



**CENTRO UNIVERSITÁRIO RITTER DOS REIS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

LUIZA ARRUDA DE CARVALHO

**O USO DE BENZODIAZEPÍNICOS REDUZ A OBTENÇÃO DE ANSIEDADE
GENERALIZADA? UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA**

Porto Alegre

2022

LUIZA ARRUDA DE CARVALHO

**O USO DE BENZODIAZEPÍNICOS REDUZ A OBTENÇÃO DA ANSIEDADE
GENERALIZADA? UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Centro Universitário Ritter dos
Reis como parte das exigências para obtenção
do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Ma. Éthel de Almeida
Ribas

Porto Alegre

2022

A persistência é o caminho do êxito
(Charles Chaplin).

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais que estiveram comigo durante toda a minha jornada acadêmica, obrigada por todo o amor e todo o incentivo que sempre me deram incondicionalmente. A conclusão da graduação é minha, mas a vitória é nossa, vocês fazem parte deste trabalho.

Aos meus familiares, por todo o apoio e compreensão durante a graduação, obrigada.

Aos meus queridos professores, por todo apoio e aprendizado, por contribuírem de forma excepcional na minha formação profissional.

A minha orientadora, Éthel de Almeida Ribas, você foi uma professora extraordinária. Eu sou extremamente grata a você e ao privilégio de ter sido guiada e orientada por essa profissional incrível.

Agradeço a minha querida amiga biomédica, Nathalia Goulart, que me guiou e me orientou para a realização deste trabalho, sou grata por todo apoio e ajuda.

Agradeço a minha banca, farmacêutica e uma excelente profissional, Iohana Dornelles Machado por cada ensinamento durante meu último estágio e por aceitar fazer parte deste trabalho, sou grata por cada ensinamento.

Aos meus amigos, obrigada pelo apoio, pela amizade e incentivo. A todos aqueles que contribuíram de alguma forma durante esses cinco anos de graduação, com momentos, aprendizados e companheirismo.

Ao Centro Universitário Ritter dos Reis UniRitter, por me proporcionar um ensino de qualidade com uma equipe docente de alto nível e assim eu ter certeza de que estou pronta para exercer a profissão de farmacêutico(a) com qualidade e excelência.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Estrutura Básica Benzodiazepínicos

Figura 02 - Estrutura Geral dos Benzodiazepínicos

Figura 03 - Estrutura Molecular Clonazepam.

Figura 04 - Estrutura Molecular Diazepam

Figura 05 - Prescrições de ansiolíticos dispensadas na farmácia municipal de Rondon - PR, nos anos de 2019 e 2020.

LISTA DE SÍMBOLOS

® - Marca Registrada

LISTA DE TABELAS

Tabela 01- Meia-vida dos Benzodiazepínicos

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	Classificação Anatômica-Terapêutica-Química
BZD	Benzodiazepínicos
GABA	Ácido gama-aminobutírico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCB	International Narcotics Control Board
OMS	Organização Mundial da Saúde
PR	Paraná
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
SNC	Sistema Nervoso Central

ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA BRASILEIRA DE FARMÁCIA

**O USO DE BENZODIAZEPÍNICOS REDUZ A OBTENÇÃO DA ANSIEDADE
GENERALIZADA? UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA**

Luiza Arruda de Carvalho^{1*} & Éthel de Almeida Ribas¹

¹ Faculdade de Ciências da Saúde – Curso de Farmácia, Centro Universitário Ritter dos Reis –
UniRitter – Porto Alegre, Rio Grande do Sul – Brasil.

*Autor correspondente: Luiza Arruda de Carvalho

Centro Universitário Ritter dos Reis, UniRitter

Rua Orfanotrófio, 555 - Santa Tereza - CEP 90840-440 - Porto Alegre - RS – Brasil

F: +55.51- 984601102

luiza_arruda21@outlook.com

RESUMO

O transtorno de ansiedade generalizada é descrito por sintomas ansiosos de preocupação e estão relacionados a sinais fisiológicos, como a hiperatividade. A preocupação com os benzodiazepínicos está relacionada com os eventos adversos causados pelo uso a longo prazo, acarretando em problemas de tolerância, dependência e crises de abstinência. Objetivo é relacionar o uso dos benzodiazepínicos com o diagnóstico do transtorno de ansiedade generalizada, por meio de uma revisão de literatura. Foram utilizadas as bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO), MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) e Google Acadêmico. Foram selecionadas publicações que abordavam sobre pacientes com ansiedade generalizada e os seus eventos adversos. Por outro lado, foram excluídos estudos que não condizem com os descritores e ao escopo do estudo, pois não havia correlação com o trabalho. Utilizaram-se artigos entre os anos de 2012 e 2022. Este trabalho elucidou as principais manifestações da ansiedade generalizada, principais efeitos clínicos, farmacocinética, farmacodinâmica, eventos adversos, contra indicações dos benzodiazepínicos e associação dos fármacos com a patologia. Enfatizaram-se as possíveis profilaxias e tratamentos já existentes para a ansiedade generalizada descritos na literatura.

Palavras-chave: transtorno de ansiedade generalizada; benzodiazepínicos; adultos; efeitos colaterais; uso prolongado.

ABSTRACT

Generalized anxiety disorder is described by anxious symptoms, feelings of worry and are related to physiological signs such as hyperactivity. The concerns with benzodiazepines are the adverse events caused by long-term use and leading to tolerance problems, dependence and abstinence crises. The goal of this study is to relate the use of benzodiazepines with the diagnosis of generalized anxiety disorder through a literature review, in which it's based. Scientific Electronic Library Online (SciELO), MEDLINE (International Health Sciences Literature) and Google Scholar databases were used. Publications that addressed patients with generalized anxiety and their adverse events were selected. On the other hand, studies that do not match the descriptors and scope of the study were excluded, as there was no correlation with the work. Articles between the years 2012 and 2022 were used. This work elucidated the main manifestations of generalized anxiety, its main clinical effects, pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse events and contraindications of benzodiazepines and possible association of drugs with the pathology. Possible prophylaxis and existing treatments for generalized anxiety described in the literature were emphasized.

