após cessar o consumo do álcool (MCMICKEN; LISS, 2011). Sua ocorrência se dá pela adaptação dos receptores GABA_A e NMDA, pois os receptores GABA_A sofrem uma infrarregulação, enquanto que os NMDA sofrem uma suprarregulação, caracterizando um quadro de hiperexcitação. Outro efeito dessa regulação dos receptores NMDA é o aumento da homocisteína, induzindo danos neuronais (HUGHES, 2009). A homocisteína é um aminoácido, usado como marcador para doenças cardíacas. Porém, em um estudo feito por Bayerlein et al., (2005), a homocisteína se mostrou como um marcador para pacientes que têm grandes possibilidades de apresentar convulsões na SAA (BAYERLEIN et al., 2005). Nesse sentido, os BZD são eficazes na melhora das convulsões, reduzindo o risco em 84% (LANN; MOLINA, 2009; MARINOTTI et al., 2009). Mesmo quando não há histórico de convulsões na SAA, os BZD também são suficientes para preveni-las. Nesse contexto, o LZP está entre os BZD mais usados (LANN; MOLINA, 2009), pois possui suas vantagens sobre os outros. Uma das vantagens é sua lipossolubilidade menor, sendo sua redistribuição mais lenta mantendo, assim, seus níveis no sangue por longo período. Em comparação com o diazepam, o LZP tem seu efeito anticonvulsivante mais prolongado pois, devido ao fato do primeiro ter alta lipossolubilidade, tende a se depositar no tecido adiposo. Assim, o LZP é a droga de escolha no manejo de emergência (KUMAR; ANDRADE; MUTHY, 2009), sendo suficiente para diminuir o risco de convulsões, tendo eficácia para finalizar convulsões associadas à SAA, mesmo em um histórico de convulsão única (KUMAR; ANDRADE; MURTHY, 2009; RISS et al., 2008).

4.4.2. Delirium Tremens

O delirium tremens pode aparecer com 24-72h após a interrupção do álcool, sendo considerado como um conjunto de sintomas extremos na SAA, e é caracterizado por um quadro global de confusão mental, rebaixamento de consciência, acompanhado por uma atividade psicomotora intensa, febre e alucinações visuais, podendo causar até a morte (LANN; MOLINA, 2009; MCMICKEN; LISS, 2011; MAINEROVA et al., 2015). Além disso, pode ser precedido por complicações no estado convulsivo (MAINEROVA et al., 2015). Cerca de 1/3 dos pacientes com SAA que recebem tratamento inadequado progridem para o delirium tremens, com uma taxa de mortalidade de 5-15% (LANN; MOLINA, 2009). Nesse sentido, os BZD são o grupo de escolha para prevenção e tratamento de sintomas severos do SAA, como o delirium tremens (TAHERI et al., 2014) pois seu uso tem reduzido significativamente a taxa de mortalidade (MYRICK et al., 2009; MCMICKEN; LISS, 2011; PERRY, 2014).

O objetivo maior do tratamento do delirium tremens é o controle da agitação e a diminuição do risco de morte (SCHUCKIT, 2014). O tratamento desse quadro é feito, frequentemente, com o uso de BZD, sendo o oxazepam e o LZP os fármacos de escolha, devido às suas particularidades farmacocinéticas, como já mencionado anteriormente, tais como a não formação de metabólitos ativos e uma favorável metabolização hepática, pelo mecanismo de conjugação (MAINEROVA et al., 2015). Assim como para o tratamento de profilaxia das convulsões, a ação anti-delirium do LZP deve privilegiar, provavelmente, a subunidade α do receptor GABA_A, envolvida com a indução da sedação, conforme supracitado, assim como minimizar a neurotransmissão glutamatérgica (CORDEIRO, 2010).

4.4.3. Ansiedade

Uma das causas de recaídas durante o tratamento da SAA é a ansiedade (LIANG; OLSEN, 2014), um sintoma que aparece de 6-24h após a interrupção da ingestão do álcool (MCMICKEN; LISS, 2011). Um estudo feito com 556 pacientes dependentes de álcool mostrou que existe um alto grau de transtornos de ansiedade e depressão associados com a dependência do álcool (SCHIMIDT et al., 2005). Os BZD são efetivos e amplamente prescritos para os transtornos de ansiedade (HASS et al., 2008; KOHUT; ATOR, 2008), devido às suas propriedades ansiolíticas (RISS et

al., 2008) envolvendo, de acordo com Sankar (2012), a ligação com a subunidade $\alpha 2$ do receptor GABA_A. Dentre os BZD, o LZP é comumente usado para o tratamento da ansiedade (TSANG et al., 2013; VIDAILHET, 2006), tendo, porém, um uso específico para duas populações, em idosos (POMARA, 2015) e em pacientes com hepatopatias ou com funcionamento hepático desconhecido (POMPEIA; DALMEIDA; TUFIK, 2011), como aqueles que se expuseram cronicamente ao álcool (BUCHO, 2012). A especificidade para essas duas populações se deve, como já dito, à particularidade do LZP de não produzir metabólitos ativos e sobrecarregar menos o fígado, devido ao seu metabolismo unicamente de fase II.

