

## **Aspectos toxicológicos da Benzidamina**

### **Gilberto Santos Cerqueira**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da  
Universidade Federal do Piauí, Teresina

Laboratório de Anatomia, Campus CSHNB

E-mail: giufarmacia@hotmail.com.

### **Iana Bantim Felicio Callou**

Doutora em Farmacologia, Docente do Curso de Nutrição da  
Universidade Federal do Piauí. Campus CSHNB

### **Rafaelly Maria Pinheiro Siqueira**

Doutorada em Farmacologia pela Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Ceará, Ceará.

### **Mailson Fontes de Carvalho**

Curso de Enfermagem da Universidade Federal do Piauí. Campus  
CSHNB

### **Ana Paula Fragoso de Freitas**

Doutoranda em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Ceará, Ceará.

### **Rivelilson Mendes de Freitas**

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Núcleo de  
Tecnologia Farmacêutica, Laboratório de Pesquisa em Neuroquímica  
Experimental, Universidade Federal do Piauí.

### **Saulo Rios Mariz**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Federal de  
Campina Grande

**RESUMO**

O uso indevido de medicamentos tem sido objeto de pesquisa. Entre essas substâncias encontramos a benzidamina, um anti-inflamatório muito utilizado como droga de abuso. Assim, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os “aspectos toxicológicos da benzidamina”, enfocando questões clínicas, tanto no que concerne aos efeitos terapêuticos quanto tóxicos dessa substância. Foi realizada uma revisão bibliográfica através das bases de dados Pubmed, SciELO, Lilacs e Medline, selecionando-se estudos relevantes para a discussão do tema abordado. Após análise dos artigos selecionados, verificou-se que a benzidamina em altas doses causa um aumento da produção e da liberação dopaminérgica cerebral, acelerando a atividade no sistema mesocórtico límbico que controla as funções, como memória e emoções, causando efeitos de recompensa, tais como, alteração da percepção da realidade e conseqüentemente, alucinações visuais. Consta-se a necessidade de elaboração de políticas públicas para prevenção e combate ao uso de drogas, associada a um maior rigor na dispensação e comercialização desse medicamento pelas farmácias de drogarias.

*Palavras-chave: Benzidamina. Abuso de drogas. Farmacoepidemiologia. Toxicologia. Transtornos relacionados ao uso de substâncias.*

**ABSTRACT**

The drug abuse has been the object of several research. Among these substances, the benzydamine is widely used as an anti-inflammatory and as a drug of abuse. We conducted a literature review about the "toxicological aspects of benzydamine", focusing on clinical issues, both with regard to therapeutic effects as toxic aspects. A literature review was conducted through the databases Pubmed, Scielo, Lilacs and Medline, in which studies were selected, recent and relevant to the discussion of the subject. After analysis of the selected articles, it was found that the benzydamine in high doses causes an increase in production and release of dopamine in the brain, speeding up the activity in the limbic system that controls the functions, such as memory and emotions, causing changes in the perception of reality and consequently visual hallucinations. There is a need to formulate public

policies for preventing and combating drug use, associating with a higher accuracy in the dispensing and commercialization of medicine by pharmacies and drugstore.

*Keywords: Benzydamine. Drug abuse. Pharmacoepidemiology. Toxicology. Substance-related disorders.*

## **INTRODUÇÃO**

A história da produção e do uso de drogas faz parte da própria história da humanidade. Nas últimas décadas, porém, em função de sua elevada frequência, transformou-se em problema mundial de saúde pública, despertando o interesse de pesquisadores (TAVARES et. 2004).

O consumo de drogas tornou-se motivo de preocupação constante da sociedade brasileira. Neste contexto, as pesquisas epidemiológicas sobre o uso de substâncias psicoativas, são de especial relevância para elaboração de políticas públicas adequadas e efetivas de prevenção ao uso indevido dessas substâncias (BUCHER 1992; GUIMARÃES et al. 2004).

A Benzidamina é um anti-inflamatório não esteroideal utilizado no tratamento de diversas doenças como processos inflamatórios tumefativos e dolorosos, faringites, laringites, traqueítes gengivites, estomatites vulvovaginites e cervicites. Esse fármaco atua basicamente inibindo a síntese das prostaglandinas, sendo esse também o mecanismo responsável por efeitos indesejáveis gastrointestinais e renais. No Brasil, é prática comum o uso indevido de benzidamina, principalmente entre menores de rua, como droga de abuso, devido aos seus efeitos alucinógenos (CANELAS et al. 2008; MOTA et al. 2010).

