

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**  
**CURSO DE MEDICINA**

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de  
Curso**

Declaro que o trabalho intitulado “Estudo dos efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade” realizado pelo(s) aluno(s) Laura Franco de Moraes Jorge Racy, Rafael Vasconcellos Gusmão, Rodrigo Àzar Abdou e Weverton Augusto Sacchi Leite, está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Me. Alexandre Raphael Junior

Assinatura do Orientador do Trabalho

---

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**  
**CURSO DE MEDICINA**

**Laura Franco de Moraes Jorge Racy**  
**Rafael Vasconcellos Gusmão**  
**Rodrigo Àzar Abdou**  
**Weverton Augusto Sacchi Leite**

**Estudo dos efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em  
pacientes com transtornos de ansiedade.**

**São Paulo**

**2024**

**Laura Franco de Moraes Jorge Racy**

**Rafael Vasconcellos Gusmão**

**Rodrigo Àzar Abdou**

**Weverton Augusto Sacchi Leite**

**Estudo dos efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em  
pacientes com transtornos de ansiedade.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Santo Amaro – UNISA,  
como requisito parcial para obtenção do  
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Rildo Yamaguti  
Lima e Prof. Me. Alexandre Raphael  
Junior

**São Paulo**

**2024**

**Laura Franco de Moraes Jorge Racy**

**Rafael Vasconcellos Gusmão**

**Rodrigo Àzar Abdou**

**Weverton Augusto Sacchi Leite**

**Estudo dos efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em  
pacientes com transtornos de ansiedade.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do  
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Rildo Yamaguti Lima e Prof. Me. Alexandre Raphael  
Junior

São Paulo, 22 de novembro de 2024

**Banca Examinadora**

Prof. Me. Rildo Yamaguti Lima e Prof. Me. Alexandre Raphael Junior

Orientador

Prof. Dr. Antônio Augusto Dall’Agnol Modesto

Avaliador

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Avaliador

**Conceito Final**

---

Laura Franco de Moraes Jorge Racy, Rafael Vasconcellos Gusmão, Rodrigo Àzar Abdou, Weverton Augusto Sacchi Leite, Prof. Me. Rildo Yamaguti Lima e Prof. Me. Alexandre Raphael Junior. *Estudo dos efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

**INTRODUÇÃO:** Os benzodiazepínicos são uma classe de medicamentos amplamente utilizados no tratamento da ansiedade, mas seu uso contínuo pode ter efeitos adversos. Este trabalho visa investigar os efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtorno de ansiedade, com o objetivo de auxiliar na formulação de políticas de saúde e na prática médica. Os benzodiazepínicos atuam no sistema nervoso central, potencializando a ação do GABA e resultando em efeitos sedativos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. Este trabalho tem como objetivo contribuir para a compreensão dos efeitos adversos do uso crônico de benzodiazepínicos em pacientes com transtorno de ansiedade. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada nas bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico, reunindo artigos dos últimos 25 anos e utilizando descritores como "benzodiazepínicos", "transtornos de ansiedade", "efeitos adversos", e "uso contínuo". **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os benzodiazepínicos são absorvidos rapidamente após administração oral e distribuídos para o cérebro e regiões de maior perfusão sanguínea. A metabolização dos benzodiazepínicos ocorre no fígado, onde são transformados em metabólitos inativos. A excreção dos benzodiazepínicos ocorre principalmente pela urina. Os benzodiazepínicos potencializam os efeitos do neurotransmissor GABA no sistema nervoso central, aumentando a abertura dos canais lentos de cloreto e resultando em uma hiperpolarização da membrana neuronal. Os benzodiazepínicos podem causar tolerância, dependência e síndrome de abstinência com uso prolongado. A tolerância ocorre quando a sensibilidade dos receptores diminui, levando a uma diminuição da resposta. A dependência é um ciclo de abuso que resulta na necessidade de doses cada vez maiores para obter o mesmo efeito. A síndrome de abstinência ocorre quando o uso do medicamento é interrompido ou reduzido abruptamente, causando sintomas como tremor, sudorese e convulsões. A terapia combinada com benzodiazepínicos e antidepressivos (ISRSs e IRSNs) é a muito indicada atualmente para o tratamento de transtornos de ansiedade. **CONCLUSÃO:** Os benzodiazepínicos são uma classe farmacológica importante no tratamento da ansiedade, mas seu uso deve ser criterioso e individualizado. A associação com antidepressivos pode ser uma abordagem promissora para o tratamento de longo prazo de transtornos de ansiedade, reduzindo o risco de dependência.

**Palavras-chave:** benzodiazepínicos.transtornos de ansiedade.efeitos adversos.uso contínuo.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Anxiety disorder is a common psychiatric condition that affects the quality of life of many people. Benzodiazepines are a class of drugs widely used to treat anxiety, but their continuous use can have adverse effects. This study aims to investigate the adverse effects of the continuous use of benzodiazepines in patients with anxiety disorders, with the aim of helping to formulate health policies and medical practice. Benzodiazepines act on the central nervous system, potentiating the action of GABA and resulting in sedative, anxiolytic, anticonvulsant and muscle relaxant effects. Continuous use of benzodiazepines can have adverse effects, such as dependence, tolerance and impaired quality of life. This study aims to contribute to understanding the adverse effects of continuous use of benzodiazepines in patients with anxiety disorders.

