

## A ASCENSÃO E A APLICAÇÃO DO NOVO BENZODIAZEPÍNICO: UMA REVISÃO SOBRE O CLOBAZAM

Greice Carolina Santos da Silva<sup>1</sup>

Andressa Moreira Lima<sup>2</sup>

Hannah Macêdo Nikiel<sup>3</sup>

Juliana Bezerra Dória Lima<sup>4</sup>

Lucas Mota Silva<sup>5</sup>

Thassila Nogueira Pitanga<sup>6,7</sup>

### RESUMO

**Introdução.** O conhecimento substancial acerca dos Benzodiazepínicos (BZDs) declara a eminente aplicabilidade e uso desses fármacos como hipnóticos e sedativos. Dentre esses, o Clobazam confere a melhor competência ansiolítica e anticonvulsivante, dada a atuação direta sob os receptores GABA-A do Sistema Nervoso Central (SNC) e original conformação química (1,5-benzodiazepina). Visto o diferencial do Clobazam, o seu marco foi concretizado na indústria farmacêutica. **Objetivo.** Realizar uma pesquisa bibliográfica sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e potencial terapêutico do Clobazam, mediante uma análise comparativa entre este e alguns fármacos tradicionais dessa classe, no tratamento de síndromes associadas a epilepsia. **Metodologia.** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura disponibilizada na plataforma *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) ou PubMed, a partir da pesquisa de artigos originais envolvendo benzodiazepínicos novos e tradicionais, da classe hipnóticos e sedativos. **Considerações finais.** É possível considerar o clobazam como a melhor escolha para tratamento atualmente, visto o decaimento nos efeitos colaterais com base nos outros fármacos da classe.

**Palavras-chave:** Benzodiazepínicos. Clobazam. Síndrome de Lennox-Gastaut. Hipnóticos. Sedativos.

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), greice.silva@ucsal.edu.br.

<sup>2</sup> Graduanda em Biomedicina, UCSAL, andressam.lima@ucsal.edu.br

<sup>3</sup> Graduanda em Biomedicina, UCSAL, hannah.nikiel@ucsal.edu.br

<sup>4</sup> Graduanda em Biomedicina, UCSAL, juliana.lima@ucsal.edu.br

<sup>5</sup> Graduando em Biomedicina, UCSAL, lucasm.silva@ucsal.edu.br

<sup>6</sup> Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e PhD em Patologia Humana, thassila.pitanga@pro.ucsal.br.

<sup>7</sup> *Correspondência para:* Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 – Pituauçu, Salvador – Ba, 41740-090, tel. 71-3206-7875.

## 1. INTRODUÇÃO

No período dos anos 50, inovações químicas puderam ser aprimoradas a fim de restabelecer uma terapêutica mais eficaz no tratamento de doenças convulsivas. Embora os efeitos tranquilizantes da época atingissem os objetivos da terapia, a farmacoterapia acompanhava, também, uma série de efeitos adversos que poderiam ser minimizados. Nesse sentido, a base do projeto, que deu origem aos benzodiazepínicos (BZDs), foi a síntese química de um novo fármaco, ou a modificação de um já existente, de acordo com o idealizador, o químico, Leon H. Sternbach (STERNBACH, 1979), a fim de alcançar melhores efeitos, com redução das respostas adversas.

A inserção dessa classe de fármacos no mercado foi marcada com o lançamento do primeiro fármaco do grupo, o clordiazepóxido, em 1960, com ação no tratamento da síndrome de abstinência alcoólica, ansiedade e ansiedade pós-operatória. Este permitiu a continuidade dos BZDs, visto que a enorme referência promoveu a ocupação de uma droga 3 a 10 vezes mais potente, o Diazepam, lançado em 1963. Além dos usos clínicos semelhantes ao clordiazepóxido, o Diazepam foi utilizado na sedação, pré-medicação antes da cirurgia, procedimentos endoscópicos e cardioversão, e o status epiléptico. Após a sua consolidação, uma série de mais de 12 fármacos foram disponibilizados logo em seguida, num período de 5 décadas, considerando-se os fármacos mais prescritos no mundo entre as décadas de 60 e 70 (WICK, 2013).