Keywords: generalized anxiety disorder; benzodiazepines; adults; side effects; prolonged use.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Relacionar o uso dos benzodiazepínicos com o diagnóstico do transtorno de ansiedade generalizada por meio de uma revisão de literatura.

Objetivos Específicos:

- Analisar os eventos adversos a longo prazo da utilização dos benzodiazepínicos para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e seu impacto na vida de adultos brasileiros.
- Compreender a fisiopatologia da ansiedade generalizada e sua profilaxia por meio do uso dos benzodiazepínicos Clonazepam (Rivotril®) e Diazepam (Valium®).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA	14
3 RESULTADOS	15
3.1 BENZODIAZEPÍNICOS	15
3.3 FARMACOCINÉTICA DO MEDICAMENTO CLONAZEPAM (RIVOTRIL ®)	18
3.4 FARMACODINÂMICA DO MEDICAMENTO CLONAZEPAM (RIVOTRIL ®)	19
3.5 CONTRAINDICAÇÃO DO CLONAZEPAM (RIVOTRIL ®)	19
3.6 EFEITOS ADVERSOS DO MEDICAMENTO CLONAZEPAM (RIVOTRIL ®)	19
3.7 EFEITOS CLÍNICOS DO CLONAZEPAM (RIVOTRIL ®)	19
3.8 DIAZEPAM (VALIUM ®)	20
3.9 FARMACOCINÉTICA DO FÁRMACO DIAZEPAM (VALIUM ®)	20
3.10 FARMACODINÂMICA DO FÁRMACO DIAZEPAM (VALIUM ®)	21
3.11 CONTRAINDICAÇÃO DO DIAZEPAM (VALIUM ®)	21
3.12 EFEITOS ADVERSOS DO DIAZEPAM (VALIUM ®)	21
3.13 EFEITOS CLÍNICOS DO DIAZEPAM (VALIUM ®)	21
3.14 BENZODIAZEPÍNICOS (CLONAZEPAM E DIAZEPAM) X TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	22
4 DISCUSSÕES	25
5 CONCLUSÃO	28
6 REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) caracteriza-se por sintomas ansiosos, de preocupação e também estão associados a sinais físicos ligados à hiperatividade autonômica e a tensão muscular. No passado, eram utilizados os barbituratos como tratamento farmacológico, no entanto causava o efeito de sedação e acarretava a capacidade intelectual e motora, além de haver chances de abuso e dependência (ZURDI, 2017; NUNES et al., 2016).

Desse modo, em 1950, o primeiro benzodiazepínico (BZD), o clordiazepóxido, foi sintetizado pelo doutor Leo Sternbach, sendo estreado no mercado 1960. O BZD surgiu com o objetivo de substituir os barbituratos assim, a classe dos BZDs ficou conhecida por sua eficácia ansiolítica e hipnótica juntamente pelo seu baixo risco de eventos adversos que pudessem levar a riscos de vida ou toxicidade na superdosagem (LOPES et al., 2018; ZURDI, 2017; AMARAL et al., 2012; NUNES et al., 2016).

Supõe-se que cerca de 450 milhões de pessoas em todo mundo sofrem de perturbações mentais e neurobiológicas. A ansiedade é a segunda principal causa da diminuição da qualidade de vida das pessoas e aproximadamente 24% dos pacientes diagnosticados com TAG usufruem de serviços médicos, entretanto a maioria dos indivíduos não buscam atendimento psiquiátrico, por desconhecimento da doença, preconceito e falta de treinamento das equipes multidisciplinares para lidar com esses transtornos (BARBOSA et al., 2021; GOMES, 2015).

A preocupação com os benzodiazepínicos está relacionada com os eventos adversos mais agressivos causados pelo uso de longo prazo, os BZDs, quando utilizados por um período maior que o prescrito, pode acarretar em sérios problemas de tolerância, dependência e crises de abstinência durante a retirada deste medicamento sendo assim, gerando diminuição na qualidade de vida do paciente. Além disso, as características farmacológicas dos benzodiazepínicos também interferem nos eventos adversos, por possuírem tempo de meia vida menor e alta lipossolubilidade (NUNES et al., 2016; BARBOSA et al., 2021).

A ação ansiolítica dos BZDs, ocorre devido a sua ligação com receptores próprios (receptores BZD ou ômega) encontrados no complexo receptor BZD/receptor GABA-A/canal de cloro, facilitando a ação do GABA e aumentando o influxo de cloro. Existem estudos

demonstrando a associação da eficácia dos BZDs no TAG, pois esse medicamento produz efeito de melhoria em minutos ou horas (CARVALHO et al., 2021).

O objetivo deste trabalho é relacionar o uso de benzodiazepínicos no tratamento do TAG.

2 METODOLOGIA

Este trabalho tratou-se de um estudo de revisão narrativa da literatura. Revisões narrativas são reunir amplas publicações para discutir e descrever o desenvolvimento de um determinado assunto sobre o ponto de vista teórico e contextual. Constituída de análise da literatura publicada em livros, artigos e revistas que possuem um papel fundamental para uma educação contínua, pois permitem que o leitor adquira e atualize os seus conhecimentos sobre um tema específico em um curto período.

A busca foi realizada de setembro a novembro de 2022, nas bases de dados *MEDLINE* (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) e Google Acadêmico nos idiomas português e inglês. Foram utilizados os seguintes descritores: “transtorno de ansiedade generalizada” “benzodiazepínicos” “adultos” “efeitos colaterais” e “uso prolongado”.