**METHODOLOGY:** This is a systematic literature review carried out in the Scielo, PubMed and Google Scholar databases, gathering articles from the last 25 years and using descriptors such as “benzodiazepines”, “anxiety disorders”, “adverse effects”, and “continuous use”. **RESULTS AND DISCUSSION:** Benzodiazepines are rapidly absorbed after oral administration and distributed to the brain and regions of greater blood perfusion. Benzodiazepines are metabolized in the liver, where they are transformed into inactive metabolites. Benzodiazepines are excreted mainly through the urine. Benzodiazepines potentiate the effects of the neurotransmitter GABA in the central nervous system, increasing the opening of slow chloride channels and resulting in hyperpolarization of the neuronal membrane. Benzodiazepines can cause tolerance, dependence and withdrawal syndrome with prolonged use. Tolerance occurs when the sensitivity of the receptors decreases, leading to a diminished response. Dependence is a cycle of abuse that results in the need for higher and higher doses to achieve the same effect. Withdrawal syndrome occurs when use of the drug is stopped or reduced abruptly, causing symptoms such as tremor, sweating and convulsions. Combination therapy with benzodiazepines and antidepressants (SSRIs and SNRIs) is currently the most widely indicated for the treatment of anxiety disorders. **CONCLUSION:** Benzodiazepines are an important pharmacological class in the treatment of anxiety, but their use must be judicious and individualized. Combining them with antidepressants may be a promising approach for the long-term treatment of anxiety disorders, reducing the risk of addiction.

**Keywords:** benzodiazepines.anxiety disorders.adverse effects.continuous use.

**SUMÁRIO**

<b>RESUMO.....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>9</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>14</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>5 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>25</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>26</b>

## Estudo dos efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade.

FRANCO DE MORAES JORGE RACY, Laura<sup>1</sup>

VASCONCELLOS GUSMÃO, Rafael<sup>2</sup>

ÀZAR ABDU, Rodrigo<sup>3</sup>

AUGUSTO SACCHI LEITE, Weverton<sup>4</sup>

YAMAGUTI LIMA, Rildo<sup>1</sup>

RAPHAEL JUNIOR, Alexandre<sup>2</sup>

### RESUMO

Os benzodiazepínicos são uma classe de medicamentos amplamente utilizados no tratamento da ansiedade, mas seu uso prolongado pode ter efeitos adversos. Este trabalho visa investigar os efeitos adversos do uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtorno de ansiedade, com o objetivo de auxiliar na formulação de políticas de saúde e na prática médica. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada nas bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico. A metabolização dos benzodiazepínicos ocorre no fígado, onde são transformados em metabólitos inativos. A excreção dos benzodiazepínicos ocorre principalmente pela urina. Os benzodiazepínicos podem causar tolerância, dependência e síndrome de abstinência com uso prolongado. A tolerância ocorre quando a sensibilidade dos receptores diminui, levando a uma diminuição da resposta. A terapia combinada com benzodiazepínicos e antidepressivos é a muito indicada atualmente para o tratamento de transtornos de ansiedade. Por fim, os benzodiazepínicos são uma classe farmacológica importante no tratamento da ansiedade, mas seu uso deve ser criterioso e individualizado.

**Palavras-chave:** benzodiazepínicos. transtornos de ansiedade. efeitos adversos. uso contínuo.

---

<sup>1</sup>Graduando – [laura.racy@hotmail.com](mailto:laura.racy@hotmail.com)

<sup>2</sup>Graduando – [rafaelvasgus@gmail.com](mailto:rafaelvasgus@gmail.com)

<sup>3</sup> Graduação – [rodrigoabdou14@gmail.com](mailto:rodrigoabdou14@gmail.com)

<sup>4</sup> Graduação - [weverton-45@hotmail.com](mailto:weverton-45@hotmail.com)

Professor Orientador - Universidade Santo Amaro - SP – [e-mail@email.com](mailto:e-mail@email.com)

<sup>2</sup> Professor Orientador - Universidade Santo Amaro - SP -

## ABSTRACT

Benzodiazepines are a class of drugs widely used to treat anxiety, but their continuous use can have adverse effects. This study aims to investigate the adverse effects of the continuous use of benzodiazepines in patients with anxiety disorders, in order to help formulate health policies and medical practice. This is a systematic literature review carried out in the Scielo, PubMed and Google Scholar databases. Benzodiazepines are metabolized in the liver, where they are transformed into inactive metabolites. Benzodiazepines are excreted mainly through the urine. Benzodiazepines can cause tolerance, dependence and withdrawal syndrome with prolonged use. Tolerance occurs when the sensitivity of the receptors decreases, leading to a diminished response. Combination therapy with benzodiazepines and antidepressants is currently the most widely indicated treatment for anxiety disorders. Finally, benzodiazepines are an important pharmacological class in the treatment of anxiety, but their use must be judicious and individualized.

**Keywords:** benzodiazepines.anxiety disorders.adverse effects.continuous use.

---

<sup>1</sup>Graduando – [laura.racy@hotmail.com](mailto:laura.racy@hotmail.com)

<sup>2</sup>Graduando – [rafaelvasgus@gmail.com](mailto:rafaelvasgus@gmail.com)

<sup>3</sup> Graduando – [rodrigoabdou14@gmail.com](mailto:rodrigoabdou14@gmail.com)

<sup>4</sup> Graduando - [weverton-45@hotmail.com](mailto:weverton-45@hotmail.com)

Professor Orientador - Universidade Santo Amaro - SP – [e-mail@email.com](mailto:e-mail@email.com)