Em um estudo feito por Wilcox et al. (2015), com indivíduos alcoolistas, após pelo menos 5 - 7 dias da interrupção do uso do álcool, o uso de LZP em associação com dissulfiram resultou em uma melhora significativa na redução da ansiedade presente na SAA (WILCOX et al., 2015). Como a ansiedade tende a aparecer logo no início da SAA, BZD de ação curta, como o LZP, podem ser eficazes.

4.4.4. Hepatopatias associadas à SAA

As hepatopatias são complicações comuns, que ocorrem devido ao acúmulo de gordura em pacientes que fizeram ou fazem uso crônico do álcool (BUCHO, 2012), sendo a esteatose e a cirrose as mais prevalentes (Figura 6). O álcool é um agente hepatotóxico devido, principalmente, ao seu metabolismo (Figura 7), que ocorre no fígado e envolve a indução de reações de oxidação por vários grupos enzimáticos, pertencentes ao CYP e a outros grupos, causando alterações hepáticas (Quadro 10) (MINCIS; MINCIS, 2010).

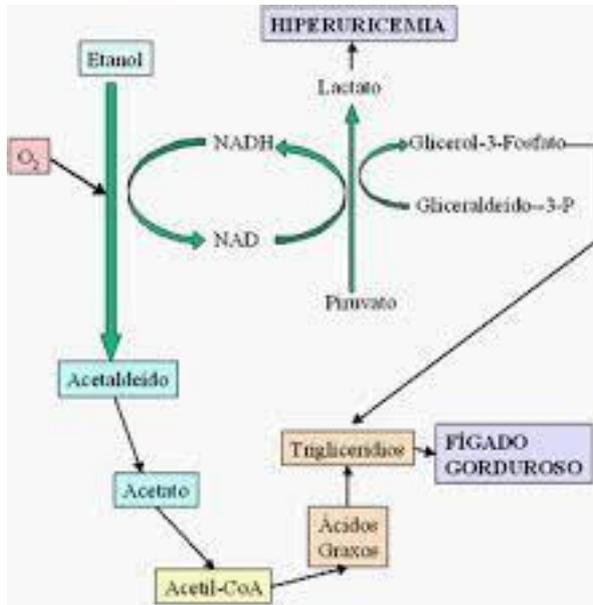


Figura 6 - Acúmulo de gordura com o uso do álcool (Adaptado de SOLER et al., 2008).

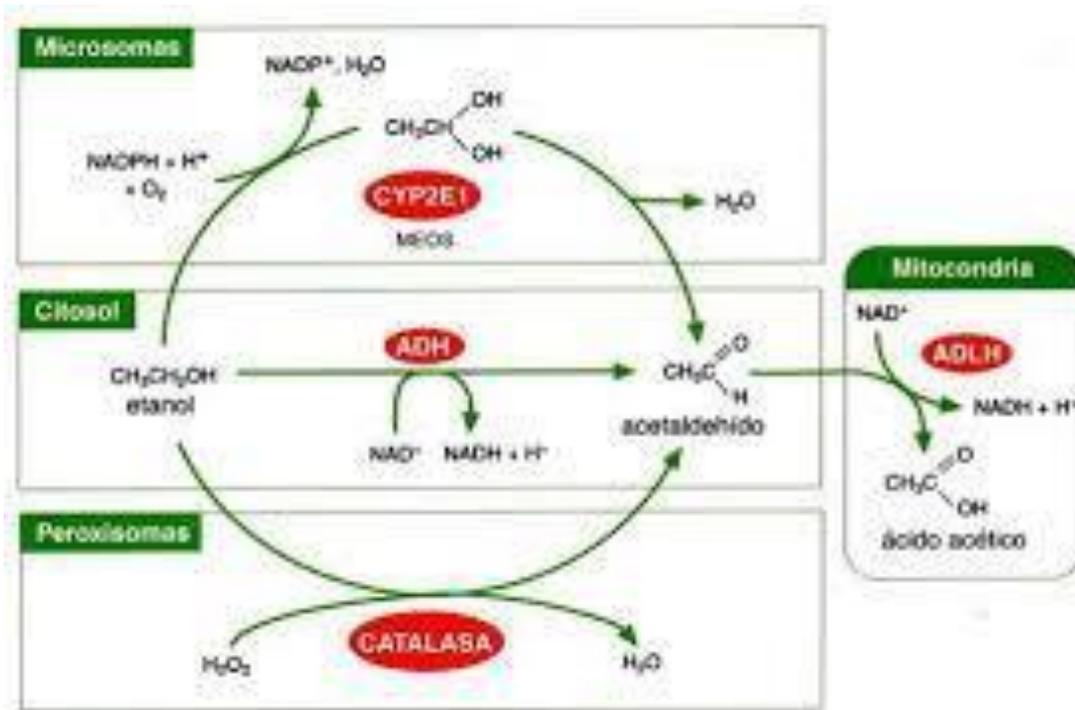


Figura 7 - Metabolismo do álcool (etanol) em diferentes locais do hepatócito (adaptado de KACHANI et al., 2008).