A pesquisa abrangeu um período de 10 anos, portanto, foram utilizados dados de 2012 a 2022. Realizaram-se como critério de inclusão as publicações que abordavam sobre pacientes com TAG e os seus eventos adversos a longo prazo. Por outro lado, foram excluídos os estudos com títulos que não condizem com os descritores e ao escopo do estudo, pois não faziam correlação da existência do uso de benzodiazepínicos em adultos.

Associação 1: Benzodiazepínicos and ansiedade;

Associação 2: Benzodiazepínicos and adultos;

Associação 3: Benzodiazepínicos and efeitos adversos;

Associação 3: Benzodiazepínicos and uso prolongado;

Associação 4: Benzodiazepínicos and interações medicamentosas;

Associação 5: Benzodiazepínicos and risco em adultos;

Associação 6: Benzodiazepínicos and história;

Associação 7: Benzodiazepínicos and adesão ao tratamento;

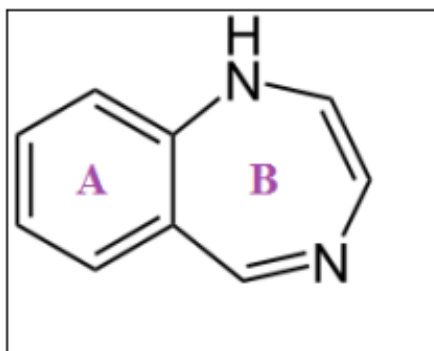
3 RESULTADOS

Para fins de referência, as informações contidas nas seções secundárias 3.3 a 3.13 foram retiradas do software Micromedex®, que oferece dados farmacêuticos. Todas as informações dessas seções supracitadas foram tradução e adaptação nossa.

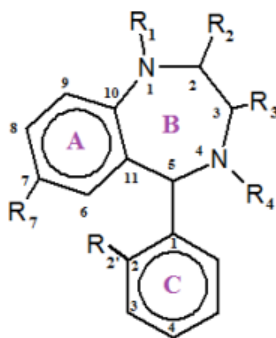
3.1 BENZODIAZEPÍNICOS

A estrutura química básica dos benzodiazepínicos é formada por meio de um anel aromático A fundido ao anel B, sendo capaz de ser modificado por anel de cinco membros fundido às posições 3 e 4, criando o derivado antramidínico. Grupos aceptores de elétrons na posição 7 do anel A salientam a atividade. O grupo nitro, como por exemplo, o clonazepam, é responsável pela exacerbação da potência anticonvulsivante, com efeitos sedativos menos salientes. Grupos doadores de elétrons, grupos substitutos volumosos nessa posição e substituições variadas nas demais posições do anel A, diminuem a atividade sobre o receptor. Já grupos aceptores de elétrons nas posições 2' ou 4' do anel C, acentuam a atividade ansiolítica por outro lado, em outras posições reduzem como demonstrado na figura 01. A substituição na posição 5 do anel B por carbonila e na posição 4 por grupo metílico dá origem ao fármaco antagonista, flumazenil (MACHADO, 2015).

Figura 01 - Estrutura Básica Benzodiazepina



Fonte: Machado (2015)

Figura 02 - Fórmula geral dos benzodiazepínicos

Fonte: Machado (2015)

Os benzodiazepínicos são substâncias com características ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes, miorrelaxantes e também utilizados como pré-anestésicos mais prescritos em todo o mundo. A sua utilização principal é como ansiolítica. Todas as espécies desse grupo causam dependência, acarretando sequelas físicas e/ou psicológicas, sendo frequentemente observada em ambas porém, em grau diferentemente de um paciente para o outro, consequentemente podendo ser influenciada por fatores como: idade, problemas pessoais e/ou familiares, trabalho, predisposição genética e entre outros. A dependência física, ocorre por demanda do organismo de cada indivíduo precisando de um ou mais metabólitos dos benzodiazepínicos para manter seu padrão de atividade. Já a dependência psicológica ocorre quando o uso do fármaco é feito sem uma evidente necessidade. Com o objetivo da diminuição dos riscos de dependência, é lançada mão de doses baixas, mas evitado quando possível seu uso em pacientes propensos a esses eventos adversos sendo utilizado por curto período e utilizando doses intercaladas e/ou variáveis (MACHADO, 2015).

Os BZDs são vistos como o maior grupo de medicamentos ansiolíticos sedativos-hipnóticos e os mais consumidos mundialmente. A sua eficácia terapêutica e os baixos riscos de intoxicação fizeram com que os clínicos adotassem a sua indicação para o tratamento do TAG. O mecanismo de ação dos BZDs tem função de potencializar a resposta ao ácido gama-aminobutírico (GABA), favorecendo a abertura dos canais de cloreto ativados pelo GABA. Eles ligam-se exclusivamente a um sítio de ligação, ao receptor gabaérgico e atuam em sítio alostérico, salientando a afinidade do GABA ao seu receptor (MACHADO, 2015).

Em relação ao tratamento terapêutico dos benzodiazepínicos, os estudos demonstram que não há diferença significativa entre os elementos desse grupo associado a eficácia no TAG. No entanto, manuais de psicofarmacologia dão prioridade ao uso dos benzodiazepínicos de meia-vida longa, como o diazepam e clonazepam, ou de liberação lenta, como o alprazolam, devido ao risco de efeito rebote nos intervalos de ação do fármaco, quando utilizados são os BZDs de meia-vida curta (MACHADO, 2015).