No Brasil, levantamentos sistemáticos têm sido realizados com o objetivo de estudar a prevalência do uso de álcool e outras drogas psicoativas lícitas e ilícitas, porém existem na literatura poucos estudos demonstrando o potencial toxicológico, inclusive psicoativo, da benzidamina.

---

CERQUEIRA, Gilberto Santos; CALLOU, Iana Bantim Felicio;SIQUEIRA, Rafaelly Maria Pinheiro;DE CARVALHO, Mailson Fontes;DE FREITAS, Ana Paula Fragoso;DE FREITAS, Rivelilson Mendes;MARIZ, Saulo Rios. Aspectos toxicológicos da Benzidamina. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 7, n. 2, p. 05-16, jun. 2014.

Dessa forma, estudos dessa natureza, tornam-se uma importante ferramenta para clínicos conduzirem o tratamento anti-inflamatório com essa droga, bem como para se subsidiar a elaboração de políticas públicas voltadas para a prevenção do uso indiscriminado de substâncias alucinógenas.

Baseado nessas premissas, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos toxicológicos da benzidamina.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, de base descritiva, realizada no período de junho 2013 a abril de 2014 com o levantamento de dados pesquisados na literatura, com o objetivo de selecionar estudos relevantes e recentes para a discussão do tema abordado, encontrados em bibliotecas virtuais e base de dados como SciELO, Lilacs e Google Acadêmico, utilizando a combinação dos seguintes descritores: Benzidamina, Alucinógenos e drogas de abuso e suas respectivas traduções nos idiomas inglês e espanhol. Essa pesquisa não possui nenhum conflito de interesse.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

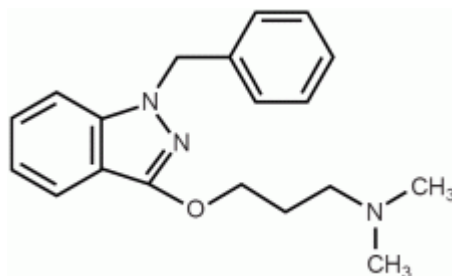
Após as pesquisas nas bases de dados, foram encontrados alguns artigos sobre a benzidamina, conforme listado na tabela 1.

**Tabela 1.** Distribuição dos artigos

Bases de dados	Ano	n	%
Lilacs	1998-2014	03	18,75
Google acadêmico	1998-2014	10	62,5
Scielo	1998-2014	03	18,75
Total			100

## Química e Farmacocinética

A benzidamina é o 1-benzil-3-(3-dimetilaminopropil)-1-H-indazol, conforme fórmula estrutural apresentada na figura 1. Trata-se de uma base fraca, ao contrário dos medicamentos como a aspirina que são ácidos ou metabolizados em ácidos. As principais vias de biotransformação descritas em ratos e seres humanos são: N-oxidação, hidroxilação do anel benzeno ou grupo benzílico, eliminação do grupo dimetilaminopropil e desmetilação da função amino (KÖPPEL e TENCER 1985). Verificou-se que a N-oxidação da benzidamina é causada por uma monooxigenase de flavina (KAWAJI et al. 1993).



**Figura 1.** Estrutura química da Benzidamina

A benzidamina é pouco absorvida através da pele e mucosas sendo rapidamente absorvida através do trato gastrointestinal e sua concentração plasmática atinge o pico em 2 horas (QUANE et al. 1998). A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 13 horas. A difusão e a solubilidade deste fármaco estão dependentes do pH do meio, verificando-se a pH 9 uma maior fração não-ionizada. No entanto, verificou-se um aumento da permeação deste através das membranas com o aumento do pH na faixa de 5 a 7.6, em que para valores de pH superiores esta relação deixa de se verificar, possivelmente, devido a uma diminuição da solubilidade (SARVEIYA, 2005). Após 24 horas da administração oral, 39% do cloridrato de benzidamina é excretado via renal tanto na forma inalterado como metabolizada.

## Farmacodinâmica

A Benzidamina é um anti-inflamatório não esteroidal utilizado no tratamento de diversas patologias como dor, estomatites e processos inflamatórios como vulvovaginites. Um grande contraste com os fármacos como a aspirina é que a benzidamina é um fraco inibidor da síntese de prostaglandinas, mas tem várias propriedades, que podem contribuir para a sua atividade antiinflamatória (KATZUNG 2010). Essas propriedades incluem a inibição da síntese de citoquina inflamatória, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (CE50 = 25 mmol/L). A inibição da explosão oxidativa dos neutrófilos ocorre em algumas condições, em concentrações de 30 a 100 mmol/L, as concentrações que podem ser produzidas no interior de tecidos orais, após aplicação local (QUANTE et al. 1998).