Quadro 10 - Mecanismos de dano hepático em consequência do uso do álcool (adaptado de MINCIS; MINCIS, 2010).

Alterações de membranas
Proliferação microsomal do hepatócito
Estresse oxidativo
Retenção de proteína e água no hepatócito
Aumento de deposição de gorduras
Formação de fibrose
Lesão do fígado

Por isso, antes de se iniciar o tratamento da SAA, o ideal seria a prescrição de exames que avaliassem a função hepática. Em caso de impossibilidade, para evitar um agravamento, a medida aceita seria assumir que todos os pacientes submetidos a um tratamento de desintoxicação possuem uma hepatopatia associada. Os medicamentos que dependem de vias metabólicas hepáticas para metabolismo de fase I e produzem metabólitos ativos podem complicar a SAA e aumentar o risco de encefalopatia induzida por doença hepática, o que complicariam ainda mais o quadro clínico. Sendo assim, o LZP é o medicamento de escolha, pois sua via de metabolização é por conjugação e não produzem metabólitos ativos (RISS et al., 2008; MUCHOHI et al, 2007; POMARA et al, 2015; RIDDLE et al., 2010; SANKAR, 2012) afetando menos o fígado, além de ser menos lipossolúvel que outro BZD, tendo menor deposição hepática (KUMAR; ANDRADE; MURTHY, 2009).

4.5. Efeitos adversos do lorazepam

Efeitos adversos são todos aqueles efeitos indesejáveis, inesperados ou diferentes daquele considerado como principal e desejável. Os BZD possuem efeitos adversos bem estabelecidos, principalmente em seu uso prolongado. São eles dependência e tolerância, que são a causa de maior preocupação relacionada a essa classe de medicamentos (FIRMINO et al., 2011), efeitos paradoxais (pesadelos, alucinações e alterações de comportamento do tipo hiperagitação e agressividade), insônia rebote, risco de queda (principalmente em idosos), risco cardiovascular e respiratório (COELHO et al., 2006).

Porém, em idosos, alguns efeitos são mais pronunciados devido a uma maior ligação tecidual da droga já que, em idosos existe, por consequência da senescência, uma redução de proteínas plasmáticas (VOLPINI; FRANGELLA, 2013). São eles o comprometimento cognitivo (amnésia), lentidão psicomotora, tremores e sedação excessiva (MENDONÇA; CARVALHO, 2005).

Em um relato de caso também envolvendo uma paciente idosa que já fazia uso de diazepam e anti-hipertensivo, houve um envolvimento em um tratamento de câncer. Durante a quimioterapia, queixou-se de insônia, tendo sido prescrito o LZP. Durante a hora seguinte à administração do LZP, ela descreveu o aparecimento de um intenso desejo sexual mas, mesmo assim, repetiu a dose na noite seguinte, aparecendo novamente o sintoma. Porém, com o ciclo completo da quimioterapia e início da radioterapia, o LZP foi suspenso e houve desaparecimento do sintoma. Apesar dos agonistas GABA inibirem a liberação de dopamina e reduzirem a libido, está claro que o LZP levou a uma desinibição (SIMÕES; AMORIM; MACHADO, 2010).

Além de explicar a alteração na libido, a desinibição de neurônios dopaminérgicos tonicamente inibidos também deixa claro o mecanismo indutor de dependência química dos BZD, promovendo a liberação de dopamina devido à inibição de neurônios que inibiam, previamente, neurônios dopaminérgicos, levando à sensação de prazer e bem-estar. Esse efeito dos BZD é compartilhado com opióides, álcool e maconha, tendo, em comum, a potencial indução de dependência (CORDEIRO, 2010).

4.6. Interações medicamentosas com o lorazepam

As interações medicamentosas constituem-se em um evento clínico em que a administração de um medicamento, concomitantemente com outra substância (medicamento, alimento, bebidas), altera a farmacocinética e/ou a farmacodinâmica de um desses alterando, conseqüentemente, seus efeitos. Baseado na farmacocinética e mecanismo de ação dos BZD, são descritas algumas possíveis interações dessas substâncias com o LZP na Quadro 11 (JACOMINI; SILVA, 2011).

Quadro 11 - Interações medicamentosas com o LZP.

Medicamento	Efeito da interação
Aminofilina	Antagonista não-competitivo do LZP
Amitriptilina Nortriptilina	Redução da atenção e do desempenho psicomotor.
Levodopa	LZP reduz a eficácia da levodopa
Clozapina Morfina Fenobarbital Petidina Álcool	Potencialização da inibição do SNC
Fenitoína	Alteração dos níveis plasmáticos da fenitoína
Fentanila	Aumento da depressão respiratória
Flumazenil	Antagonista competitivo BZD
Isoniazida	Potencializa o efeito do LZP
Olanzapina	Administração parenteral de ambos pode causar severa inibição do SNC, hipotensão, bradicardia e depressão respiratória
Omeprazol	Aumenta sedação
Alimento - Bebida com cafeína	Reduz os efeitos ansiolíticos e sedativos do LZP
Tabaco	Reduz o efeito terapêutico do LZP

Vários estudos foram feitos relatando ou avaliando a interação do LZP com alguns medicamentos.