<sup>2</sup> Professor Orientador - Universidade Santo Amaro - SP –

## 1 INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos constituem uma classe de medicamentos conhecidos como psicotrópicos amplamente prescritos na prática clínica devido às suas quatro principais atividades: ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante e relaxante muscular.<sup>1</sup> Em geral, são indicados para os transtornos de ansiedade, insônia e epilepsia.<sup>1</sup> Alguns principais exemplos desse grupo de fármacos são: Diazepam (comercialmente conhecido como Valium®), Alprazolam (comercialmente conhecido como Xanax®), Clonazepam (comercialmente conhecido como Rivotril®), Lorazepam (comercialmente conhecido como Ativan®), Bromazepam (comercialmente conhecido como Lexotan®), Midazolam (comercialmente conhecido como Dormicum®) e Temazepam (comercialmente conhecido como Restoril®).<sup>1</sup> Um dos principais usos de benzodiazepínicos é no tratamento de pacientes diagnosticados com transtorno de ansiedade, que é definido de forma não técnica como uma sensação de aflição, angústia e perturbação causada pela incerteza em relação com qualquer contexto de perigo.<sup>2</sup> A ansiedade, quando exagerada, é considerada patológica e, nesse caso, se torna prejudicial ao funcionamento psíquico e somático do indivíduo.<sup>3</sup>

Nesse contexto, muitos indivíduos acabam fazendo um uso contínuo de benzodiazepínicos que pode trazer riscos adicionais, tais como dependência, efeitos adversos e comprometimento da qualidade de vida. Portanto, esta revisão bibliográfica tem uma relevância notável, de gerar novos conhecimentos e compreensões a respeito do uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtorno de ansiedade, a fim de auxiliar na formulação de políticas de saúde, na prática médica e na promoção do bem-estar dos pacientes. Além disso, tem o objetivo de identificar os principais efeitos adversos e riscos associados dessas substâncias, assim como, auxiliar profissionais de saúde e prescritores na tomada de decisão clínica mais informada.

Metodologicamente, o trabalho visa rastrear artigos relevantes nos principais bancos de dados científicos, como PubMed, Scielo e Google Acadêmico, utilizando palavras-chave e termos relacionados aos benzodiazepínicos, transtornos de ansiedade e uso contínuo desta classe de medicamentos. Serão selecionados estudos primários e secundários de qualidade, como ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, publicados nos últimos vinte e cinco anos, a fim de garantir uma análise atualizada e rigorosa. Após a seleção e análise dos artigos, os dados serão sintetizados e discutidos para elucidar a efetividade e segurança do uso contínuo dos benzodiazepínicos em pacientes com transtorno de ansiedade.

O transtorno de ansiedade, engloba um espectro de condições psiquiátricas que afeta diariamente a vida de uma grande parcela da população, e podem se apresentar de diferentes formas, como por exemplo, o transtorno da ansiedade generalizada (preocupação excessiva e persistente com diversos eventos ou atividades da vida cotidiana), transtorno do pânico (episódios repetidos e inesperados de intensa ansiedade), fobias (medo intenso e irracional que interfere na vida diária da pessoa), transtorno de ansiedade social (medo intenso e persistente de situações sociais ou de desempenho), entre outros. Na atualidade representa uma demanda crescente de casos. É caracterizado de

forma geral por uma preocupação excessiva, pensamentos inquietantes, tensão e medo desproporcional às circunstâncias. Na sua manifestação patológica, pode afetar significativamente o funcionamento diário de um indivíduo, dificultando interações sociais, desempenho profissional e bem estar geral, o que resulta na piora da qualidade de vida. Eventos estressantes, traumas e condições médicas comórbidas também podem precipitar ou exacerbar os sintomas. As causas do transtorno de ansiedade são multifatoriais, envolvendo componentes genéticos, neurobiológicos, ambientais e psicológicos. A desregulação no sistema neurotransmissor, envolvendo o ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina e noradrenalina tem sido alvo de estudos por estarem envolvidos nas alterações fisiopatológicas do processo da ansiedade. O manejo dos transtornos de ansiedade envolve uma abordagem multimodal, incluindo intervenções psicoterapêuticas, especialmente a Terapia Cognitivo-comportamental (TCC), e farmacológicas. As classes de medicamentos comumente utilizados no tratamento em conjunto com outras terapias são os antidepressivos e os benzodiazepínicos, que estão no enfoque do artigo.<sup>2, 3</sup>

Os benzodiazepínicos (BZDs) são fármacos ansiolíticos cuja eficácia e segurança dependem das propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolização e excreção) e farmacodinâmicas. Sendo altamente lipossolúveis, os BZDs são rapidamente absorvidos e atravessam o Sistema Nervoso Central, com variabilidade entre compostos. Após a absorção, são distribuídos para tecidos de alta perfusão e posteriormente redistribuídos para tecidos menos vascularizados. A metabolização ocorre principalmente no fígado, envolvendo a CYP450, resultando em metabólitos hidrossolúveis. O tempo de meia-vida é variável, classificando-os em ação ultra-curta, curta, intermediária e longa. A eliminação ocorre principalmente pelos rins após a conjugação hepática, facilitando a excreção.<sup>13</sup>

Em relação a Farmacodinâmica, os benzodiazepínicos atuam principalmente no sistema nervoso central, ligando-se a receptores específicos no complexo receptor GABA-A (ácido gama-aminobutírico tipo A), que é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro. Quando os benzodiazepínicos se ligam a esses receptores, eles potencializam a ação do GABA, aumentando a frequência de abertura dos canais de cloro associados ao receptor. Isso leva a uma entrada maior de íons cloro nas células nervosas, tornando-as mais negativas (hiperpolarizadas) e, assim, mais difíceis de serem excitadas. Esse mecanismo resulta em efeitos sedativos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares, que variam conforme o tipo de benzodiazepínico e sua afinidade pelo receptor. Esses fármacos são amplamente utilizados no tratamento da ansiedade, insônia e alguns tipos de crises epiléticas.<sup>11</sup>

Na prática clínica, além da utilização da monoterapia de benzodiazepínicos, vale ressaltar também a associação de benzodiazepínicos e antidepressivos, que é amplamente utilizada no tratamento de transtornos de ansiedade, sendo uma estratégia importante para otimizar os resultados terapêuticos. Os benzodiazepínicos proporcionam alívio rápido dos sintomas ansiosos devido à sua ação direta sobre o sistema GABAérgico, e muitas vezes a terapia combinada acaba sendo utilizada junto aos antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), que auxiliam na manutenção de circuitos neuronais envolvidos na ansiedade.<sup>16</sup>

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Aprofundar o conhecimento sobre o uso de benzodiazepínicos a longo prazo, a fim de promover um melhor prognóstico para pacientes com ansiedade.