Em 1973, o Clobazam teve sua comprovação descrita, sugerindo que esse fármaco poderia ser utilizado no tratamento da ansiedade, e via alternativa para redução dos efeitos sedativos dos BZDs. Sendo assim, foi aprovado na Europa e no Canadá em 1988 (MONTENEGRO *et al.*, 2008). A comprovação foi mediada pelos testes científicos realizados em humanos, destacando este novo fármaco no mercado mundial, principalmente no tratamento farmacológico adjunto à síndrome de *Lennox-Gastaut* (TOLBERT *et al.*, 2004). Vale ressaltar, ainda, a efetividade do fármaco em tratar pacientes infantis com quadros longos de epilepsia, por mais de dois anos (MILLS *et al.*, 2011).

Este artigo trata-se de uma revisão narrativa da literatura a partir da bibliografia disponibilizada na plataforma *Medical Literature Analysis and Retrieval*

*System Online* (Medline) ou PubMed. O levantamento se deu a partir da revisão dos artigos originais que apresentavam a abordagem dos novos fármacos da classe hipnóticos e sedativos, visando os benzodiazepínicos. Para esta finalidade, foram apurados artigos do ano 2001 a 2015 com a temática “fármacos benzodiazepínicos”, de acordo as palavras chaves: *benzodiazepines, hypnotics and sedative, history of benzodiazepines*. Em contrapartida, para o Clobazam, foram atribuídos artigos do ano 1996 a 2018, com as palavras chaves: *clobazam, treatment of epilepsy*. Por fim, para a Síndrome de *Lennox-Gastaut*, utilizaram-se artigos de 1998, 2017 e 2018, com as palavras chaves: *lennox-gastaut syndrome, epilepsy disease*. Dentre os pesquisados, foram excluídos os artigos de revisão de literatura.

Portanto, esse estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e potencial terapêutico do Clobazam, mediante uma análise comparativa entre este e os fármacos mais usados dessa classe.

## **2. DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS**

### **2.1 Os Benzodiazepínicos**

Os benzodiazepínicos (BZDs), uma classe de fármacos psicotrópicos de caráter hipnóticos/sedativos, ansiolíticos e anticonvulsivantes, assumiram maior notoriedade no mercado a partir 1960, com a distribuição dos 14 fármacos capazes de promover efeito satisfatório e resultados positivos em grande parcela dos pacientes, devido sua alta eficácia terapêutica (CASCADE; KALALI, 2008). Estes fármacos viabilizam a redução da excitabilidade dos neurônios, amplificando o efeito inibitório e calmante no cérebro. Por conta disso, desde os primórdios da sua ascensão no mercado, foram prescritos para alívio da ansiedade, da tensão e da insônia. Ademais, os BZDs são também utilizados como antiepilépticos e, comparado a outras drogas de efeito sobre o SNC, são os fármacos de escolha para essas condições, pois são considerados uma classe de psicotrópicos mais seguros (PIETERS; SNELDERS, 2009).

É coerente a existência de características primordiais na farmacocinética que podem facilitar a biodisponibilidade dos BZDs, como a sua configuração e peso

molecular, ionização e o caráter lipídico relativo - aspecto facilitador que garante rápida travessia da barreira hematoencefálica (BHE) e chegada ao sítio de ação cerebral. Outrossim, esse fator permite o aumento da meia-vida devido ao acúmulo no tecido adiposo (KAYE *et al.*, 2012).

Os BZDs podem ser administrados pelas vias oral, intramuscular, intravenosa, sublingual e intranasal (KAYE *et al.*, 2012), sendo que cada fármaco possui velocidade de absorção desigual de acordo a via utilizada. O Lorazepam, por exemplo, é bem absorvido na via sublingual, enquanto o Clobazam, no trato gastrointestinal (TGI) (FOX *et al.*, 2011). Os BZDs, quando administrado em via oral, tem elevado grau de biodisponibilidade, compreendido entre 80-100%, devido a presença da enzima 345 do citocromo P450 no intestino delgado. Logo, passam pelo metabolismo de primeira passagem hepática, sofrendo reações de oxidação pelas enzimas CYP 3A4, 3A5, 2B6, 2C9, 2C19E 1A2 (KAUR, 2008).