4.6.1. LZP e Valproato

Há a descrição de um relato de caso feito por Hariri, Unubol e Bilici (2012), em que dois pacientes, uma hora após a adição do LZP em um tratamento feito com valproato, apresentaram um quadro de letargia. Sabe-se que o valproato e o LZP

são excretados principalmente por glicuronidação. Sendo assim, a excreção do LZP foi reduzida, podendo ocorrer efeitos graves, como por exemplo, coma (HARIRI; UNUBOL; BILICI, 2012).

4.6.2. LZP e Posaconazol

Em um estudo feito por HEINZ et al. (2012), foi avaliado o impacto da interação entre posaconazol, um antifúngico triazólico, com BZD. Analisaram-se amostras de sangue de pacientes com terapia antifúngica em associação com BZD, e percebeu-se que somente em uso concomitante de LZP e posaconazol houve a redução das concentrações de posaconazol (HEINZ et al., 2012).

4.6.3. LZP e Fitoterápicos

Há um relato de caso de interação entre LZP e plantas medicinais, como *Valeriana officinalis* e *Passiflora incarnata*, com efeitos sedativos, ansiolíticos e hipnóticos. Um paciente com o tratamento já estabelecido com LZP ingeriu o chá contendo as plantas medicinais, aumentando a sonolência, causando tonturas e palpitações. A interação foi confirmada com a interrupção das plantas e, conseqüentemente, o desaparecimento dos sintomas (CARRASCO et al., 2009).

4.6.4. LZP e Buprenorfina/Naloxona

Interação entre buprenorfina/naloxona e LZP foi estudada por Heather (2011), relatando que um paciente que já fazia uso da combinação de buprenorfina e naloxona, para tratamento da dependência de opióides, fez uso de LZP com o objetivo de um efeito ansiolítico. Dentro da primeira hora após a administração do LZP, o paciente teve um aumento do ritmo cardíaco e redução significativa do ritmo respiratório, acompanhado de queda da pressão arterial, sendo necessária a intubação do paciente devido à descompensação respiratória (HEATHER, 2011).

4.7. Comparação entre as bases de dados consultadas

As bases consultadas foram Scielo e PubMed, em um período de 10 anos (2005 - 2015). Os resultados alcançados são descritos na Quadro abaixo, de acordo com as palavras-chave pesquisadas, isoladas ou em associação (uso do conectivo E).

Quadro 12 - Número de artigos coletados nas bases de dados consultadas no período de 2005-2015.

Palavras-chave	SciELO	PubMed
Lorazepam	11	1320
SAA	48	3833
Alcoolismo	226	18479
LZP e SAA	01	69
LZP e vias de administração	-	175
LZP e EV	-	193
LZP e IM	01	63
LZP e SL	-	16
LZP e VO	-	156
BZD e farmacocinética	-	1551
LZP e farmacocinética	-	95
BZD e absorção	-	1520
BZD e distribuição	-	727
BZD e metabolismo	-	5996
BZD e excreção	-	62
LZP e absorção	-	47
LZP e distribuição	-	30
LZP e metabolismo	-	272
LZP e excreção	-	2
BZD e farmacodinâmica	-	182
BZD e GABA	01	2958
BZD e subunidades	-	374
LZP e subunidades	-	13
LZP e GABA	-	168
LZP e farmacodinâmica	-	20
Manejo clínico do alcoolismo LZP	-	13
Manejo clínico do alcoolismo	-	5200
LZP e interações	-	45
Álcool e hepatopatia e LZP	-	3
Álcool e hepatopatia	-	13967
Efeitos adversos do LZP	-	437

De acordo com o exposto, a base de dados Pubmed apresentou resultados para todas as palavras-chave, utilizadas isoladamente ou em associação. Quanto à base SciELO, não houve nenhum resultado para várias palavras-chave, havendo poucos trabalhos com o tema pesquisado em periódicos veiculados em português e espanhol, predominantes nessa base de dados. Isso sugere a necessidade de

investigação acerca do LZP e do uso de BZD em geral visando a realidade brasileira e, além disso, aponta a relevância deste estudo para a melhor compreensão e utilização desses medicamentos no tratamento da SAA no país.

5. CONCLUSÕES

- É possível afirmar que o LZP é uma escolha adequada no tratamento da fase de desintoxicação de abstinência do álcool, devido aos seus aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos específicos.
- Como limitações desse estudo, pode-se apontar a falta de artigos acerca de alguns temas implicados na SAA, como pancreatite e outras complicações, nas bases de dados consultadas. Nesse sentido, outras bases poderiam ter sido incluídas para esta investigação. Outra limitação é referente ao período de tempo escolhido (2005-2015), pois parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos BZD foram bem estabelecidos anteriormente. Com isso, várias referências que poderiam reforçar o uso do LZP na SAA não foram incluídas.
- A partir dos resultados obtidos, é de suma importância um estudo brasileiro destinado a essa população específica (dependentes de álcool), com o intuito de uma reavaliação do tratamento do alcoolismo, objetivando a melhor farmacoterapia possível, levando em consideração todas as limitações de um organismo exposto cronicamente ao álcool.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA (ABP). **Projeto Diretrizes: abuso e dependência do álcool**, São Paulo, 2012.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mentais - DSM-V**. 5ª ed. Washington: Artmed, p. 491-503, 2013.