## **2.2 Objetivos Específicos**

Investigar cientificamente e detalhadamente as consequências do uso de benzodiazepínicos a longo prazo em pacientes que apresentam transtorno de ansiedade.

Abordar os mecanismos de ação dos benzodiazepínicos e a fisiopatologia do transtorno de ansiedade

Identificar e discorrer sobre os efeitos colaterais indesejados dos benzodiazepínicos.

Estudar e encontrar outros tratamentos benéficos para pacientes com transtorno de ansiedade.

## **3 METODOLOGIA**

### **3.1 Tipo de Pesquisa**

Esta pesquisa é do tipo revisão sistemática de literatura, que buscou sintetizar e analisar de forma ordenada os estudos existentes sobre os efeitos adversos do uso crônico de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade.

### **3.2 Local da Pesquisa**

A pesquisa foi conduzida de forma online, utilizando bases de dados científicas e bibliotecas digitais especializadas. Não foi necessária coleta de dados em campo. Foram consultadas as seguintes bases de dados online: PubMed/MEDLINE, Scielo e Google Acadêmico, e a busca foi realizada utilizando os termos de pesquisa relevantes relacionados aos benzodiazepínicos, transtornos de ansiedade e efeitos adversos.

### **3.3 Sujeitos da Pesquisa/Amostragem**

Para esta revisão sistemática, os sujeitos da pesquisa são os artigos científicos indexados que abordam o uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade. A amostra foi composta por estudos publicados em periódicos científicos indexados nas bases de dados selecionadas.

### **3.4 Critérios Éticos**

Esta pesquisa não envolveu a coleta de dados diretamente de seres humanos ou animais. Portanto, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, ela dispensa a submissão e aprovação em Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e o uso de Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **3.5 Critérios para Inclusão e Exclusão**

Para realização de seleção de artigos científicos para posterior análise, foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

#### **Critérios de Inclusão:**

- Estudos que investigam o uso contínuo de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade.
- Estudos que relatam e analisam os efeitos adversos associados ao uso contínuo de benzodiazepínicos.
- Estudos publicados em periódicos científicos indexados nas bases de dados selecionadas.
- Estudos publicados nos últimos 25 anos para garantir a atualidade das informações.

#### **Critérios de Exclusão:**

- Estudos que não abordam o uso de benzodiazepínicos no contexto de transtornos de ansiedade.
- Estudos que não relatam efeitos adversos associados ao uso contínuo de benzodiazepínicos.
- Estudos com metodologia inadequada (interpretação equivocada dos resultados, análise estatística inadequada) ou baixa qualidade (falta de medidas de confiabilidade, ações tendenciosas, alto risco de viés nos resultados).

### **3.6 Descrição da Coleta de Dados**

Foram realizadas buscas nas bases de dados acima mencionadas, utilizando descritores como "benzodiazepínicos", "transtornos de ansiedade", "efeitos adversos", e "uso contínuo". Foram selecionados artigos que se encaixam nos critérios de inclusão e exclusão. Ocorreu também a extração de dados relevantes dos artigos selecionados, incluindo informações sobre os efeitos adversos, população de estudo, métodos de pesquisa e principais conclusões.

### **3.7 Variáveis de Estudo**

As variáveis de estudo a serem analisadas incluem: efeitos adversos associados ao uso crônico de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ansiedade, características da população estudada (idade, sexo, diagnóstico de transtorno de ansiedade), métodos de pesquisa utilizados nos estudos.

### **3.8 Organização do estudo**

Os artigos selecionados foram analisados com a finalidade de registrar os dados em uma tabela bibliométrica, que contém as seguintes informações: autoria dos artigos, título, ano de publicação, foco da pesquisa.

### **3.9 Instrumento de coleta de dados**

Não foi utilizado um instrumento de coleta de dados específico, uma vez que os dados foram extraídos diretamente dos artigos selecionados.

### **3.10 Análise dos Dados**

A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa. Os resultados dos estudos foram sintetizados e os principais achados foram apresentados de maneira descritiva.

	<b>NOME DO ARTIGO</b>	<b>ANO</b>	<b>AUTORES</b>	<b>PRINCIPAL ACHADO</b>
1	Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental.	2016	Daniele Cristina Comino Naloto, Francine Cristiane Lopes, Silvio Barberato Filho, Luciane Cruz Lopes, Fernando de Sá Del Fiol e Cristiane de Cássia Bergamaschi.	Comparação das prescrições de benzodiazepínicos em adultos e idosos quanto aos indicadores do uso apropriado.
2	Transtornos de ansiedade.	2000	Ana Regina GL Castillo, Rogéria Recondo, Fernando R Asbahr e Gisele G Manfro.	Definição, classificação e tratamento de transtornos de ansiedade.
3	Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social.	2011	Michelle N. LevitanI, Marcos H. N. Chagas, José A. S. Crippa, Gisele G. Manfro, Luiz A. B. Hetem, Nathalia C. Andrada, Giovanni A. Salum, Luciano Isolan, Maria C. F. Ferrari e Antonio E. Nardi.	Achados mais relevantes das diretrizes relativas ao tratamento do transtorno de ansiedade social.
4	Psicofármacos para o tratamento de transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática.	2006	Carlos Renato Moreira Maia, Luis Augusto Rohde.	Prevalência dos transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes e verificação da eficácia e da tolerabilidade dos psicofármacos indicados para esses transtornos em crianças e adolescentes.