Os BZDs dispõem de uma estrutura semelhante ao GABA, o neurotransmissor de síntese endógena mais abundante do sistema nervoso central. Desta forma, a relação dos BZDs no SNC humano é baseada na combinação entre atuação do fármaco como ligante no receptor neuronal GABA-A, atuando de maneira alostérica positiva. Os efeitos eletrofisiológicos do receptor são induzidos após o pareamento, que irá gerar uma hiperpolarização devido a alteração conformacional no canal de cloreto, provocando o seu influxo, e acúmulo de carga negativa no ambiente intracelular. Assim, é configurado um potencial de membrana que permite o mecanismo inibitório do neurotransmissor GABA via receptor GABA-A (FOX *et al.*, 2011).

Na estrutura do GABA-A são encontradas subunidades estratégicas, verdadeiros sítios de ação para ocorrência desse pareamento: as subunidades alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) e gama ( $\gamma$ ). O local de ligação dos BZDs é específico para o alfa e o gama, que também sofrem uma alteração conformacional para permitir o estímulo, garantindo seu efeito modulador. O alfa é distribuído em aproximadamente 6 isoformas, onde 1, 2, 3 e 5 detêm maior afinidade com os BZDs, em virtude dos resíduos de histidina H101, H101, H126 e H105 (respectivamente). Já às isoformas 4 e 6, são opostas, não possuem nenhuma afinidade, explicado justa a presença de

arginina em sua composição. Em contrapartida, a subunidade beta não revela relação de interação (KELLY *et al.*, 2002).

OS BZDs possuem receptores particulares que contém subunidades alfa e beta. O BZD1 é majoritariamente encontrado no córtex, cerebelo, hipocampo, sistema límbico e tálamo (SIEGHART, 1994; RUDOLPH *et al.*, 2000). Regiões que controlam, respectivamente, atividades como controle de concentração e atenção; coordenação do movimento motor; equilíbrio; tônus muscular; aquisição da memória. Em razão da extensa área de atuação, fortemente ligada aos efeitos sedativos, e a sua grande lipossolubilidade, os BZDs podem ser perigosos (FOX *et al.*, 2001). A amnésia é uma consequente patologia que pode ser observada quando se entende que há inibição de atividades relacionadas a memória, sendo comprovado através da noção de que em 60% dos receptores, há presença da subunidade alfa (MATILLA-EVENDEN *et al.*, 2001).

Já os BZDs contêm mais isoformas alfa do tipo dois, encontradas no sistema límbico, corno dorsal da medula espinhal e até nos neurônios motores. Localidades que são relacionadas à efeitos ansiolíticos e relaxamento muscular. Porém, nem todos os BZDs interagem com o mesmo tipo de receptor BZ ou com afinidade igual a um receptor específico. Estas diferenças nas isoformas das subunidades, na afinidade do tipo de receptor BZ e na localização no sistema nervoso central são responsáveis pelos diferentes efeitos dos vários BZDs (CRESTANI *et al.*, 2001).

Os BZDs demonstram também atividades como agentes antiarrítmicos, antagonistas dos receptores de colecistocinina, agonistas parciais do receptor  $\alpha$ 1-adrenérgico e antagonistas dos receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos, compostos com atividade de receptores opióides e muscarínicos, inibidores da absorção do colesterol, agentes antibacterianos e antifúngicos, antimaláricos, anticancerígenos, anti-inflamatórios, entre outros (SOBANSKA, 2014).

## **2.2 Efeitos colaterais dos benzodiazepínicos**

Está bem documentado que existem problemas relacionados ao uso contínuo de BZDs relacionados a efeitos colaterais graves, e quadros de dependência, desvio, abuso, dificuldades de condução e mobilidade, e mortalidade relacionadas com a superdosagem e a abstinência (BRETT; MURNION, 2015). O uso prolongado

dessa classe de fármacos (média de 10 anos) é associado com comprometimento cognitivo significativo, visto uma piora em usuários idosos, o que permitiu o desenvolvimento de estudos epidemiológicos nesta área. Contudo, a cessação cautelosa da terapia e com acompanhamento profissional promove uma melhora desta disfunção cognitiva (AHFS, 2009).

Sugere-se que a tolerância à BZDs ocorre em diferentes graus após um tratamento crônico, devido ao caráter adaptativo do mecanismo sob o organismo. A tolerância sedativa e hipnótica se desenvolve gradativamente com o passar dos dias, seguida pela tolerância ao anticonvulsivante em meses, e ainda há pouca evidência para apoiar a tolerância ansiolítica (VINKERS; OLIVIER, 2012).