ANDERSON M.; TAMBE P.; SAMMONS H.; MULLA H.; COLE R.; CHOONARA I. Pharmacokinetics of buccal and intranasal lorazepam in healthy adult volunteers. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Europa, v. 68, p. 155-159, 2012.

ARYA R.; GULATI S.; KABRA M.; SAHU J. K.; KALRA V. Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children: A randomized openlabel study. **Epilepsia**, United States of American, v. 52, p. 788-793, 2011.

ATOR, A. N.; ATACK, J. R.; HARGREAVES, R. J.; BURNS, H. D.; DAWSON, G. R. Reducing abuse liability of GABA_A/benzodiazepine ligands via selective partial agonist efficacy at alfa1 and alfa2/3 subtypes. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Reedwood City, v. 332, n. 1, p. 4-16, 2010.

BAYERLEIN, K.; HILLEMACHER, T.; REULBACH, U.; MUGELE, B.; SPERLING, W.; KORNHUBER, J.; BELICH, S. Alcoholism-associated hyperhomocysteinemia and previous withdrawal seizures. **Journal of Biological Psychiatry**, Jacksonville, v. 57, p. 1590-1593, 2005.

BOOTHBY, L. A.; DOERING, P. L. Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. **Clinical Therapeutics**, Philadelphia, v. 27, n. 6, p. 695-714, 2005.

BUCHO, M. S. C. R. C. Fisiopatologia da doença hepática alcóolica. 56 f. Dissertação (Mestrado em ciências da saúde). **Universidade Fernando Pessoa**. Porto - Portugal, 2012.

BUXTON, I. L. O. Farmacocinética e farmacodinâmica: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos. In: Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L. (eds.) **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**, 11ª. Ed., Porto Alegre (RS): Artmed e McGraw-Hill, p. 1-36, 2010.

CARRASCO, M. C.; VALLEJO, J. R.; PARDO-DE-SANTAYANA, M.; PERAL, D.; MARTIN, M. A.; ALTIMIRAS, J. Interactions of Valeriana officinalis L. and Passiflora incarnata L. in patient treated with lorazepam. **Phytotherapy Research**, London, v. 23, p. 1795-1796, 2009.

CASTRO, L. A.; BALTIERI, D. A. O tratamento farmacológico da dependência do álcool. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Brasil, v. 26, p. 43-46, 2004.

CHAMBERLAIN, J. M.; CAPPARELLI, E. V.; BROWN, K. M.; VANCE, C. W.; LILLIS, K.; MAHAJAN, P.; LICHENSTEIN, R.; STANLEY, R. M.; DAVIS, C. O.; GORDON, S.; BAREN, J. M.; ANKER, J. N. Pharmacokinetics of intravenous lorazepam in pediatric patients with and without status epilepticus. **The Journal of Pediatrics**, New York, v. 160, n. 4, p. 667-672, 2012

CHARNEY D. S.; MIHIC S. J.; HARRIS R. A. Hipnóticos e sedativos. In: Goodman, A. G.; Hardman, J. G.; Limbred, L. E. (eds.) **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**, 11^a. Ed., Porto Alegre (RS): Artmed e McGraw-Hill, p. 359, 2010.

CHENG, Z.; CHEBIB, M.; SCHMID, K. L. ρ_1 GABAC receptors are expressed in fibrous and cartilaginous layers of chick sclera and located on sclera fibroblast and chondrocytes. **Journal of Neurochemistry**, Switzerland, v. 118, p. 281-287, 2011.

COELHO, F. M. S.; ELIAS, R. M.; POYARES, D.; PRADELLA-HALLIMAN, M.; BITTENCOURT, L. R. A.; TUFIK, S. Benzodiazepínicos: uso clínico e perspectivas. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 63, p. 196-200, 2006.

CORDEIRO, D. C. Tratamento farmacológico da síndrome de abstinência e dependência de benzodiazepínicos. In: Diehl, A.; Cordeiro, D. C.; Laranjeira, R. (eds.) **Tratamentos Farmacológicos para Dependência Química: da Evidência Científica à Prática Clínica**, 1^a ed., Porto Alegre (RS): Artmed, p. 238-246, 2010.

CRETOL, S.; PETROVIC, N.; MURRAY, M. Pharmacogenetics of phase I and phase II drug metabolism. **Current Pharmaceutical Design**, United States of America, v. 16, p. 204-219, 2010.

DIEHL, A.; LARANJEIRA, R. Tratamento farmacológico da síndrome de abstinência do álcool. In: Diehl, A.; Cordeiro, D. C.; Laranjeira, R. (eds.) **Tratamentos Farmacológicos para Dependência Química: da Evidência Científica à Prática Clínica**, 1ª ed., Porto Alegre (RS): Artmed, p. 238-246, 2010.

DI LAZZARO, V.; PILATO, F.; DILEONEL, M.; RANIERI, F.; RICCI, V.; PROFICE, P.; BRIA, P.; TONALI P. A.; ZIEMANN, U. GABA_A receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. **Journal of Physiology**, Paris, v. 575, n. 3, p. 721-726, 2006.