Os benzodiazepínicos mais prescritos atualmente para o tratamento de transtorno de ansiedade generalizada são: o Clonazepam (Rivotril®) e o Diazepam (Valium®), considerados dois clássicos benzodiazepínicos, pois seus efeitos se dão principalmente devido à inibição pós-sináptica mediada pelo GABA causando assim, efeito ansiolíticos (SAVALA et al., 2022).

Quadro 01 - Meia - vida dos Benzodiazepínicos

Meia-Vida	Medicamento	Meia-Vida (Horas)	indicações
Longa ação	Bromazepam	20,6	Ansiedade
Longa ação	Clonazepam	30 - 40	Convulsões, ansiolítico (mania aguda)
Longa ação	Diazepam	48	Ansiedade, crises epiléticas, relaxamento muscular
Ação curta	Alprazolam	10,7 - 15,8	ansiedade
Ação curta	Lorazepam	12 - 14	Ansiedade medicação pré-anestésica
Ação curta	Midazolam	1,8 - 6,4	medicação pré-anestésica

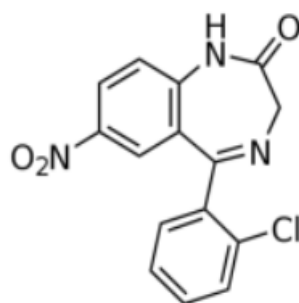
Fonte: SAVALA et al., (2022)

É possível demonstrar no quadro 01, o tempo de meia-vida dos principais fármacos benzodiazepínicos e suas indicações. As ações dos BZDs é classificada com relação ao tempo de meia-vida plasmática de cada medicamento, os quais podem ser descritos como medicamentos de ação longa, intermediária, curta ou muito curta sendo assim, o tempo de meia-vida é adequado ao tipo de ação farmacológica e eventos adversos demonstrados pelo fármaco. No entanto, quanto maior o tempo de meia-vida, maior será o efeito resultante da ação cumulativa desses fármacos nos tecidos (SAVALA et al., 2022).

3.2 CLONAZEPAM (RIVOTRIL®)

O fármaco Clonazepam (Rivotril ®) é um benzodiazepínico derivado do nitrazepam, que a partir do processo de halogenação é possível obter sua estrutura química. Ele é considerado um "BZD clássico", pois além de ser um dos que possuem estrutura molecular mais simples, também foi um dos primeiros a ser sintetizado em laboratório juntamente ao Diazepam (Valium®) (PIRES et al., 2021).

Figura 03 - Estrutura Molecular Clonazepam (Rivotril ®)



Fonte: Pires (2012)

3.3 FARMACOCINÉTICA DO MEDICAMENTO CLONAZEPAM (RIVOTRIL ®)

O medicamento é administrado por via oral com tempo de pico de concentração de uma a quatro horas, a sua absorção chega a quase 100%, o fármaco possui cerca de 90% de biodisponibilidade. O medicamento é distribuído ligando-se a 90% das proteínas. O metabolismo do medicamento é hepático sendo altamente metabolizado pelo fígado, possuindo dois mecanismos: oxidação, diretamente associado com a idade, hepatopatias, e conjugação que não sofre a interferência desses fatores. A excreção da substância ocorre por via renal, sendo menos de 2% inalterado. A meia-vida do medicamento ocorre de trinta a quarenta horas após o fármaco ser ingerido (PIRES et al., 2021).

3.4 FARMACODINÂMICA DO MEDICAMENTO CLONAZEPAM (RIVOTRIL ®)

O medicamento Clonazepam (Rivotril ®) é um benzodiazepínico que não possui mecanismo de ação anticonvulsivante e antipânico definido, embora acredita-se que esteja associado à sua capacidade de salientar a atividade do GABA, que corresponde ao principal neurotransmissor inibitório no Sistema Nervoso Central (SNC). Sendo assim, o medicamento é capaz de suprimir as descargas de pico e onda de crises de TAG e ainda, reduz a frequência, duração, amplitude e propagação ocasionada pelas crises motoras menores.

3.5 CONTRAINDICAÇÃO DO CLONAZEPAM (RIVOTRIL ®)

O medicamento Clonazepam (Rivotril ®) é contra indicado para pacientes que possuem glaucoma agudo de ângulo estreito, possuem algum histórico de hipersensibilidade aos benzodiazepínicos e doenças hepáticas significativas.

3.6 EFEITOS ADVERSOS DO MEDICAMENTO CLONAZEPAM (RIVOTRIL ®)

Efeitos adversos comuns mais recorrentes do medicamento Clonazepam (Rivotril ®) em âmbito neurológico são: ataxia variando entre uma porcentagem de 5% a 30% de usuários do fármaco. Já problemas de coordenação acometem 6%, tontura acometendo 8%, e sonolência acometendo de 37% a 50% dos utilizadores. Já os efeitos psiquiátricos mais comuns são: 25% da população apresenta alteração de humor causada pelo transtorno bipolar. Já efeitos respiratórios como infecção respiratória superior acomete 8% da população consumidora do fármaco. Os efeitos sérios recorrentes são: fadiga, acometendo 7%, depressão também em 7% assim, possuindo pensamentos suicidas e depressão respiratória.

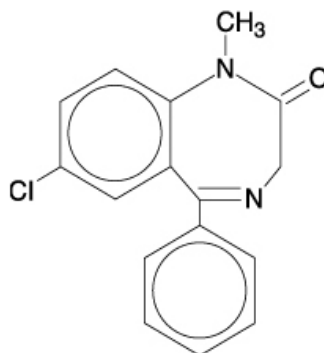
3.7 EFEITOS CLÍNICOS DO CLONAZEPAM (RIVOTRIL ®)

O medicamento Clonazepam (Rivotril ®) é um benzodiazepínico com efeitos ansiolíticos, relaxantes musculares, agenciadores de sedação para procedimentos, hipnóticos, sedativos e contenção de estados de abstinência (por exemplo, etanol e BZD) e outras condições hiperadrenérgicas/estimuladas tais como: convulsões, síndrome serotoninérgica, síndrome neuroléptica maligna, overdose de simpaticomiméticos e doenças psiquiátricas.