Efeitos adversos como sedação, tontura, fadiga, dificuldade de concentração, amnésia, mudanças de comportamento ou humor e ataxia são característicos de pacientes usuários do fármaco (AHFS, 2009). Estudos comprovam que a descontinuidade repentina de benzodiazepínicos pode levar a convulsões e episódios de ansiedade e insônia. Por outro lado, diminuir gradualmente as doses podem aliviar os sintomas de abstinência, como relatado em alguns pacientes (AHFS, 2009). Devido essas condições agravantes, benzodiazepínicos devem ser prescritos com cautela para pacientes propensos a drogas ou a álcool e para pacientes com pensamentos ou tendências suicidas (CHOURINARD, 2004).

### **2.3 Clobazam**

Clobazam é um benzodiazepínico que possui características ansiolíticas e sedativas, sendo disponível para o tratamento da Síndrome de *Lennox-Gastaut*, para transtornos de ansiedade e como terapia adjuvante para a epilepsia (ANVISA, 2015; TOLBERT; LARSEN, 2018). Detém a nomenclatura química 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5 benzodiazepina e é um único da sua classe (1,5 benzodiazepina) a ser utilizado na clínica atualmente (KUCH, 1979), pois se distingue dos demais BZDs de característica clássica 1,4-benzodiazepina, como os ansiolíticos Diazepam e Lorazepam (MOHLER *et al.*, 2002; RISS *et al.*, 2008).

Ele é comercializado como substância ativa dos fármacos Frisium® e Urbanil®, e é apresentado na forma de comprimidos de 10mg ou 20mg, sendo administrado por via oral (BRASIL, 2015). Sua farmacocinética lhe permite uma alta

absorção, apresentando grande biodisponibilidade, alcançando seu pico de concentração em 1-4 horas após a administração da dose (RUPP *et al.*, 1979). O Clobazam se insere entre os BZDs de longa ação metabólica, dado que sua eliminação de meia-vida é medida em >24h e tem em média uma meia-vida de 18 horas, enquanto o seu metabólito tem cerca de 50 horas (GIRAUD *et al.*, 2004). O processo de catalização do fármaco é caracterizado a partir de hidroxilação, desmetilação e redução (VOLZ *et al.*, 1979).

Possui metabolismo de primeira passagem hepática através da via do citocromo (CYP) P450 (GIRAUD *et al.*, 2004) e seus alvos são os receptores GABA-A do SNC. O CYP3A4 em conjunto com o CYP2C19 agem na desmetilação hepática do Clobazam originando o metabólito N-desmetilclobazam (N-CLB), sendo essa reação mediada com mais intensidade por CYP3A4 que por CYP2C19. A biotransformação posterior ocorre de forma que o N-CLB desencadeie em sua substância ativa, por meio de CYP2C19, resultando a 4-hidroxi-desmetil-clobazam. (GIRAUD *et al.*, 2004). No geral, sua metabolização inclui as isoenzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 e CYP2C19 (MOHLER *et al.*, 2002; WALZER *et al.*, 2012). Logo, o N-CLB é o metabólito ativo de maior abundância na circulação sanguínea e sua excreção foi observada em 82% na urina e 11% nas fezes (FDA, 2011). O maior contribuidor para a maior metabolização do Clobazam é o CYP2C19, seja dito que em indivíduos de pobre presença desta enzima a concentração plasmática de N-desmetilclobazam era cerca de 5 vezes maior e a concentração na urina cerca de 2-3 vezes maior – quando comparados aos pacientes sem distúrbios enzimáticos (FDA, 2011).

A farmacodinâmica desse fármaco possui foco no SNC e envolvimento com o neurotransmissor GABA (ácido gama aminobutírico) que é conhecido por ser um dos mais importantes neurotransmissores inibitórios presentes no sistema nervoso e tem atividade em inúmeros processos fisiológicos do organismo.

