

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LAURA JANINE SOARES REIS

**REAÇÕES DE DEPENDÊNCIA E EFEITOS COLATERAIS ASSOCIADOS AO USO
DE BENZODIAZEPÍNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Juazeiro do Norte – CE
2022

LAURA JANINE SOARES REIS

**REAÇÕES DE DEPENDÊNCIA E EFEITOS COLATERAIS ASSOCIADOS AO USO
DE BENZODIAZEPÍNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof.^a. Ma. Raíra Justino Oliveira Costa

Juazeiro do Norte – CE
2022

LAURA JANINE SOARES REIS

**REAÇÕES DE DEPENDÊNCIA E EFEITOS COLATERAIS ASSOCIADOS AO USO
DE BENZODIAZEPÍNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof.^a. Ma. Raíra Justino Oliveira Costa

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a: Ma. Raíra Justino Oliveira Costa
Orientador

Prof.^o: Me. Cícero Roberto Nascimento Saraiva
Examinador 1

Prof.^a: Dra. Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro
Examinadora 2

*Dedico este trabalho aos meus pais Eliel e
Elisângela pelo grandioso amor.*

REAÇÕES DE DEPENDÊNCIA E EFEITOS COLATERAIS ASSOCIADOS AO USO DE BENZODIAZEPÍNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Laura Janine Soares Reis¹
Raíra Justino Oliveira Costa².

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura a respeito da dependência e dos efeitos colaterais associados ao uso dos Benzodiazepínicos (BZDs). Foram utilizadas para obtenção dos artigos as plataformas de pesquisa *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Public Medline* (PubMed). Os descritores aplicados foram: “benzodiazepínicos”, “dependência” e “efeitos colaterais”, estas nas línguas portuguesa e inglesa, cruzadas utilizando “and”. Os estudos incluídos na pesquisa são do tipo ensaio clínico controlado, estudo de coorte, estudo caso controle e relato de caso nos idiomas inglês e português, publicados de 2020 a 2022. Após a aplicação dos critérios de seleção, elegeu-se 14 artigos originais para compor esse estudo. Um dos efeitos adversos mais relatados pelos autores foram as reações causadas ao sistema cardiovascular, onde foram citadas: más formações cardíacas, contrações ventriculares prematuras, bradicardia, taquicardia, entre outras. A associação entre o uso de BDZs de ação prolongada e fraturas de membros superiores e inferiores, bem como, os eventos associados ao sono também foram frequentemente relatados, além de sua associação ao risco de apneia devido ao efeito do medicamento como relaxante muscular. Com base nos dados apresentados, a exposição aos BZDs está relacionada a uma variedade de efeitos colaterais, especialmente efeitos que afetam o sistema cardiovascular, um fator preocupante principalmente durante o primeiro trimestre de gestação devido aos riscos de malformações gerais. Além disso, deve-se ter um cuidado especial em determinados grupos como crianças, idosos e indivíduos com distúrbio de sono.

Palavras chave: Farmacodependência. Receptores GABA-A. Reações adversas. Uso prolongado.

DEPENDENCE REACTIONS AND SIDE EFFECTS ASSOCIATED WITH THE USE OF BENZODIAZEPINES: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

The present study aimed to carry out a systematic review of the literature regarding dependence and side effects associated with the use of Benzodiazepines (BZDs). The research platforms Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Public Medline (PubMed) were used to obtain the articles. The descriptors applied were: “benzodiazepines”, “dependence” and “side effects”, these in Portuguese and English, crossed using “and”. The studies included in the survey are controlled clinical trials, cohort studies, case-control studies and case reports in English and Portuguese, published from 2020 to 2022. After applying the selection criteria, 14 original articles were selected for compose this study. One of the adverse effects most reported by the authors was the reactions caused to the cardiovascular system, where the following were mentioned: cardiac

¹ Discente do Curso de Biomedicina, E-mail: laaurareis@hotmail.com

² Docente do Curso de Biomedicina, E-mail: raira@leaosampaio.edu.br

malformations, premature ventricular contractions, bradycardia, tachycardia, among others. The association between the use of long-acting BDZs and upper and lower limb fractures, as well as events associated with sleep, were also frequently reported, in addition to their association with the risk of apnea due to the drug's effect as a muscle relaxant. Based on the data presented, exposure to BZDs is related to a variety of side effects, especially effects that affect the cardiovascular system, a worrying factor mainly during the first trimester of pregnancy due to the risks of general malformations. In addition, special care must be taken in certain groups such as children, the elderly and individuals with sleep disorders.