5	Chronic use of benzodiazepines among older adults.	2014	Jussara Mendonça Alvarenga, Karla Cristina Giacomini, Antônio Ignácio de Loyola Filho, Elizabeth Uchoa e Josélia Oliveira Araújo Firmo.	Percepção e motivação do uso crônico de benzodiazepínicos em idosos.
6	Pharmacology of antidepressants.	2001	Elliott Richelson.	Funcionamento do downregulation na classe dos antidepressivos
7	Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study.	2014	Sophie Billioti de Gage, Yola Moride, Thierry Ducruet, Tobias Kurth, Hélène Verdoux, Marie Tournier, Antoine Pariente e Bernard Bégaud.	Estudo de caso controle para investigação da relação entre o uso de benzodiazepínicos com o risco de Alzheimer.
8	Benzodiazepine Use and Cognitive Decline in Elderly With Normal Cognition.	2016	Yuhai Zhang, Xiaohua Zhou, Dana H Meranus, Linbo Wang e Walter A Kukull.	Associação do uso de benzodiazepínicos com demência e o efeito do uso a longo prazo em idosos.
9	Risk of Dementia in Long-Term Benzodiazepine Users: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies.	2019	Qian He, Xiaohua Chen, Tang Wu, Liyuan Li e Xiaofan Fei.	Análise de dados a respeito do risco de demência em usuários de benzodiazepínicos a longo prazo.
10	Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica.	2007	RF Sampaio e MC Mancini.	Conceito, classificação, etapas de produção e aspectos do desenvolvimento de revisões sistemáticas.

11	Benzodiazepínicos padrões de uso, tolerância e dependência	2011	Márcio Antonini Bernik, Marcia B. de Macedo Soares, Cláudio de Novaes Soares.	Histórico sobre o surgimento das drogas hipnótico-sedativas e ansiolíticas, evolução do seu consumo ao longo dos últimos anos, os principais conceitos aceitos a respeito dos mecanismos de ação dos benzodiazepínicos, o desenvolvimento de tolerância a seus efeitos e aspectos sobre a síndrome de abstinência.
12	Assessment of dependence and anxiety among benzodiazepine users in a provincial municipality in Rio Grande do Sul, Brazil.	2016	Janaína Barden Schalleberger e Christiane de Fátima Colet.	Níveis de dependência e ansiedade entre os usuários de benzodiazepínicos no serviço de saúde pública.
13	BENZODIAZEPINAS: Consumo em Portugal e Impacto na Saúde Pública	2019	Francisco Paulo Minez Balança Lopes	Implementação de práticas aplicadas à prescrição, ao consumo e ao conhecimento dos benzodiazepínicos.
14	Abuso e Dependência dos Benzodiazepínicos	2008	Nastasy H, Ribeiro M e Marques ACPR	Metabolização e meia vida dos benzodiazepínicos no organismo.
15	Avaliação de propriedades químio-estruturais de fármacos benzodiazepínicos por modelagem computacional	2014	Aída Domithilla da Fonsêca Melo	Avaliação dos cálculos da atividade química da reação de oxidação dos benzodiazepínicos no fígado.

16	Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options	2020	Amir Garakani, James W Murrough, Rafael C freire, Robyn P Thom, Kaitlyn Larkin, Frank D Bom, Dan V losifescu.	Escassez relativa de novos medicamentos sob investigação para transtornos de ansiedade.
17	Psicofarmacologia de antidepressivos	1999	Ricardo Alberto Moreno, Doris Hupfeld Moreno, Márcia Britto de Macedo Soares	Farmacologia de antidepressivos, quanto ao mecanismo de ação, farmacocinética, efeitos colaterais e interações farmacológicas.
18	Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety	2008	Elisa Cascade, Amir H Kalali	Papel da monoterapia de benzodiazepínicos e da associação deste com antidepressivos no tratamento da ansiedade.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

## FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

A classe farmacológica dos benzodiazepínicos (BZDs) é comumente utilizada para o tratamento da ansiedade e suas ações dependem de suas propriedades farmacocinéticas (o que o organismo faz com o fármaco) que inclui absorção, distribuição, metabolização e eliminação, como também de propriedades farmacodinâmicas (o que o fármaco faz no organismo = propriedade terapêutica).

O estudo da farmacocinética dos benzodiazepínicos é crucial para que se entenda as características únicas de cada medicamento, e compreender em qual situação cada tipo de benzodiazepínico deve ser utilizado, oferecendo sua melhor eficácia e segurança. A principal função da farmacocinética é determinar o começo e a duração de cada medicamento.<sup>13</sup>