O neurotransmissor GABA tem como mecanismo a ligação com o receptor GABA, que pode ser do tipo GABA-A (receptor ionotrópico), GABA-B (receptor metabotrópico) e GABA-C (receptor inotrópico) (WATANABE *et al.*, 2002). A ligação do GABA com o seu receptor GABA-A provoca a abertura de canais iônicos ao desencadear o influxo do íon Cl<sup>-</sup> (cloreto), e levar a hiperpolarização da membrana

celular, resultando em um efeito inibitório à transmissão de impulso entre os neurônios cerebrais, diminuindo o potencial de ação destas células (LI; XU, 2008). Naturalmente, os receptores GABA-A são estimulados pelo desequilíbrio na maior concentração do neurotransmissor em sua fenda sináptica. Isso provoca o constante crescimento de afinidade entre ambos, aumentando a possibilidade de interação, para a entrega do estímulo (RISS *et al.*, 2008).

Os primeiros estudos experimentais demonstraram a interação dos BZDs como agonistas do receptor GABA-A (RUDOLPH *et al.*, 1999; HÁJOS *et al.*, 2000). O Clobazam, quando interage na interface da subunidade  $\alpha$  e  $\gamma 2$  do receptor GABA-A, como um modulador alostérico (LEON *et al.*, 2013), ocasiona aumento na afinidade do mesmo com o neurotransmissor GABA. É comprovado que essa característica possui efeitos que regulam os sintomas da ansiedade, a tensão muscular, a atividade epileptogênica e outros, ratificado pelo estudo de Nakamura e colaboradores (1996) através de estudos em neurônios de ratos em cultura. Outros relatos científicos mostraram que a ação do Clobazam como anticonvulsivante e ansiolítico é decorrente da modulação alostérica exercida pelo mesmo na resposta inibitória do neurotransmissor GABA (TORTORA; DERRICKSON, 2006). Desta forma, o mecanismo de ação do Clobazam tem como base, o aumento da exposição a sinapse de GABA-A a GABA, gerando ainda maior função inibitória sob a neurotransmissão no SNC (MOHLER *et al.*, 2002).

#### **2.4 Síndrome de *Lennox-Gastaut***

A síndrome de *Lennox-Gastaut* (SLG) caracteriza um grave tipo de epilepsia que se manifesta no início da infância em crianças de até 8 anos de idade, detendo 1-10% de todas as epilepsias infantis. É uma debilidade na condição física, cognitiva, social e comportamental, ao afetar o desenvolvimento neurológico e psicomotor. A síndrome traz consigo quadros de deficiência intelectual, anormalidades eletrencefalográficas específicas e convulsões generalizadas (FRANÇOIS *et al.*, 2017).

É essencial considerar que 90% dos pacientes acabam intelectualmente incapacitados, e o comprometimento cognitivo instala-se em 75-95% após cinco da doença diagnosticada. Com isso, a probabilidade de acidentes mecânicos

provenientes das crises de epilepsia pode ser consideradas um agravante da doença. Cabe ressaltar, ainda, que a síndrome detém uma taxa de mortalidade entre 4% e 7% dos pacientes com menos de 11 anos de idade. Logo, a SLG afeta diretamente o bem-estar e a qualidade de vida do paciente e de toda a família (FRANÇOIS *et al.*, 2017).

Apesar dos avanços na tecnologia e na medicina, o controle das convulsões em pacientes que sofrem essa síndrome ainda é um grande obstáculo, dado que mais de 90% das crianças com SLG têm epilepsia resistente aos medicamentos, e os efeitos colaterais podem ser agravantes para os quadros epilépticos (OSTENDORF; NG, 2017).

Visto que é uma condição físico-psicossocial arrasadora, os benzodiazepínicos ganharam destaque no tratamento desta síndrome, como o Clobazam e o Clonazepam. Outras drogas como o Felbamato, Lamotrigina, Topiramato, e Rufinamida também são prescritos. Essas seis drogas foram aprovadas até hoje pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos. Porém, o Clobazam tornou-se o fármaco de maior ênfase em virtude a sua eficácia para a terapia de convulsões, tanto a curto como a longo prazo, em crianças, adolescentes e adultos e é bem tolerado em todas as idades, comparado a outros fármacos da categoria (FRANÇOIS *et al.*, 2017).