Keywords: Drug addiction. GABA-A receptors. Adverse reactions. Prolonged use.

1 INTRODUÇÃO

Fármacos psicotrópicos são substâncias que atuam causando efeitos sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). Dentre essas substâncias destaca-se os Benzodiazepínicos (BZDs), uma classe medicamentosa descoberta na década de 1960. Esses medicamentos são usados principalmente como hipnóticos e ansiolíticos, sendo considerados de grande importância clínica por promoverem o alívio de sintomas ansiosos além de apresentar ação anticonvulsivante e miorelaxante. São fármacos que possuem ação depressora, atuando na estimulação do neurotransmissor responsável pela inibição da atividade cerebral, o Ácido Gama-Aminobutírico (*Gamma-AminoButyric Acid – GABA*) (CANTILINO; MONTEIRO, 2017; MANTOVANI; QUAGLIATO, 2019).

A exposição da população a situações de estresse no cotidiano pós-moderno resulta em sintomas ansiosos diversos, distúrbios do sono e síndrome do pânico, sendo considerada uma possível explicação da utilização crônica de fármacos. De fato, os BZDs são considerados eficazes em conter os sintomas, no entanto, suas indicações devem ser clinicamente designadas as psicopatologias específicas, não sendo considerada medicação de primeira escolha para outras condições mentais (DA COSTA et al., 2020).

O uso prolongado de BDZs com intenção de cessar desconfortos breves como a insônia, tende a ocasionar problemas de tolerância e dependência à medicação, isso porque são medicamentos que proporcionam alta capacidade de tolerância, demandando de doses cada vez mais elevadas para alcançar o efeito desejado, resultando em sérios riscos à saúde, causando prejuízos evitáveis caso fossem administradas doses seguras e de curta duração. Os efeitos adversos dos BZDs são: tontura, sonolência, fadiga, amnésia anterógrada e falta de coordenação motora (CAMPOS; ROSA; GONZAGA, 2017; FARIA et al., 2019; FEGADOLLI; VARELA; CARLINI, 2019).

As reações de dependência e a presença marcante de efeitos colaterais relacionados aos Benzodiazepínicos geralmente acontecem pela utilização de tais medicamentos sem prescrição médica, como recomendações feitas por parentes, vizinhos e amigos, ou utilização incorreta de dose e tempo, se tornando assim um fator preocupante para a saúde do indivíduo.

Dessa forma, informações sobre as principais consequências relacionadas ao uso de BZDs são úteis para orientar e alertar profissionais da saúde e a população em geral sobre o cuidado acerca da utilização de fármacos dessa classe. Portanto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura a respeito da dependência e dos efeitos colaterais associados ao uso dos Benzodiazepínicos.