A primeira etapa da farmacocinética é a absorção. Os principais fatores a considerar nesta etapa são a lipossolubilidade, a ligação com proteínas plasmáticas, e as vias de administração. A lipossolubilidade é a capacidade de uma substância se dissolver em lipídeos (gorduras), facilitando a passagem de membranas celulares compostas por bicamada lipídica. Este fator influencia significativamente o tempo necessário para se atingir a concentração máxima na corrente sanguínea e a extensão de entrada destas substâncias no Sistema Nervoso Central (SNC).<sup>13</sup> Os benzodiazepínicos são altamente lipossolúveis, o que lhes permite uma absorção completa e penetração rápida no SNC, após a ingestão oral. Porém nem todos os benzodiazepínicos apresentam a mesma lipossolubilidade.<sup>14</sup> Dentre esta classe de medicamentos o Alprazolam e o Bromazepam são os que apresentam a menor lipossolubilidade; o Lorazepam e o Oxazepam apresentam lipossolubilidade intermediária; e os que apresentam maior lipossolubilidade são o Diazepam, o Flurazepam e o Midazolam. Além disso, os benzodiazepínicos também são compostos que ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas (variando desde 70% para o Alprazolam, até perto de 99% para o Diazepam). Como possuem uma elevada extensão de ligação às proteínas, atravessam facilmente as barreiras biológicas (por difusão) e são absorvidas quase na sua totalidade. Portanto quanto maior a lipossolubilidade e a ligação proteica, maior a absorção do benzodiazepínico.<sup>13</sup>

Em relação às vias de administração, os benzodiazepínicos podem ser administrados por via oral, intramuscular (IM), intravenosa (IV), sublingual e retal, sendo a mais comum a via oral.<sup>13</sup> Todos os medicamentos são utilizados por meio da via oral, porém alguns podem também apresentar outras vias de administração. O Clotiazepam pode ser administrado por via intramuscular e intravenosa; o Estazolam por via retal; o Lorazepam por via intramuscular e intravenosa; o Temazepam por via intramuscular e intravenosa; o Phenazepam por via intramuscular, intravenosa e retal.<sup>15</sup>

Na segunda etapa, a distribuição, após uma administração IV, ou por via oral nos compostos que são rapidamente absorvidos, as BZDs são primeiramente captadas para o cérebro e regiões de maior perfusão sanguínea, sendo de seguida redistribuídas para os tecidos menos vascularizados (como por exemplo os músculos e tecido adiposo). A extensão com que esta redistribuição das BZDs ocorre, depende da sua lipossolubilidade, o que influencia diretamente a duração do seu efeito. Em geral, o volume de

distribuição das BZDs é elevado, sendo ainda superior na população geriátrica, uma vez que estes possuem maiores índices de massa gorda. Devido a esta característica, as BZDs são amplamente distribuídas no nosso organismo, acumulando-se principalmente no tecido adiposo e no SNC, por serem estas as regiões do corpo humano com os níveis mais elevados de lípidos.<sup>13</sup>

A terceira etapa consiste na metabolização. Nesta etapa, o fármaco passa por um processo de degradação hepática, gerando metabólitos resultantes com maior teor hidrossolúvel. O principal responsável por essa degradação é a enzima da família do Citocromo P450 (CYP450). Cada benzodiazepínico é metabolizado no fígado de uma forma diferente. O diazepam, o prazepam e o clorazepato são transformados em desmetildiazepam, conseqüentemente em oxazepam e por fim, conjugados (transformados em um metabólito inativo); o Clordiazepóxido é transformado em Desmetilclordiazepóxido, depois em Demoxepam, depois em Desmetildiazepam, depois em Oxazepam, para finalmente sofrer conjugação; o Alprazolam e o Triazolam são transformados em metabólitos alfa-hidroxi-alprazolam e alfa-hidroxi-triazolam respectivamente, e por fim são conjugados; o Flurazepam pode ser transformado tanto em hidroxietilflurazepam quanto Desalquil-flurazepam, e depois é conjugado; Já o metabolismo de algumas BZDs, como o Oxazepam e o Lorazepam, apenas corresponde a esta reação de conjugação. Por isso, estes BZDs estão especialmente indicados na terapêutica da população geriátrica e de indivíduos com doenças hepáticas, sendo eliminados mais facilmente pelo organismo.<sup>13</sup>

Na metabolização, um critério muito importante para ser analisado é o tempo de meia vida, que consiste no tempo que a concentração do fármaco chega na metade após sua administração. Os BZDs podem ser classificados quanto sua duração de ação e ao seu tempo de meia vida, que consiste no tempo necessário para que a concentração do fármaco no organismo seja reduzida pela metade. De acordo com a duração da ação, podem ser separados como ação curta e ação longa. Os de ação curta são aqueles em que seu tempo de efeito é inferior a 24h e os de ação longa caracterizam-se por um tempo superior a 24h. A duração do efeito das BZDs tem relação com o tempo de meia vida destas moléculas, entretanto, a meia vida mais longa não determina necessariamente o tempo superior de atuação do fármaco exclusivamente, sendo apenas um dos fatores, mas não o único que determina a ação do medicamento. De acordo com o tempo de meia vida, podemos classifica-los em 4 categorias, Ultra curta (Midazolam, Triazolam, 24h). O tempo de meia vida depende da velocidade a que estas moléculas são metabolizadas no fígado.<sup>13</sup>

A quarta etapa é a excreção, que consiste na eliminação dos fármacos principalmente pela urina. Esta etapa depende da metabolização do fígado, que transforma os medicamentos em metabólitos inativos (mais hidrossolúveis), para que possam ser facilmente excretados.<sup>13</sup>