O Valproato, Topiramato e Lamotrigina são fármacos considerados de primeira linha, porém esta classificação não os isenta dos efeitos colaterais gravíssimos de piora do quadro do paciente: o Valproato acarreta risco de hepatotoxicidade e trombocitopenia, que pode se agravar com a politerapia (OSTENDORF; NG, 2017). Ao analisar outros fármacos, a Carbamazepina pode exacerbar convulsões de ausência e convulsões mioclônicas (OSTENDORF; NG, 2017), o Clonazepam pode ser eficaz para convulsões mioclônicas ou tônicas, mas está associada a efeitos colaterais mais comuns e tem mais taquifilaxia (OSTENDORF; NG, 2017), e a troca da terapia do Clonazepam para o Clobazam há melhor controle das convulsões e menos sedação, porém é aumentando a espasticidade em pacientes com paralisia cerebral (OSTENDORF; NG, 2017).

O tratamento com Clobazam se mostra vantajoso no estudo realizado por François e colaboradores (2017), que afirmou a diminuição na utilização dos

serviços de saúde relacionados com as convulsões e os custos médicos, quando comparado com um período equivalente a 12 meses antes do início do tratamento; houve até mesmo uma redução dos quadros de crise epiléptica com o contínuo da terapia; ao analisar o Clobazam com outros fármacos, a doença é agravante quando utilizado outros fármacos antiepilépticos, o que sugere a preferência da prescrição do Clobazam em pacientes com SLG que têm epilepsia mais grave; os resultados indicaram que os pacientes tratados com Clobazam não descontinuaram ou trocaram de tratamento com frequência, e permaneceram mais tempo em tratamento em relação aos pacientes que iniciaram o tratamento com drogas antiepilépticas alternativas (FRANÇOIS *et al.*, 2017).

No estudo de Ostendorf e Ng (2017), de classe II, 238 indivíduos com SLG foram tratados com diferentes posologias do Clobazam (0,25, 0,5 ou 1 mg/kg/dia) e com placebo, mostraram resultados de 43% a 78% de redução das crises epiléticas, enquanto pacientes que utilizaram placebo tiveram redução de 32% (OSTENDORF; NG, 2017). Como comparativo, no estudo feito por Guerrini *et al.* (1998), a lamotrigina teve um potencial de aumento da síndrome epilética em 80% dos estudados, aumento de 50% na frequência das convulsões em 40% de 20 pacientes e, ainda, uma piora nas crises mioclônicas em 33% de 18 pacientes, após a administração do fármaco (GUERRINI *et al.*, 1998). O desempenho do clobazam, em posologia de 1mg/kg/dia, foi de redução das quedas em 68% nos usuários em comparação com 12% no grupo de placebo. Os eventos adversos comuns relacionados ao Clobazam incluíram sonolência, pirexia, letargia, sialorréia e constipação, e eventos adversos graves ocorreram em 7% dos pacientes (OSTENDORF; NG, 2017).

Ainda sobre posologia, no estudo de Isojarvi *et al.* (2018), desejava-se analisar a eficácia da posologia do fármaco, aumentando até 20% da dose do Clobazam, tendo uma otimização e um resultado bem-sucedido na redução da epilepsia, conferindo a 80% dos pacientes que receberam a dose. Porém, ao aumentar a taxa de dosagem para 88%, os pacientes desta categoria tiveram um declínio no sucesso do tratamento (ISOJARVI *et al.*, 2018).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com esta revisão de literatura, os estudos que elucidam a eficácia do Clobazam em relação a outros BZDs referente a Síndrome de *Lennox-Gastaut*, ratificaram o impacto clínico positivo em relação aos fármacos de primeira linha — Valproato, Topiramato e Lamotrigina. Ainda que tenham tamanha popularidade, promovem muitos efeitos colaterais e por vezes não são considerados o primeiro esquema terapêutico. Nessa coletânea de estudos, o quesito posologia do clobazam, mesmo em pequenas dosagens, conseguiu atingir o propósito do tratamento: redução das crises epiléticas e redução das quedas, conferindo-lhe vantagem terapêutica.

Ao considerar os estudos que comprovam o caráter sedativo e hipnótico do Clobazam, é notório a sua capacidade de minimizar os aspectos sintomatológicos e o potencial lesivo das múltiplas patologias psíquicas envolvidas no SNC, características oriundas da sua estrutura química 1,5 benzodiazepina, que confere menos reações adversas nos pacientes.