3.8 DIAZEPAM (VALIUM ®)

O Diazepam (Valium ®) é um poderoso ansiolítico de ação rápida popular, devido ao seu vasto índice terapêutico, baixa toxicidade e perfil de segurança otimizado. O ativo faz parte do grupo farmacológico das benzodiazepinas. Sendo considerado um protótipo desse grupo, comumente utilizado para tratamento de transtornos de ansiedade, aliviando sintomas de agitação, tremores, alucinação alcoólica e *delirium tremens* agudo. Apesar disso, o Diazepam (Valium ®) ainda é uma droga com alto potencial de transtorno de uso relacionado a eventos adversos (tóxicos graves) (DHALIWAL et al., 2021).

Figura 04 - Estrutura Molecular Diazepam (Valium ®)



Fonte: DHALIWAL (2021).

3.9 FARMACOCINÉTICA DO FÁRMACO DIAZEPAM (VALIUM ®)

O medicamento administrado por via oral, tem sua absorção de uma hora a uma hora e trinta minutos, tendo sua biodisponibilidade superior a 90%. Já a distribuição do fármaco quando ligado a proteínas varia entre 95% a 99.3%. O medicamento é metabolizado no fígado e sua excreção é realizada por via renal e a eliminação da meia-vida ocorre em até quarenta e nove horas.

3.10 FARMACODINÂMICA DO FÁRMACO DIAZEPAM (VALIUM ®)

O mecanismo de ação do Diazepam (Valium ®) não é totalmente compreendido, mas acredita-se que envolva a potenciação da neurotransmissão do ácido gama-aminobutírico (GABA) resultante da ligação no sítio benzodiazepínico do receptor GABA-A.

3.11 CONTRAINDICAÇÃO DO DIAZEPAM (VALIUM ®)

O fármaco Diazepam (Valium ®) é contraindicado para pacientes que possuem glaucoma agudo de ângulo estreito, possuem hipersensibilidade ao Diazepam (Valium ®), Miastenia gravis, pacientes que possuem insuficiência hepática grave, insuficiência respiratória grave e síndrome da apneia do sono.

3.12 EFEITOS ADVERSOS DO DIAZEPAM (VALIUM ®)

Os efeitos adversos mais frequentes do medicamento Diazepam (Valium ®) em vias dermatológicas são: erupções. Os efeitos gastrintestinais: alteração do paladar. Efeitos neurológicos: ataxia, tontura, dor de cabeça, incoordenação e sonolência. Já efeitos psiquiátricos: euforia, e efeitos respiratórios: sangramento do nariz, congestão nasal e irritação nasal. Os efeitos mais sérios neurológicos se dão por meio da depressão do SNC e psiquiátricos são os pensamentos suicidas.

3.13 EFEITOS CLÍNICOS DO DIAZEPAM (VALIUM ®)

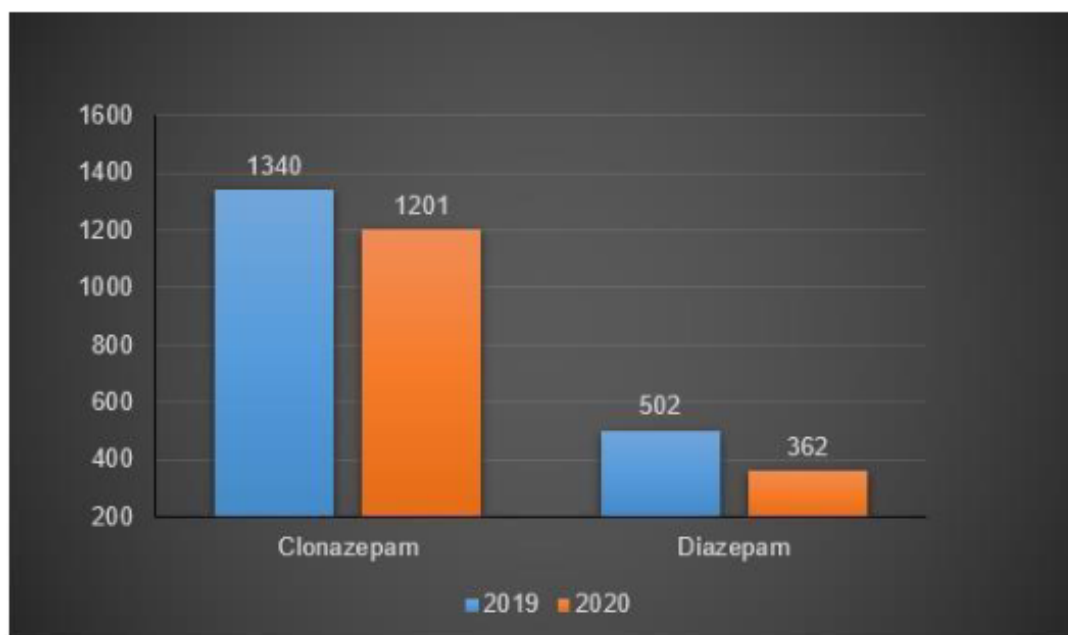
O fármaco Diazepam (Valium ®) é um BZD utilizado para fins ansiolíticos, relaxantes musculares, agentes de sedação para procedimentos e hipnóticos sedativos para atuar em estados de abstinência por exemplo (etanol e BZD) e condições hiperadrenérgicas/estimuladas como por exemplo, convulsões, síndrome serotoninérgica, síndrome neuroléptica maligna, overdose de simpaticomiméticos e doenças psiquiátricas.