Além da Farmacocinética, é de extrema importância conhecer a Farmacodinâmica, que consiste no estudo do mecanismo de ação do fármaco. O mecanismo de ação dos benzodiazepínicos está relacionado à sua capacidade de potencializar os efeitos do neurotransmissor GABA (ácido gamaaminobutírico) no sistema nervoso central. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro, ou seja, ele diminui a atividade neuronal, promovendo relaxamento e redução da ansiedade. Os benzodiazepínicos

umentam a eficácia do GABA ao se ligarem aos receptores específicos chamados receptores GABA-A, que são compostos basicamente de famílias de subunidades Alfa, Beta e  $\gamma$ . A subunidade alfa dos receptores de benzodiazepínicos têm um papel crucial na modulação da neurotransmissão inibitória e refere-se às proteínas receptoras específicas que compõem esses receptores que, por sua vez, são membros da família dos receptores de neurotransmissores chamados receptores de GABA-A. Existem várias isoformas da subunidade alfa, incluindo alfa-1, alfa-2, alfa-3 e alfa-5, cada uma com distribuição específica no cérebro. Os benzodiazepínicos se ligam a um sítio específico de alta afinidade, na interface da subunidade Alfa e da subunidade  $\gamma$ 2, essa ligação potencializa a ação do GABA, aumentando a abertura dos canais lentos de cloreto, o que resulta em uma hiperpolarização da membrana neuronal que afasta o potencial pós-sináptico do valor limiar e, conseqüentemente, na inibição da transmissão neuronal.<sup>11</sup>

Os benzodiazepínicos são uma classe medicamentosa já previamente conhecida por ter alguns efeitos colaterais relevantes, dentre eles, é comum o aparecimento de sonolência excessiva durante o dia, o que pode interferir nas atividades cotidianas. A coordenação motora e a memória também podem ser prejudicadas, aumentando o risco de quedas e acidentes. Tonturas e zumbidos nos ouvidos são outros sintomas frequentes. Em alguns casos, pode ocorrer uma reação paradoxal, com excitação e agressividade, principalmente em crianças, idosos e pessoas com deficiência mental. O uso prolongado pode levar à "anestesia emocional", com uma diminuição da capacidade de sentir emoções. Idosos são mais suscetíveis a interações medicamentosas, piora cognitiva e maior risco de quedas. Além disso, existe o risco de dependência, especialmente com o uso prolongado.<sup>14</sup>

## **TOLERÂNCIA, DEPENDÊNCIA E ABSTINÊNCIA**

A maioria dos problemas relacionados com as BZDs deve-se às suas reações adversas, das quais se destacam os fenômenos de tolerância, dependência e síndrome de abstinência. O tratamento prolongado com BZDs pode originar tolerância, uma vez que ao longo do tempo, a sensibilidade dos receptores fica reduzida, levando a uma diminuição da resposta, mesmo não havendo abuso ou aumento da dose destes fármacos. Assim, a tolerância manifesta-se por perda da eficácia das BZDs, sendo necessário aumentar a dose destes fármacos para se verificar os mesmos efeitos. Com o uso prolongado dessa classe, a Tolerância do fármaco no organismo começa a aumentar gradativamente, desta forma o indivíduo acaba necessitando de doses cada vez maiores para obter o mesmo efeito positivo sob sua condição emocional. Assim, o uso por longos períodos, ocasiona um ciclo de abuso e resulta na maior parte dos casos em dependência do fármaco<sup>13</sup>.

Alguns dos fatores que promovem o desenvolvimento da dependência são: curta duração de ação, altas doses, alta potência, dependência de outros medicamentos ou de álcool, alterações de personalidade e uso sem supervisão.<sup>13</sup> Neste cenário, uma possível interrupção ou redução abrupta do uso do medicamento, desencadeia sintomas característicos de síndrome de abstinência. Metade dos pacientes que usam benzodiazepínicos por mais de 12 meses evoluem com síndrome de abstinência (provavelmente ainda mais em clínicas especializadas). Os sintomas podem ser divididos em menores (tremor,

sudorese, palpitações, letargia, náuseas, vômitos, anorexia, sintomas gripais, cefaleia e dores musculares, insônia, irritabilidade, dificuldade de concentração, inquietação, agitação, pesadelos, disforia, prejuízo da memória e sensações de despersonalização ou desrealização) e maiores (convulsões, alucinações e delirium). Estes devem ser diferenciados dos sintomas de rebote, que se caracterizam pelo retorno dos sintomas originais para os quais os benzodiazepínicos foram prescritos, numa intensidade significativamente maior.<sup>14</sup>

Os sintomas da abstinência começam progressivamente dentro de 2 a 3 dias após a parada de benzodiazepínicos de meia-vida curta, e de 5 a 10 dias após a parada de benzodiazepínicos de meia-vida longa, podendo também ocorrer após a diminuição da dose. A retirada gradual da medicação e um acompanhamento psicológico mais frequente e prolongado colaboram no alívio destes sintomas e são consideradas as melhores e mais efetivas técnicas atualmente. Pacientes que não conseguem concluir o plano de redução gradual podem se beneficiar da troca para um agente de meia-vida mais longa, como o diazepam ou clonazepam. Comparado a outros benzodiazepínicos e barbitúricos, o diazepam mostrou ser a droga de escolha de substituição para pacientes com dependência, por ser rapidamente absorvido e por ter um metabólito de longa duração – o desmetildiazepam – o que torna a droga ideal para o esquema de redução gradual, pois apresenta uma redução mais suave nos níveis sanguíneos.<sup>14</sup>

### **ASSOCIAÇÃO BZD + ATD**

No cenário atual muitos autores têm ressaltado a relevância da terapia combinada (benzodiazepínicos + antidepressivos) para o tratamento de transtornos de ansiedade, sendo a mais indicada atualmente. Os antidepressivos mais associados e prescritos para essa finalidade são os inibidores de recaptção de serotonina (ISRSs) e inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs). Eles atuam inibindo a recaptção desses neurotransmissores na fenda sináptica, o que resulta em uma maior concentração dessas substâncias, aumentando sua disponibilidade no sistema nervoso central e conseqüentemente causando uma diminuição de receptores desses neurotransmissores a longo prazo, um processo chamado de downregulation, que é fundamental para promover uma modulação mais equilibrada dos circuitos neurais, diminuindo a hiperatividade do sistema serotoninérgico e adrenérgico. Uma meta-análise recente relatou que a maioria dos ISRSs e IRSNs são mais eficazes do que o placebo no TAG, com escitalopram e duloxetina potencialmente tendo os maiores tamanhos de efeito.<sup>6, 16, 17</sup>