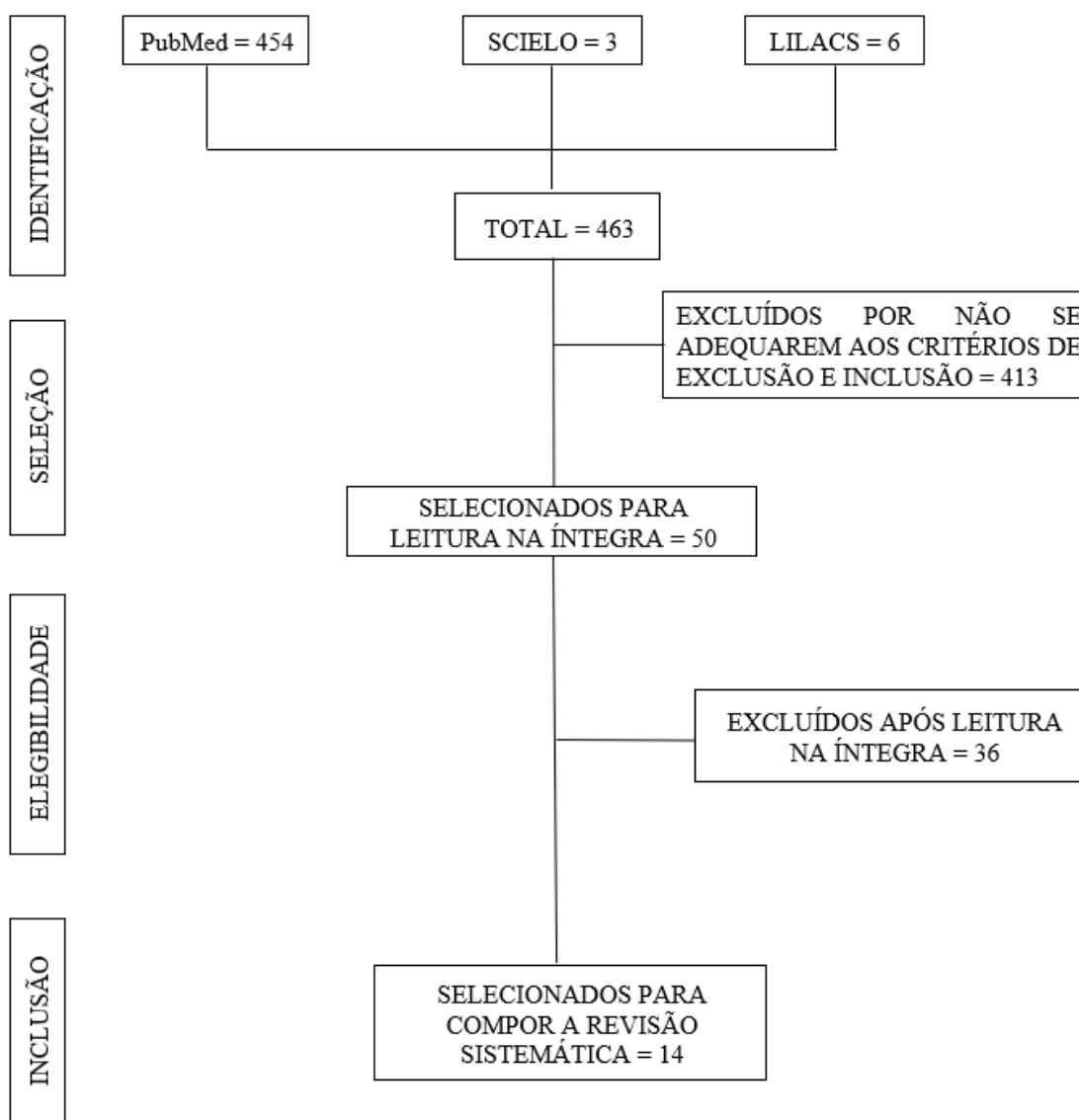
2 DESENVOLVIMENTO

Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma revisão sistemática de literatura. Inicialmente foi feita a busca dos artigos através das plataformas de pesquisa, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e *Public Medline* (PubMed). Foram aplicados os descritores: “benzodiazepínicos”, “dependência” e “efeitos colaterais”, estas nas línguas portuguesa e inglesa, cruzadas utilizando o moderador booleano “and”.

A pesquisa dos artigos foi realizada durante os meses de agosto e setembro de 2022. Foram incluídos na pesquisa estudos do tipo ensaio clínico controlado, estudo de coorte, estudo caso controle e relato de caso nos idiomas inglês e português, publicados de 2020 a 2022. Além disso, foram excluídos artigos duplicados e que não estivessem disponíveis na íntegra caracterizantes por serem outras revisões. Também foram excluídos artigos que após a leitura do título e resumo não apresentaram relevância para o presente estudo.

Foram identificados 463 artigos, dentre os quais 454 foram extraídos da PubMed, 3 da SCIELO e 6 do LILACS. Após a aplicação dos critérios de seleção, elegeu-se 14 artigos originais que após serem lidos integralmente e analisados, foram utilizados como amostra para esse estudo. As etapas de seleção estão descritas na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção de artigos sobre os Benzodiazepínicos e seus principais efeitos adversos.



Fonte: Dados da Pesquisa (2022).