3.14 BENZODIAZEPÍNICOS (CLONAZEPAM E DIAZEPAM) X TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

De acordo com as informações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aponta-se que o clonazepam foi o medicamento de uso controlado mais utilizado pelos brasileiros entre os anos de 2007 e 2010, tendo 10 milhões de caixas vendidas em 2010 (SAVALA et al., 2022).

Estudos de Savala (2022), na farmácia municipal de Rondon-PR, entre os anos de 2019 a 2020, demonstrou que o clonazepam foi o ansiolítico mais dispensado nos anos analisados, sendo 1.340 e 1.201 prescrições entre 2019 e 2020 consecutivamente, e constatou-se a diminuição do número de prescrições, 11% quando igualado ao diazepam com 28% de redução nas dispensações em relação ao primeiro ano analisado (SAVALA et al., 2022).

Figura 05 - Prescrições de ansiolíticos dispensadas na farmácia municipal de Rondon - PR, nos anos de 2019 e 2020.



Fonte: SAVALA et al., (2022)

No estudo de Savala (2022), com a finalidade de analisar o perfil dos benzodiazepínicos em pacientes atendidos no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), localizado no município de Conceição do Almeida-Bahia, foram examinados resultados

parecidos, onde o fármaco mais administrado dentre os benzodiazepínicos foi o clonazepam, sendo o destaque sendo administrado por 49,32% das pessoas (110 usuários), seguido do diazepam utilizados por 39,91% (89 usuários) (SAVALA et al., 2022).

As farmácias públicas observaram que o clonazepam também foi o medicamento mais dispensado nas farmácias privadas, com 83 dispensas em 2019 e 71 em 2020. Diferencialmente dos resultados observados neste estudo, os ansiolíticos mais comprados nas farmácias do RS Paim Filho (RS) no ano de 2018, foram Alprazolam(Frontal®) (27,85%), Clonazepam (Rivotril®) (19,98%), consecutivamente do Bromazepam (Lexotan®) (6,70%) e o Lorazepam (Lorax®) (4,76%) de prescrições totais (SAVALA et al., 2022).

Estudos demonstram o Diazepam (Valium®) como o psicofármaco mais prescrito no entanto, no estudo de Savala (2022), o Clonazepam (Rivotril®) foi o BZD mais administrado, seguido por pacientes que usufruem do Diazepam (Valium®) (SAVALA et al., 2022).

Os estudos realizados por Savala (2022), apontaram que o Clonazepam (Rivotril®) foi o fármaco mais utilizado em 2012. Apesar de a ATC (Classificação Anatômica-Terapêutica-Química) considerar o Clonazepam (Rivotril®) um anticonvulsivante, neste estudo, ele foi classificado como ansiolítico, dado que sua utilização é realizada com este propósito no Brasil (SAVALA et al., 2022).

Além disso, foi comprovado que em casos de ansiedade, o Clonazepam (Rivotril®) é o medicamento de primeira escolha para o tratamento dos sintomas, ainda, as prescrições do Clonazepam (Rivotril®) e do Diazepam (Valium®) localizam-se em diversos serviços públicos de saúde por estarem presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). A prevalência de utilização desses benzodiazepínicos se deve a sua eficácia, segurança, baixo custo e devido sua atividade ansiolítica e hipnótica, sendo utilizados como calmantes, sedativos e tranquilizantes (SAVALA et al., 2022).

Como demonstrado nos estudos supracitados, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), entende-se que no Brasil a população idosa está usufruindo cada vez mais de substâncias psicotrópicas, ou seja, fármacos que agem no SNC, entre os anos de 2005 e 2015, a proporção de idosos com mais de 60 anos de idade, têm demonstrando crescimento superior à média mundial, saindo de 9,8% para 14,3%, portanto, o relatório indica que o país está se acercando da taxa de crescimento esperada dos países desenvolvidos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) até 2025, o Brasil terá a sexta maior população de idosos do mundo. Portanto, ao conviver com problemas crônicos de saúde, eles

são consumidores de um vasto número de medicamentos que, embora necessários, podem acarretar complicações e expandir os custos de saúde para indivíduos e governos, se não forem utilizados conforme a prescrição (SAVALA et al., 2022).

4 DISCUSSÕES

Nessa revisão de literatura os tópicos foram divididos em histórico da classe medicamentosa Benzodiazepínicos (Clonazepam e Diazepam), farmacocinética, farmacodinâmica, contraindicações, eventos adversos, efeitos clínicos do fármaco e, por último, retomou-se o objetivo geral do estudo que é relacionar o uso dos benzodiazepínicos com o diagnóstico do TAG por meio de uma revisão de literatura.

De acordo com o estudo de Machado (2015), os benzodiazepínicos são substâncias com propriedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes, miorrelaxantes e também utilizados como pré-anestésicos. No entanto, sua principal utilização é como ansiolítica, porém, todas as categorias desta classe podem causar dependência, acarretando em sequelas físicas e/ou psicológicas. Neste estudo, demonstra-se que os benzodiazepínicos são observados como o maior grupo de medicamentos ansiolíticos sedativos e hipnóticos, os mais utilizados no mundo. A sua efetividade terapêutica e os baixos riscos de intoxicação fizeram com que os clínicos adotassem a sua indicação para o tratamento do TAG. No estudo, evidencia-se que os benzodiazepínicos mais prescritos para a tratamento do TAG são o Clonazepam (Rivotril®) e o Diazepam (Valium®), dois clássicos fármacos, pois seus efeitos se dão principalmente devido à inibição pós-sináptica mediada pelo GABA, gerando efeitos ansiolíticos.