O Clobazam configura-se a melhor intervenção terapêutica farmacológica dentro dos distúrbios de ansiedade e das síndromes epiléticas. Logo, constata-se a absoluta vigência do fármaco e a preferência na medicina.

### REFERÊNCIAS

AMERICAN. **Hospital Formulary Service (AHFS)**. AHFS drug information, 2009. Bethesda: American Society of Health-system Pharmacists, 2009.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Nota Técnica Nº 290/2013 (atualizada em 24/11/2015). Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/Clobazam.pdf>  
Acesso em: 19 nov. 2018.

BRETT, Jonathan; MURNION, Bridin. Management of benzodiazepine misuse and dependence. **Australian Prescriber**, [s.l.], v. 38, n. 5, p.152-155, 1 out. 2015. NPS MedicineWise.

CASCADE, Elisa; KALALI, Amir. Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety. **Psychiatry (Edgmont)**, [s.l.], v. 5, n. 9, p.21-22, set. 2008. Matrix Medical Communication.

CHOURINARD, Guy. Issues in the Clinical Use of Benzodiazepines: Potency, Withdrawal, and Rebound. **Journal of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 65, n. 5, p.7-12, fev. 2004. Physicians Postgraduate Press.

CRESTANI, Florence *et al.* Molecular Targets for the Myorelaxant Action of Diazepam. **Molecular Pharmacology**, [s.l.], v. 59, n. 3, p.442-445, 1 mar. 2001. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET).

FDA. **Food and Drug Administration**. ONFI safely and effectively (clobazam). Deerfield: Lundbeck, 2016. Disponível em:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/202067s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202067s004lbl.pdf). Acesso em: 07 nov. 2018.

FRANÇOIS, Clément *et al.* Use and cost comparison of clobazam to other antiepileptic drugs for treatment of Lennox-Gastaut syndrome. **Journal of Market Access & Health Policy**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-16, jan. 2017. Informa UK Limited.

FRISIUM® (clobazam). São Paulo. Safoni-Aventis Farmacêutica Ltda, 2015. Bula de remédio.

GIRAUD, Carole *et al.* In vitro characterization of clobazam metabolism by recombinant cytochrome P450 enzymes: importance of CYP2C19. **Drug Metabolism and Disposition**, [s.l.], v. 32, n.11, p.1279-1286, jul. 2004. Wiley.

GUERRINI, Renzo *et al.* Lamotrigine and Seizure Aggravation in Severe Myoclonic Epilepsy. **Epilepsia**, [s.l.], v. 39, n. 5, p.508-512, mai. 1998. Wiley.

HÁJOS, Norbert *et al.* Cell type- and synapse-specific variability in synaptic GABAA receptor occupancy. **European Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.810-818, mar. 2000. Wiley.

ISOJARVI, Jouko *et al.* Optimizing clobazam treatment in patients with Lennox–Gastaut syndrome. **Epilepsy & Behavior**, [s.l.], v. 78, p.149-154, jan. 2018. Elsevier BV.

KAUR, Paramjeet; KIM, Kwonho. Pharmacokinetics and brain uptake of diazepam after intravenous and intranasal administration in rats and rabbits. **International Journal Of Pharmaceutics**, [s.l.], v. 364, n. 1, p.27-35, nov. 2008. Elsevier BV.

KAYE AD, GAYLE K, KAYE AM. Pharmacological agents in moderate and deep sedation. In: Urman RD, Kaye AD, editors **Moderate and Deep Sedation**. New York: Cambridge University Press, 2012. p. 8-32.

KELLY, M D. *et al.* Role of the histidine residue at position 105 in the human  $\alpha 5$  containing GABA receptor on the affinity and efficacy of benzodiazepine site ligands. **British Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 135, n. 1, p.248-256, jan. 2002. Wiley.

KUCH, H. Clobazam: chemical aspects of the 1,4 and 1,5-benzodiazepines. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.17S-21S, fev. 1979. Wiley.

LEON, Jose de; SPINA, Edoardo; DIAZ, Francisco J.. Clobazam Therapeutic Drug Monitoring. **Therapeutic Drug Monitoring**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.30-47, fev. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

LI, Ke; XU, En. The role and the mechanism of  $\gamma$ -aminobutyric acid during central nervous system development. **Neuroscience Bulletin**, [s.l.], v. 24, n. 3, p.195-200, jun. 2008. Springer Science and Business Media LLC.