Uma outra atividade de benzidamina é aquela conhecida como um estabilizador da membrana, o que é demonstrado por várias ações, incluindo inibição da liberação de grânulos de neutrófilos em concentrações que variam de 3 a 30 mol / L e de estabilização de lisossomas (QUANTE et al. 1998).

Outra atividade da benzidamina é a capacidade de promover estabilização da membrana, sendo demonstrado por várias ações como inibição da liberação de grânulos de neutrófilos em concentrações que variam de 3 a 30 mol / L e estabilização de lisossomas (QUANTE et al. 1998).

A Benzidamina é um medicamento seguro, bem tolerado e eficaz, apresentando poucas contraindicações. Todavia, o uso em dose elevadas pode causar reações adversas importantes do ponto de vista clínico (BALDOCK et al., 1991). A tabela abaixo apresenta os principais valores de dose letal mediana (DL 50) desse fármaco para algumas espécies animais e determinadas vias de administração.

**Tabela 2.** Principais valores de DL50 da Benzidamina em Animais.

DL 50 (mg/Kg)	Animal	Via
740	Ratos	Oral
72	Ratos	Intraperitoneal
720	Ratos	Subcutânea
43.5	Ratos	Intravenosa
440	Ratos	Oral
110	Camundongos	Intraperitoneal
218	Camundongos	Subcutânea
33	Camundongos	Intravenosa

O uso da benzidamina é seguro em doses terapêuticas, porém estudos mostram que a ingestão de 500 mg de cloridrato de benzidamina, leva ao desenvolvimento de alucinações e, se tal uso for associado ao álcool, estas alucinações são mais intensas, por isso a utilização da benzidamina em altas dosagens tem sido muito comum entre os adolescentes e jovens, principalmente na vida noturna, em busca da alteração de consciência e de efeitos subjetivos. Na superdosagem, há o aumento da produção e da liberação de dopamina no cérebro, acelerando a atividade no sistema mesocorticolímbico, além de outros efeitos, como lapsos de memória, taquicardia, irritação gástrica e hemorragia entérica (GUIDE et al. 2006).

Os efeitos visuais são semelhantes aos provocados pelo uso de ácido lisérgico (LSD). Ocorre o aumento da dopamina no cérebro, atuando no aumento de atividade do sistema límbico. Os efeitos mais relatados são as

luzes coloridas após a movimentação dos olhos e o efeito em câmera lenta, conhecido pelos usuários como efeito Bruce Lee (GUIDE et al. 2006).

O mecanismo de ação para os efeitos alucinógenos de benzidamina é desconhecido (OPALEYE et al. 2009). Porém a presença de indazol poderia explicar as alucinações porque é semelhante ao composto de indole presente em serotonina. A semelhança estrutural entre a benzidamina e a serotonina pode ser traduzido em uma ação serotoninérgica, tais como a ativação agonista dos receptores 5HT<sub>2A</sub>. Vários compostos de indole promovem alucinação com base neste mecanismo, tal como dietilamina de ácido lisérgico (LSD) e DMT (dimethyltryptamine) (SALDANHA et al. 1993; CALLAWAY et al. 1999).

Ingestão crônica de uma quantidade excessiva de benzidamina pode levar a nefropatia caracterizada por necrose papilar com descamação da papila (lesão renal) e ainda pela redução da taxa de filtração glomerular (KATZUNG 2010). Isso ocorre devido ao impedimento do efeito vasodilatador das prostaglandinas causando vasoconstrição renal e redução na taxa de filtração glomerular. Ainda assim a lipoxigenase induz um aumento da permeabilidade de capilar, podendo contribuir para a proteinúria, por alterar a barreira de filtração glomerular (MELGAÇO et al. 2010). A maioria dos pacientes que desenvolvem nefropatia analgésica consumiram AINES por até 3 anos, entre 2 e 5 mg por dia.

Nos últimos anos, uso indevido de benzidamina tem sido popular entre os adolescentes e jovens (OPALEYE et al. 2009). Na intoxicação aguda com benzidamina os principais efeitos observados são: delírio, alucinações, comportamentos anormais, dor de cabeça, nistagmo, diplopia, zumbido, tonturas, visão turva, convulsões, discinesia, letargia, perda de consciência e coma (DOGAN et al. 2006). Vários destes sintomas podem ocorrer com doses terapêuticas, a hipotensão e taquicardia são, por vezes presente. O



vômito é um importante sinal precoce de AINE overdose, e dor abdominal, náuseas e sangramento intestinal também são frequentes (VALE 1997).