ELLIOT, M. A.; GLERSCH, A.; SELFERT, D. Some facilitatory effects of lorazepam on dynamic visual binding. **Psychopharmacology**, Germany, v. 184, p. 229-238, 2006

FIRMINO, K. F.; ABREU, M. H. N. G.; PERINI, E.; MAGALHÃES, S. M. S. Fatores associados ao uso de benzodiazepínicos no serviço municipal de saúde da cidade de Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Brasil, v. 27, p. 1223-1232, 2011.

FORMAN, S. A.; CHOU, J.; GARY, R. S.; LO, E. H. Farmacologia da neurotransmissão GABAérgica e glutamatérgica. In: Goland, D. E.; Tashjian, A. H.; Armstrong, E. J.; Armstrong, A. W. **Princípios de Farmacologia: a Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 2ª ed., Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, p. 146-165, 2009.

FRANCK, J.; JAYARAM-LINDSTROM, N. Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. **Current Opinion in Neurobiology**, Amsterdam, v. 23, p. 692-699, 2013.

FULLWOOD, J. E.; MOSTAGHIMI, Z.; GRANGER, C. B.; WASHAM, J. B.; BRIDE, W.; ZHAO, Y.; GRANGER, B. B. Alcohol withdrawal preventions: a randomized evaluation of lorazepam and ethanol - A pilot study. **American Journal of Critical Care**, Stanford, v. 22, n. 5, p. 398-407, 2013.

GAWRYSZEWSKI, V. P.; MONTEIRO, M. G. Mortality from diseases, conditions and injuries where alcohol is a necessary cause in the Americas, 2007-2009. **Addiction**, London, v. 109, p. 570-577, 2014.

GONZALEZ, F. J.; COUGHTRIE, M.; TURKEY, R.H. Metabolismo dos fármacos. In: Goodman, A. G.; Hardman, J. G.; Limbred, L. E. (eds.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**, 12^a ed., Porto Alegre (RS): Mc Graw-Hill, p. 124-138, 2012.

GOUZER, G.; SPECHT, C. G.; ALLAIN, L.; SHINOE, T.; TRILLER, A. Benzodiazepine-dependent stabilization of GABA_A receptors at synapses. **Molecular and Cellular Neuroscience**, Amsterdam, v. 63, p. 101-113, 2014.

HARIRI, A.; UNUBOL, H.; BILICI, M. Stupor due possible interaction between lorazepam and valproic acid: report of two cases. **Turk Psikiyatri Dergisi**, Ankara, v. 23, n. 4, p. 281-283, 2012.

HASS, S. L.; VISSER, S. J.; POST, J. P.; SCHOEMAKER, R. C.; DYCK, K.; MURPHY, M. G.; SMET, M.; VESSEY, L. K.; RAMAKRISHNAN, R.; XUE, L.; COHEN, A. F.; GERVEN, J. M. A. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of MK-0343, a GABA_A $\alpha_{2,3}$ subtype selective agonist, compared to lorazepam and placebo in healthy male volunteers. **Journal of Psychopharmacology**, Cambridge, 22, p. 24-32, 2008.

HEATHER, A. M. The possible consequences of combining lorazepam and buprenorphine/naloxone: A case review. **Journal of Emergency Nursing**, Amsterdam, v. 37, p. 200-202, 2011.

HEINZ, W. J.; GRAU, A.; HELLE-BEYERSDORFT, A.; ZIRKEL, J.; SCHIRMER, D.; LENKER, U.; EINSELE, H.; KLINKER, H. Impact of benzodiazepines on posaconazole serum concentrations. A population-based pharmacokinetic study on drug interaction. **Current Medical Research and Opinion**, London, v. 28, n. 4, p. 551-557, 2012.

HENDEY, G. W.; DERY, R. A.; BARNES R. L.; SNOWED, B.; MENTLER, P. A prospective, randomized, trial of phenobarbital versus benzodiazepines for acute alcohol withdrawal. **The American Journal of Emergency Medicine**, Amsterdam, v. 29, p. 382-385, 2011.

HOLFORD, N. H. G.; Farmacocinética e farmacodinâmica: dose racional e evolução da ação do fármaco. In: Katzung, B. G. (eds.). **Farmacologia Básica e Clínica**, 10^a Ed., Porto Alegre (RS): Artmed e McGraw-Hill, p. 31-44, 2010.