Destacamos que, no contexto de atenção primária para pacientes com ansiedade, muitas vezes a prescrição inicial é realizada apenas com benzodiazepínicos, enquanto dentro do espectro de médicos psiquiatras, a associação e utilização dos antidepressivos é amplamente utilizada. De acordo com pesquisa realizada em 2007, 112,8 milhões de prescrições de benzodiazepínicos foram preenchidas, das quais 55% foram prescritas por um médico de cuidados primários, 16% por um psiquiatra e os restantes 29% por médicos com outras especializações. Além disso, foi comparado também entre os médicos de atenção primária e os psiquiatras, as porcentagem de uso de

cada medicamento para o tratamento de ansiedade, que contemplam: benzodiazepínicos, antidepressivos, benzodiazepínicos associados com antidepressivos e outros medicamentos. No cenário das drogas prescritas por médicos na atenção primária, 42% são benzodiazepínicos, 45% são antidepressivos, 9% são de associações dos dois e 4% são de outros medicamentos. Já em relação aos psiquiatras, as prescrições são de: 22% de benzodiazepínicos, 54% de antidepressivos, 20% de associações dos dois e 4% de outros medicamentos. A partir disso, podemos ressaltar que os médicos mais especializados no tratamento de ansiedade, no caso os psiquiatras, utilizam menos a monoterapia de benzodiazepínicos e mais a associação de benzodiazepínicos com antidepressivos.<sup>18</sup> Isso se deve em grande parte pela perspectiva de tratamento a longo prazo que a associação dos medicamentos fornece, com estudos indicando que para longos períodos, os antidepressivos são a escolha mais efetiva e com maior margem de segurança no tratamento de ansiedade, com os benzodiazepínicos sendo recomendados por períodos menores, tendo sua maior efetividade nos meses iniciais de tratamento, para controle de picos e crises mais severas do transtorno.<sup>16</sup>

## **5 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os benzodiazepínicos são fármacos com inúmeras indicações, em especial no tratamento a curto prazo do transtorno de ansiedade, devido ao seu mecanismo farmacocinético e farmacodinâmico. Mostrou-se seguro e eficaz com poucos efeitos adversos ao ser administrado de forma controlada. Quando associados a alguns antidepressivos há uma grande possibilidade de complementar a terapêutica reduzindo sobretudo a dependência e tolerância, destacando-se que a prescrição deve ser criteriosa e individualizada.

## REFERÊNCIAS

1. Naloto DCC, Lopes FC, Barberato Filho S, Lopes LC, Del Fiol F de S, Bergamaschi C de C. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2016 Apr;21(4):1267–76.
2. Castillo ARG, Recondo R, Asbahr FR, Manfro GG. Transtornos de ansiedade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000 Dec;22(suppl 2):20–3.
3. Levitan MN, Chagas MHN, Crippa JAS, Manfro GG, Hetem LAB, Andrada NC, et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do

- transtorno de ansiedade social. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2011 Sep;33(3):292–302.
4. Maia CRM, Rohde LA. Psicofármacos para o tratamento de transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2006 Nov 14;29(1):72–9.
  5. Alvarenga JM, Giacomini KC, Loyola Filho AI de, Uchoa E, Firmo JOA. Chronic use of benzodiazepines among older adults. *Revista de Saúde Pública* [Internet]. 2014 Dec;48(6):866–72.
  6. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc*. 2001 May;76(5):511-27. doi: 10.4065/76.5.511. PMID: 11357798.
  7. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014 Sep 9;349:g5205.
  8. Zhang Y, Zhou X, Meranus DH, Wang L, Kukull WA. Benzodiazepine Use and Cognitive Decline in Elderly With Normal Cognition. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2016 Apr;30(2):113–7.
  9. He Q, Chen X, Wu T, Li L, Fei X. Risk of Dementia in Long-Term Benzodiazepine Users: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* [Internet]. 2019 Jan;15(1):9–19.
  10. Sampaio, RF e Mancini, MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Brazilian Journal of Physical Therapy* [online]. 2007 Fev, v. 11, n. 1, pp. 83-89.
  11. Bernik MA, Soares MB de M, Soares C de N. Benzodiazepínicos padrões de uso, tolerância e dependência. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 48, n. 1, p. 131–137, 2011 maio.
  12. Schalleberger JB, Colet C de F. Assessment of dependence and anxiety among benzodiazepine users in a provincial municipality in Rio Grande do Sul, Brazil. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* [online]. 2016 Jun, v. 38, n. 02, p. 63–70.
  13. Lopes FPMB. (2019). *Benzodiazepinas: Consumo em Portugal e Impacto na Saúde Pública* (Master's thesis, Universidade de Lisboa (Portugal)).
  14. Nastasy H, Ribeiro M, Marques ACPR. Abuso e dependência dos benzodiazepínicos. *Projeto Diretrizes*. 2008;1-10.
  15. Melo ADDF. (2014). Avaliação de propriedades químico-estruturais de fármacos benzodiazepínicos por modelagem computacional.
  16. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, Iosifescu DV. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020 Dec 23;11:595584.

17. Moreno RA, Moreno DH, Soares MB de M. Psicofarmacologia de antidepressivos. Brazilian Journal of Psychiatry [online]. 1999 Maio, v. 21, suppl 1, pp. 24-40.
18. Cascade E, Kalali AH. Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety. Psychiatry (Edgmont). 2008 Sep;5(9):21-2. PMID: 19727256; PMCID: PMC2687085.