No Brasil os dados sobre os efeitos adversos destas drogas são escassos, mas eles incluem: eritema, prurido, fotossensibilidade, urticária, broncoespasmo e disfunção renal. Gómez-López et al. (1990) mencionam um caso de intoxicação em uma menina de seis anos que acidentalmente ingerido 500mg de benzidamina, sofrendo alucinações visuais e táteis.

Sintomas como granulocitose, pancitopenia e coagulopatia também pode ocorrer em aguda administração de AINEs por overdose (MACDOUGAL et al. 1984; VALE 1997; DOGAN et al. 2006).

Em intoxicação acidental com lactente de 1 mês com um colutório a base de benzidamina observou-se manifestações neurológica caracterizada por irritabilidade, crises de espasmos, abalos musculares e cianose (SCHVARTSMAN e SCHVARTSMAN 1986).

Segundo Souza et al., 2008 os principais efeitos da intoxicação com a benzidamina encontrados em usuários foram insônia, distúrbios gastrointestinais, dores no estômago, alucinações visuais do tipo os raiozinhos. A superdosagem, além das alucinações, produz sensação de perseguição, medo, e em outros, tristeza e abatimento.

Em um caso de intoxicação humana na Turquia foram encontrados apenas alucinações e sonolência, porém a overdose de benzidamina pode causar granulocitose, pancitopenia e coagulopatia. O tratamento dessa overdose foi terapia de suporte de rotina, lavagem gástrica, administração de carvão ativado, alcalinização urinária e diurese forçada para aumentar a eliminação de benzidamina (LO e CHAN 1983). Devido às suas características, hemodiálise é improvável para melhorar a eliminação, mas pode ser necessário se a insuficiência renal oligúrica se desenvolve (DOGAN

et al. 2006). Não há antídoto específico conhecido de benzdamina. A Tabela 2 resume os principais efeitos sobre os sistemas orgânicos.

**Tabela 3.** Resumo das principais manifestações clínicas induzida pela benzdamina em seres humanos

Sistemas	Manifestações Clínicas
Sistema nervoso	Alucinações, sonolência, insônia, alucinações visuais do tipo os raiozinhos, como lapsos de memória, delírio, comportamentos anormais, dor de cabeça, nistagmo, diplopia, zumbido, tonturas, visão turva, convulsões, discinesia, letargia, perda de consciência e coma
Sistema digestório	Distúrbios gastrointestinais, dores no estômago, vômitos, taquicardia, irritação gástrica e hemorragia entérica
Sistema urinário	Necrose papilar, Insuficiência renal, anúria, hiponatremia, diminuição da taxa de filtração glomerular
Sistema cardiovascular	Taquicardia, hipotensão
Sistema hematopoiético	Granulocitose, pancitopenia e coagulopatia

Segundo Saldanha et al. (1993), em todos os casos de intoxicações com benzdamina houve alucinações, que regrediram espontaneamente após quatro e 17 horas, sem sequelas, apenas com suporte citado acima.

### Considerações Finais

O uso da benzdamina como droga recreacional é um problema de saúde pública no Brasil e isso é agravado pela falta de política de controle CERQUEIRA, Gilberto Santos; CALLOU, Iana Bantim Felicio;SIQUEIRA, Rafaelly Maria Pinheiro;DE CARVALHO, Mailson Fontes;DE FREITAS, Ana Paula Fragoso;DE FREITAS, Rivelilson Mendes;MARIZ, Saulo Rios. Aspectos toxicológicos da Benzdamina. *RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade*, v. 7, n. 2, p. 05-16, jun. 2014.

desse medicamento. O uso dessa substância está associado a reações adversas graves no sistema nervoso, urinário e trato gastrointestinal. A elaboração de políticas públicas de combate ao consumo indiscriminado desse medicamento torna-se uma ferramenta de vital importância para diminuir seu uso irracional.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BALDOCK GA, BRODIE RR, CHASSEAUD LF, TAYLOR T, WAHNSLEY LM. Pharmacokinetics of benzydamine after intravenous, oral, and topical doses to human subjects. **Biopharm Drug Dispos.** 1991;12:481-92.

BORGES BS. Avaliação da Eficácia do tratamento coadjuvante com cloridato de benzidamina em vulvovaginites. **J. Bras. Ginecologia.** V.97 (1987)10; 565-56

BUCHER R. **Drogas e drogadição no Brasil.** Porto Alegre: Artes Médicas; 1992.