No presente estudo, foi demonstrado que o Clonazepam (Rivotril®), é um clássico benzodiazepínico, pois possui uma estrutura molecular simples e também foi um dos primeiros a serem sintetizados em laboratório, juntamente ao Diazepam (Valium®). Foi visto que, o Clonazepam (Rivotril®) é administrado via oral, com seu pico de concentração de quatro horas, sendo 100% absorvido pelo organismo, possuindo 90% de biodisponibilidade, distribuído e ligando-se a 90% das proteínas, possui metabolismo hepático e é excretado por via renal. Ainda, foi visto que o Clonazepam (Rivotril®) não tem um mecanismo de ação definido, embora conste que esteja relacionado a sua capacidade de aumentar a ação do GABA. O Clonazepam (Rivotril®), mostrou-se apto a suprimir as descargas de pico e onda de crises do TAG. O estudo abrange que o Clonazepam (Rivotril®), possui efeitos adversos decorrentes do uso a longo prazo, entre os principais estão: ataxia, tontura, sonolência, alteração de humor, depressão e infecção respiratória.

Ainda neste estudo, foi constatado que o Diazepam (Valium®), é o segundo mais utilizado para tratar o TAG. O Diazepam (Valium®), possui efeitos ansiolíticos de ação rápida, grande índice terapêutico e com baixo índice de toxicidade. Sendo assim, é capaz de aliviar sintomas de agitação, tremores, alucinação alcoólica e *delirium tremens* agudo. O Diazepam (Valium®) é administrado por via oral, absorvido dentro de uma hora a uma hora e trinta minutos, possui biodisponibilidade superior a 90%, sua distribuição chega a 99,3%, sendo metabolizado pelo fígado e excretado por via renal. O Diazepam (Valium®) não possui um mecanismo de ação totalmente esclarecido, no entanto, acredita-se que envolva a potenciação da neurotransmissão do GABA. O resultado da ligação no sítio BZD do receptor GABA-A. No entanto, mostrou-se que o Diazepam (Valium®), possui efeitos adversos quando utilizados a longo prazo, entre eles, os principais são: erupções na pele, alteração do paladar, ataxia, tontura, dor de cabeça, incoordenação e sonolência.

Por fim, neste estudo, foi constatado por meio da ANVISA que o Clonazepam (Rivotril®), foi o medicamento controlado mais utilizado pelos brasileiros entre os anos de 2007 e 2010. De acordo com o estudo de Savala (2022), entre os anos de 2019 e 2020, foi analisado que o Clonazepam (Rivotril®) foi o ansiolítico mais dispensado quando comparado ao Diazepam (Valium®). Além disso, estudos comprovaram que para o tratamento dos sintomas do TAG, o Clonazepam (Rivotril®) é o fármaco de primeira escolha. De acordo com o IBGE, a população idosa é a que mais utiliza os medicamentos psicotrópicos, demonstrando crescimento de 14,3%. Esses indivíduos convivem diariamente com problemas crônicos de saúde, tornando-se consumidores de um grande número de medicamentos, que podem acarretar complicações e aumentar os custos de saúde para as pessoas e governos, se não forem utilizados de maneira correta.

Na literatura atual ainda não existem métodos de diagnóstico eficazes para o TAG. E não existem tratamentos com finalidade de cura somente alternativos visando a diminuição das sequelas causadas por tal. Equipes multiprofissionais como por exemplo: psicólogos, terapias complementares, psicoterapia e acompanhamento psiquiátrico. É muito importante a psicoterapia para pacientes com essa patologia, pois melhora a qualidade de vida, inserção no ciclo social e no controle da descarga adrenérgica que esses pacientes sofrem diariamente ao conviverem com a TAG. Todos esses tratamentos podem proporcionar uma qualidade de vida maior aos seus portadores. A prevenção do TAG ainda é desconhecida, pois não há compreensão sobre a causa “raiz” da doença como evidenciado na introdução (seção 1) do

presente trabalho. O TAG é mundialmente conhecido, porém ainda existem poucas publicações que demonstram a efetividade e importância da associação do uso dos benzodiazepínicos Clonazepam (Rivotril®) e Diazepam (Valium®) para a profilaxia da enfermidade.

5 CONCLUSÃO

O Clonazepam (Rivotril®) e o Diazepam (Valium®) são dois clássicos fármacos utilizados no tratamento dos sintomas do TAG. Esses fármacos são capazes de promoverem efeitos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, miorrelaxantes e também são utilizados como pré - anestésicos, tendo sua principal utilização como sedativa. Apesar de possuírem um alto índice terapêutico e baixos riscos de intoxicação, o Clonazepam (Rivotril®) e o Diazepam (Valium®) se utilizados de forma incorreta e a longo prazo, podem acarretar problemas de dependência.

O TAG é caracterizado por sintomas ansiosos e de preocupação e também estão relacionados a sinais físicos ligados à hiperatividade autonômica e a tensão muscular. Supõe-se que cerca de 450 milhões de pessoas sofrem com o TAG. Essa patologia, como demonstrado ao longo desse estudo, é a segunda principal causa da diminuição da qualidade de vida das pessoas, pois apenas 24% da população portadora da patologia usufrui de serviços médicos, por desconhecimento da doença, preconceito e falta de treinamento das equipes multidisciplinares para lidar com esses transtornos. Dessa forma, o assunto merece ter maior relevância no meio científico para que se possa entender as nuances dessa doença tão recorrente em adultos brasileiros.

A busca dos artigos abrangeu um período de setembro a novembro de 2022, para a realização deste estudo. O TAG é uma patologia muito comum, portanto foram encontradas diversas publicações científicas dentro dos dez anos estipulados para a execução deste trabalho. Os resultados evidenciados no trabalho aqui citados reforçam a associação positiva entre os portadores do TAG que utilizam o clonazepam (Rivotril®) e o diazepam (Valium®) com o intuito de tratar e diminuir os sintomas da patologia e de acordo com estes estudos citados, os fármacos Clonazepam (Rivotril®) e o Diazepam (Valium®) mostraram eficácia na diminuição dos sintomas provenientes do TAG.