- HUGHES, J. R.; Alcohol withdrawal seizures. **Epilepsy and Behavior**, Amsterdam, v. 15, p. 92-97, 2009.
- JACOB, T. C.; MOSS, S. J.; JURD, R. GABA_A receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. **Nature Reviews**, London, v. 9, p. 331-343, 2008.
- JACOMINI, L. C. L.; SILVA, T. M. **Interação Medicamentosa**. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, p. 483-484, 2011.
- KACHANI, A. T.; BRASILIANO, S.; HOCHGRAF, P. B. O impacto do consumo alcoólico no ganho de peso. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 35, supl. 1, p. 21-24, 2008.
- KOHUT, S.T.; ATOR, N.A. Novel discriminative stimulus effects of TPA023B, subtype-selective γ -aminobutyric-acid/benzodiazepine modulator: comparisons with zolpidem, lorazepam, and TPA023. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, Amsterdam, v. 90, p. 65-73, 2008
- KORPI, E. R.; DEBUS, F.; LINDEN, A.; MALÉCOT, C.; LEPPA, E.; VEKOVISCHEVA, O.; RABE, H.; BOHME, I.; ALLER, M. I.; WISDEN, W.; LUDDENS, H. Does ethanol act preferentially via selected brain GABA_A receptor subtypes? The current evidence is ambiguous. **Alcohol**, Amsterdam, v. 41, p. 163-176, 2007.
- KUMAR, C. N.; ANDRADE, C.; MURTHY, P. A randomized, double-blind comparison of lorazepam and chlordiazepoxide in patients with uncomplicated alcohol withdrawal. **Journal of Studies on Alcohol and Drugs**, New Jersey, v. 70, p. 467-474, 2009.
- LANN, M. A.; MOLINA, K. A fatal case of benzodiazepine withdrawal. **The American Journal of Forensic Medicine and Pathology**, Philadelphia, v. 30, p. 177-179, 2009.
- LARANJEIRA, R.; NICASTRI, S.; JERÔNIMO, C.; MARQUES, A. C. Consenso sobre a síndrome de abstinência do álcool (SAA) e o seu tratamento. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 62-71, 2000.
- LIANG, J.; OLSEN, R. W. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA_A receptors. **Acta Pharmacologica Sinica, Shanghai**, v. 35, p. 981-993, 2014.

MAINEROVA, B.; PRASKO, J.; LATALOVA, K.; AXMANN, K.; CEMA, M.; HORACEK, R.; BRADACOVA, R. Alcohol withdrawal delirium - diagnosis, course and treatment. **Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc**, Czechoslovakia Republic, v. 159, p. 44-52, 2015.

MARINOTTI, G.; NICOLA, M.; FRUSTACI, A.; ROMANELLI, R.; TEDESCHI, D.; GUGLIELMO, R.; GUERREIRO, L.; BRUSCHI, A.; FILIPPIS, R.; POZZI, G.; DI GINNANTONIO, M.; BRIA, P.; JANIRI, L. Pregabalin, triapríde and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-center, randomized, single-blind comparison trial. **Addiction**, London, v. 105, p. 288-299, 2010.

MASCIA, M.P.; LEDDA, G.; MARONGIU, A.; LORIGA, G.; MACIOCCO, E.; BIGGIO, G.; RUIU, S. Differential modulation of GABA_A receptor function by ary pyrazoles. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 733, p. 1-6, 2014

MASTER, S.B. Os álcoois. In: Katzung, B. G. (ed.) **Farmacologia Básica e Clínica**, 10^a Ed., Porto Alegre (RS): Artmed e McGraw-Hill, p. 328-329, 2010.

MCMICKEN D.; LISS J. L. Alcohol-related seizures. **Emergency Medicine Clinic of North America**, Amsterdam, v. 29, p. 117-124, 2011.

MENDONÇA, R. T.; CARVALHO, A. C. D. O consumo de benzodiazepínicos por mulheres idosas. SMAD. **Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**, São Paulo, v.1, n.2, p. 1-13, 2005.

MIHIC, S. J.; HARRIS R. A.; Hipnóticos e sedativos. In: Goodman A. G.; Hardman J. C.; Limbred L. E.; (eds.) **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da terapêutica**, 12^a Ed., Mc Graw Hill, p. 457-481, 2012.

MILLER, P. M.; BOOK, S. W.; STEWART, S. H. Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. **International Journal of Psychiatry in Medicine**, New York, v. 42, n. 3, p. 227-266, 2011.

MINCIS M.; MINCIS, R. Doença hepática alcoólica. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 67, p. 21-31, 2010.

MUCHOHI, S. N.; OBIERO, K.; NEWTON, C. R. J. C.; OGUTU, B. R.; EDWARDS, G.; KOKWARO, G.O. Pharmacokinetics and clinical efficacy of lorazepam in children with severe malaria and convulsions. **British Journal of Clinical Pharmacology**, United Kingdom, v. 65, n. 1, p. 12-21, 2007.

MYRICK, H.; MALCOLM, R.; RANDALL, P. K.; BOYLE, E.; ANTON, R. F.; BECKER, H. C.; RANDALL, C.L. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, Hoboken, v. 33, n. 9, p. 1582-1588, 2009.

OGA, S.; FARSKY, S. H. P.; MARCOURAKIS, T. Toxicocinética. In: Oga, S.; Camargo, M. M. A.; Batistuzzo, J. A. O. (eds.) **Fundamentos de Toxicologia**, 3^a ed., São Paulo (SP): Atheneu, p. 9-26, 2008.

OLIVEIRA, I. Polêmicos psicotrópicos. **Correio Braziliense**, Brasília, 24 mai. 2015. Saúde, Caderno 1, p. 19.