MATTILA-EVENDEN, Marja; FRANCK, Johan; BERGMAN, Ulf. A study of benzodiazepine users claiming drug-induced psychiatric morbidity. **Nordic Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 55, n. 4, p.271-278, jan. 2001. Informa UK Limited.

MILLS, J.K.A. *et al.* Retention rate of Clobazam, Topiramate and Lamotrigine in children with intractable epilepsies at 1 year. **Seizure**, [s.l.], v. 20, n. 5, p.402-405, jun. 2011. Elsevier BV.

MOHLER, H.. A New Benzodiazepine Pharmacology. **Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [s.l.], v. 300, n. 1, p.2-8, 1 jan. 2002. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET).

MONTENEGRO, Maria A. *et al.* Efficacy of Clobazam as Add-on Therapy for Refractory Epilepsy. **Clinical Neuropharmacology**, [s.l.], v. 31, n. 6, p.333-338, nov. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

NAKAMURA, Fumihiro. *et al.* Effects of Clobazam and Its Active Metabolite on GABA-Activated Currents in Rat Cerebral Neurons in Culture. **Epilepsia**, [s.l.], v. 37, n. 8, p.728-735, ago. 1996. Wiley.

OSTENDORF, Adam; NG, Yu-tze. Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s.l.], v. 13, p.1131-1140, abr. 2017. Dove Medical Press Ltd.

PIETERS, Toine; SNELDERS, Stephen. Psychotropic Drug Use: Between Healing and Enhancing the Mind. **Neuroethics**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.63-73, 11 fev. 2009. Springer Science and Business Media LLC.

RISS, J. *et al.* Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. **Acta Neurologica Scandinavica**, [s.l.], v. 118, n. 2, p.69-86, ago. 2008. Wiley.

RUDOLPH, Uwe *et al.* Benzodiazepine actions mediated by specific  $\gamma$ -aminobutyric acidA receptor subtypes. **Nature**, [s.l.], v. 401, n. 6755, p.796-800, out. 1999. Springer Nature.

RUPP, W. *et al.* Pharmacokinetics of single and multiple doses of clobazam in humans. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.51S-57S, fev. 1979. Wiley.

SIEGHART, Werner. Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, [s.l.] V.19, n. 1, p.27-29, mai. 1994. Canadian Medical Association.

STERNBACH, Leo H. The benzodiazepine story. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.1-7, jan. 1979. American Chemical Society (ACS).

TOLBERT, Dwain *et al.* An integrative population pharmacokinetics approach to the characterization of the effect of hepatic impairment on clobazam pharmacokinetics. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 56, n. 2, p.213-222, 7 set. 2015. Wiley.

TOLBERT, Dwain *et al.* Withdrawal-related adverse events from clinical trials of clobazam in Lennox–Gastaut syndrome. **Epilepsy & Behavior**, [s.l.], v. 37, p.11-15, ago. 2014. Elsevier BV.

TOLBERT, Dwain; LARSEN, Frank. A Comprehensive Overview of the Clinical Pharmacokinetics of Clobazam. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 59, n. 1, p.7-19, 4 out. 2018. Wiley.

TORTORA, GJ; DERRICKSON, B. **Principles of anatomy and physiology**. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Inc., 2006.

VINKERS, Christiaan H.; OLIVIER, Berend. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective Receptor Modulators? **Advances in Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 2012, p.1-19, 2012.

VOLZ, M. *et al.* Kinetics and metabolism of clobazam in animals and man. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.41S-50S, fev. 1979. Wiley.

WALZER, Mark *et al.* Pharmacokinetic Drug Interactions Between Clobazam and Drugs Metabolized by Cytochrome P450 Isoenzymes. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [s.l.], v. 32, n. 4, p.340-353, 15 mar. 2012. Wiley.

WATANABE, Masahito *et al.* GABA and GABA Receptors in the Central Nervous System and Other Organs. **International Review of Cytology**, [s.l.], p.1-47, 2002. Elsevier.

WICK, Jeannette Y. The History of Benzodiazepines. **The Consultant Pharmacist**, [s.l.], v. 28, n. 9, p.538-548, 1 set. 2013. American Society of Consultant Pharmacists.