Esta revisão narrativa da literatura irá agregar para futuros estudos sobre a patologia, pois foram compilados os trabalhos mais recentes disponíveis até o presente momento. Os resultados apresentados no decorrer desse estudo podem ajudar a uma maior compreensão sobre o tema, pois estão descritos de forma esclarecedora, concisa e de fácil entendimento para o público do meio científico e para demais pessoas com interesse sobre o assunto.

O objetivo primário deste estudo foi analisar os eventos adversos a longo prazo da utilização dos benzodiazepínicos para o tratamento do TAG e seu impacto na vida de adultos brasileiros. Os objetivos primários do trabalho foram alcançados com êxito, pois ao longo da revisão houve a descrição de forma enfática entre a associação dos eventos adversos dos benzodiazepínicos quando utilizados a longo prazo e seu impacto na vida dos adultos brasileiros. Os objetivos secundários também foram alcançados: Compreender a fisiopatologia TAG e sua profilaxia por meio do uso dos benzodiazepínicos e se os medicamentos Clonazepam (Rivotril®) e Diazepam (Valium®) ainda são utilizados por pacientes portadores do TAG - o que se confirmou, pois, está cada vez mais sendo usufruído para tratar os sintomas ansiosos.

Esta revisão narrativa de literatura obtém potencial para continuação de estudos futuros, visto que se trata de um tema muito comum na atualidade, mas com poucos estudos relacionando o uso do Clonazepam (Rivotril®) e Diazepam (Valium®) com o TAG. Os temas que podem ser abordados principalmente são: O uso das redes sociais para a generalização do TAG com associação do uso exacerbado dos fármacos Clonazepam (Rivotril®) e Diazepam (Valium®), terapias integrativas para tratamento do TAG e auxílio nos impactos negativos gerados pelos sintomas.

6 REFERÊNCIAS

1. BARBOSA, Gean Cardoso Leite; FERRAZ, Jamille Leal; ALVES, Leia Alexandre. Impactos de medicamentos benzodiazepínicos na qualidade de vida de pessoas portadoras de transtorno de ansiedade generalizada. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e523101523202-e523101523202, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23202> Acesso em: 23 set.2022.

2. BRUTON, L.; HILAL-DANDAN, R. **As bases farmacológicas da terapia de Goodman e Gilman**. [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2018. E-book. ISBN 9788580556155. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556155/>. Acesso em: 25 set.2022.

3. Calcaterra NE, Barrow JC. Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium). *ACS Chem Neurosci*. 2014 Apr 16;5(4):253-60. doi: 10.1021/cn5000056. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24552479; PMCID: PMC3990949. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552479/>. Acesso em: 5 out. 2022.

4. DE LIRA SAVALA, Joyce; JUNIOR, Omero Martins Rodrigues. Dependência no uso prolongado dos benzodiazepínicos no tratamento da ansiedade em pacientes idosos: clonazepam versus diazepam. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 12, p. e500111234810-e500111234810, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/34810> Acesso em: 10 out. 2022.

5. DE OLIVEIRA, Joana Darc Lima; MOTA, Lisiane Amim; CASTRO, Geane Freitas Pires. Uso Indiscriminado dos Benzodiazepínicos: a contribuição do farmacêutico para um uso consciente. **Revista Transformar**, n. 7, p. 214-226, 2015.
DO AMARAL, Bruno Daniel Alves; MACHADO, Kaliana Larissa. Benzodiazepínicos: uso crônico e dependência. 2012. Disponível em: <https://web.unifil.br/pergamum/vinculos/000007/000007A8.pdf> Acesso em: 12 out 2022.

6. Dokkedal-Silva V, Berro LF, Galduróz JCF, Tufik S, Andersen ML. Clonazepam: Indications, Side Effects, and Potential for Nonmedical Use. *Harv Rev Psychiatry*. 2019 Sep/Oct;27(5):279-289. doi: 10.1097/HRP.0000000000000227. PMID: 31385811. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31385811/> Acesso em: 20 out.2022.

7. LOPES, Keyla Crystina da Silva Pereira; DOS SANTOS, Walquiria Lene. Transtorno de ansiedade. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. 1, p. 45-50, 2018. Disponível em: <https://revistasfasesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/47> Acesso em: 06 nov.2022.

8.Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Atualizado periodicamente Disponível em: <https://www.dynamed.com> Acesso em: 06 nov.2022

9.NALOTO, Daniele Cristina Comino et al. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, p. 1267-1276, 2016 Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2016.v21n4/1267-1276/> Acesso em: 06 nov.2022.

10.NUNES, Bianca Silva; BASTOS, Fernando Medeiros. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. **Saúde & ciência em ação**, v. 2, n. 2, p. 71-82, 2016 Disponível em: <http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/234/177> Acesso em: 07 nov 2022.

11.PSIQUIATRIA, I. Características básicas do transtorno de ansiedade generalizada. **Medicina (Ribeirão Preto, Online)**, v. 50, n. Supl 1, p. 51-5, 2017. Disponível em:https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5044861/mod_resource/content/2/Caracter%C3%ADsticas%20b%C3%AAsicas%20do%20transtorno%20de%20ansiedade%20generalizada%20.pdf Acesso em: 07 nov.2022.

12.PIRES, Tabline D.'avila Oliveira; DE PAIVA, Maykon Jhuly Martins. O uso em excesso do clonazepam: atribuições do farmacêutico no uso consciente do medicamento. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, p. e315101623880-e315101623880, 2021 . Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23880> Acesso em: 07 nov.2022.