PAPINI, O.; CUNHA, S. P.; MATHES, A. C. S.; BERTUCCI, C.; MOISES, E. C. D.; DUARTE, L. B.; CAVALLI, R. C.; LANCHOTE, V. L. Kinetic disposition of lorazepam with focus on the glucuronidation capacity, transplacental transfer in parturients and racemization in biological samples. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Amsterdam, v. 40, p. 397-403, 2006.

PEREIRA, D. G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 171-177, 2007.

PERRY, E. C. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. **CNS Drug**, Germany, v. 28, p. 401-410, 2014.

POMARA, N.; LEE, S.H.; BRUNO, D.; SILBER, T.; GREENBLATT, D. J.; PETKOVA, E.; SIDTIS, J. J. Adverse performance effects of acute lorazepam administration in elderly long-term users: pharmacokinetic and clinical predictors. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, Amsterdam, v. 56, p. 129-135, 2015.

POMPEIA, S.; D'ALMEIDA, V.; TUFIK, S. Could lorazepam be more effective in alcohol withdrawal than other benzodiazepine? **CNS Spectrums**, Cambridge, v. 16, p. 23-26, 2011

RIDDLE, E.; BUSH, J.; TITTLE, M.; DILKHUSH, D. Alcohol withdrawal: development of a standing order set. **Critical Care Nurse**, Aliso Viejo, v. 30, n. 3, p. 38-48, 2010.

RISS, J.; CLOYD, J.; GATES, J.; COLLINS, S.; Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. **Acta Neurologica Scandinavica**, United Kingdom, v. 118, p. 69-86, 2008.

SANKAR, R. GABA_A receptor physiology and its relationship to the mechanism of action of the 1,5-benzodiazepine clobazam. **CNS Drug**, Germany, v. 26, p. 229-244, 2012.

SCHMIDT, L. G.; BOENING, B. J.; BUEHRINGER, B. G.; KORNHUBER, J.; WEIJERS, H. G.; WIESBECK, G. A.; WOLFGRAMM, J.; REINECKE-HAVEMANN, U. Advances in alcoholism research in Germany. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, United States of America, v. 29, n. 7, p. 1282-1287, 2005.

SCHUCKIT, M. A. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 371, p. 2109-2113, 2014.

SIMÕES, S.; AMORIM, J.; MACHADO. Na intense lorazepam-induced sexual arousal. **Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry**, Amsterdam, v. 34, p. 236-237, 2010.

SIMON, J. M.; HURNI, E.; SCHONBERGER, M.; STEIN, M.; PANGERL, M.; TRAUNER, D.; SINGEL, E. Relative positioning of classical benzodiazepines to the $\gamma 2$ - subunit of GABA_A receptors. **ACS Chemical Biology**, Washington, v. 9, p. 1846-1853, 2014.

SOLER, G. L. N.; SILVA, A. W. S. M.; SILVA, V. C. G.; TEIXEIRA, R. J. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. **Revista SOCERJ**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 94-100, 2008.

STAHL, M.S. Ansiolíticos e hipnóticos sedativos. In: Stahl, M. S. **Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas**. 2ª ed. São Paulo (SP): MEDSI Editora Médica e Científica Ltda, p.289-325, 2010.

SWART, E. L.; ZUIDEVELD K. P.; JONGH, J.; DANHOF, M.; THIJIS L. G; SCHIJNDE R. M. J. S. Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, United Kingdom, v. 57, p. 135-145, 2004.

TAHERI, A.; DABRI, K.; CHAN, P.; SHAW, M. AULAKH, A.; TASHAKKOR, A. An evaluation of a symptom-triggered protocol approach to the management of alcohol withdrawal syndrome in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, v. 62, p.1551-1555, 2014.

TRACY, S.T. Metabolismo e excreção dos medicamentos. **Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas**, v. 6. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, p. 31-43, 2011.

TSANG, D. S.; VONCKEN, F. E. M.; TSE, R. V.; SYKES, J.; WONG, R. K. S.; DINNIWELL, R. E.; KIM, J.; RINGASH, J.; BRIERLEY, J. D.; CUMMINGS, B. J.; BRADE, A.; DAWSON, L. A. A randomized controlled trial of lorazepam to reduce liver motion in patients receiving upper abdominal radiation therapy. **International Journal of Radiation Oncology *Biology * Physics**, Amsterdam, v. 86, n. 5, p. 881-887, 2013.

VIDAILHET, A. G. P. Dissociation between perceptual processing and priming in long-term lorazepam users. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, United Kingdom, v. 9, p. 695-704, 2006.

VOLPINI, M. M.; FRANGELLA, V. S. Avaliação nutricional de idosos institucionalizados. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 11, n. 1, 2013.

WILCOX, C. E.; MAYER, A. R.; BOGENSCHUTZ, M. P.; LING, J.; DEKONENKO, C.; CUMBO, H. Cognitive control network function in alcohol use disorder before and during treatment with lorazepam. **Substance Use e Misuse**, London, v. 50, p. 40-52, 2015.

WONG, A.; BENEDICT, N. J.; KANE-GILL, S. L.; Multicenter evaluation of pharmacologic management and outcomes associated with severe resistant alcohol withdrawal. **Journal of Critical Care**, Amsterdam, v.30, p. 405-409, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Status Report on Alcohol and Health**, 2014.