CALLAWAY JC, MCKENNA DJ, GROB CS, BRITO GS, RAYMON LP, POLAND RE, ANDRADE EN, ANDRADE EO, MASH DC. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. **J Ethnopharmacol.** 1999. 65(3):243-56.

CERVO AL, BERVIAN PA. **Metodologia científica.** São Paulo: Makron Books, 1996.

DOĞAN M, CAHIDE Y, HÜSEYİN Ç, AHMET SG. A case of benzydamine HCL intoxication. **Eastern Journal of Medicine:** 11: 26-28, 2006.

GÓMEZ-LÓPEZ L, HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ J, POU J, NOGUÉ S Overdose aguda devido à benzidamina **Hum Exp Toxicol** 1990; 18 (7) :471-3.

GONZALEZ JB, TARLOFF J. Expression and activities of several drug-metabolizing enzymes in LLC-PK1 cells [Toxicology in Vitro. Volume 18, Issue 6](#), December 2004, Pages 887–894

GUIDE et al. **Otimização de métodos para identificação sistemática de cloridrato de benzidamina em drágeas e pós utilizando colorimetria, espectrofotometria e cromatografia em camada delgada.** Anais da 58ª Reunião Anual da SBPC - Florianópolis, sc - julho/2006.

GUIMARAES et al. Consumo de drogas psicoativas por adolescentes escolares de Assis, SP. **Rev. Saúde Pública,** São Paulo, v. 38, n. 1, Fev. 2004.

KATZUNG BG. **Farmacologia, basica e clínica.** 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

---

CERQUEIRA, Gilberto Santos; CALLOU, Iana Bantim Felicio;SIQUEIRA, Rafaelly Maria Pinheiro;DE CARVALHO, Mailson Fontes;DE FREITAS, Ana Paula Fragoso;DE FREITAS, Rivelilson Mendes;MARIZ, Saulo Rios. Aspectos toxicológicos da Benzidamina. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade,** v. 7, n. 2, p. 05-16, jun. 2014.

KAWAJI K, OHARA E, TAKABATAKE. An assay of flavin-containing monooxygenase activity with benzydamine N-oxidation. **Anal. Biochem.** 214 (1993), pp. 409–412.

LO GC, CHAN JY. Piroxicam poisoning. **Br Med J (Clin Res Ed)** 1983; 287: 798.

MELGAÇO SSC, SARAIVA MIS et al. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Medicina (Ribeirão Preto)** 2010;43(4): 382-90

MOTA DM et al. Uso abusivo de benzidamina no Brasil: uma abordagem em farmacovigilância. **Ciênc. Saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, maio 2010.

OPALEYE, ES et al. Recreational use of benzydamine as a hallucinogen among street youth in Brazil. **Rev. Bras. Psiquiatr.** São Paulo, v. 31, n. 3, set. 2009.

QUANE PA, GRAHAM GG, ZIEGLER JB. Pharmacology of benzydamine. **Inflammopharmacology**, 1998. 6(2): p. 95-107.

SALDANHA VB, PLEIN FA, JORNADA LK. O uso não médico de benzidamina: relato de caso **J Bras Psiquiatr** 1993; 42 (9) :503-5.

SCHVARTSMAN C, SCHVARTSMAN S. Intoxicação por benzidamina conseqüente à ingestão de colutório antiinflamatório. **Pediatria** 8 (2):107-9, jun. 1986.

SANTOS IE. **Textos selecionados de métodos e técnicas de pesquisa científica.** 3 eds. Rio de Janeiro: Impetus, 2002. 296 p.

SARVEIYA V, TEMPLETON JF, BENSON HA. Effect of lipophilic counter-ions on membrane diffusion of benzydamine. **Eur J Pharm Sci**, 2005. 26(1): p. 39-46.

SOUZA JR de, MARINHO CLC, GUILAM MCR. Consumo de medicamentos e internet: análise crítica de uma comunidade virtual. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo, v. 54, n. 3, jun. 2008.

TAVARES BF, BERIA JU, LIMA MS de. Fatores associados ao uso de drogas entre adolescentes escolares. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n. 6, Dec. 2004

VALE JA. **Position statement: gastric lavage.** American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. **J Toxicol Clin Toxicol** 1997; 35: 711-719.

---

CERQUEIRA, Gilberto Santos; CALLOU, Iana Bantim Felicio;SIQUEIRA, Rafaelly Maria Pinheiro;DE CARVALHO, Mailson Fontes;DE FREITAS, Ana Paula Fragoso;DE FREITAS, Rivelilson Mendes;MARIZ, Saulo Rios. Aspectos toxicológicos da Benzidamina. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 7, n. 2, p. 05-16, jun. 2014.