O principal idioma dos artigos foi o inglês (92,86%), seguido pelo português (7,14%). Dos estudos selecionados apenas 21,43% eram do tipo experimentais e 78,57% do tipo observacionais. Dentre os artigos observacionais foi distribuído o percentual da seguinte forma: 9,09% eram estudos de caso-controle, 18,18% eram relatos de caso, 18,18% eram estudos transversais e 54,55% estudos de coorte.

Os principais pontos refletidos pelos artigos escolhidos e seus principais resultados vão ser expostos em seguida, através do Quadro 1.

Quadro 1 – Resultados dos artigos selecionados em relação ao uso de Benzodiazepínicos e os principais pontos relacionados aos efeitos adversos.

Título do artigo	Autores e ano da publicação	Objetivo do artigo	Principais resultados
Benzodiazepine Treatment and Fracture Risk in Young Persons With Anxiety Disorders.	BUSHNELL, G. et al., 2020.	Determinar se crianças e adultos jovens com transtornos de ansiedade iniciando o tratamento com benzodiazepínicos têm um risco aumentado de fraturas a curto prazo em comparação com iniciadores de ISRS.	Um aumento da taxa de fraturas em crianças que iniciaram BZDs de ação prolongada foram maiores do que as taxas em adultos jovens.
Comparison of Medication Prescribing Before and After the COVID-19 Pandemic Among Nursing Home Residents in Ontario, Canada.	CAMPITELLI, M. A. et al., 2021.	Examinar a associação entre a pandemia de COVID-19 e as mudanças na prescrição de medicamentos entre residentes de asilos.	Isolamento social, solidão, aumento da prevalência de depressão, comportamentos responsivos entre os residentes, juntamente com menos opções não farmacológicas disponíveis para manejo podem ter contribuído para o aumento da prescrição de medicamentos.
Comparing the impact on the prognosis of acute myocardial infarction critical patients of using midazolam, propofol, and dexmedetomidine for sedation.	JIANG, X.; YAN, M., 2021.	Comparar o impacto no prognóstico entre midazolam, propofol e dexmedetomidina em pacientes críticos com IAM recebendo terapia sedativa.	Apenas o Midazolam teve associação significativa com o aumento da mortalidade. Propofol ou dexmedetomidina são preferidos para serem usados em pacientes críticos com IAM para terapia sedativa.
Acute angle closure triggered by oral benzodiazepines.	MATOS, A. G. et al., 2021.	Relatar os casos de dois pacientes não idosos apresentando AAC bilateral após um único uso de dois benzodiazepínicos de meia-vida longa, clonazepam e alprazolam.	Pacientes com hipermetropia ou glaucoma, devem ser examinados por um oftalmologista antes de iniciar terapia medicamentosa. Devem ser avisados também de possíveis sintomas decorrentes do aumento da PIO e serem monitorados para distúrbios durante o período inicial após a utilização de benzodiazepínicos.
Perfil de consumo de benzodiazepínicos e condições de saúde dos usuários na estratégia saúde da família.	MATTOS, M. et al., 2021.	Analisar o perfil de consumo e condições de saúde de usuários de benzodiazepínicos na Estratégia Saúde da Família no município de Rondonópolis/MT.	É necessário repensar as políticas públicas de medicamentos evitando a medicalização desnecessária, principalmente da população feminina,

			estas, as maiores consumidoras de benzodiazepínicos.
First-trimester exposure to benzodiazepines and risk of congenital malformations in offspring: A population-based cohort study in South Korea.	NOH, Y. et al., 2022.	Avaliar a associação entre o uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre e o risco de malformações congênicas maiores.	Um pequeno risco de malformações gerais está relacionado a exposição a benzodiazepínicos, particularmente na dose diária mais alta durante o primeiro trimestre de gestação.
Pregabalin abuse and dependence during insomnia and protocol for short-term withdrawal management with diazepam: examples from case reports.	PAPANNA, B. et al., 2021.	Explorar como as equipes podem lidar com a insônia em pacientes viciados em PGN durante as internações hospitalares, interromper rapidamente a PGN, utilizar medicação de curto prazo para evitar sintomas de abstinência e riscos neurológicos em um ambiente controlado e dar alta ao paciente do hospital ou serviços com tratamentos mais saudáveis para insônia.	A PGN tem fortes efeitos viciantes em pessoas que têm insônia e é abusada principalmente por suas propriedades hipnóticas ou indutoras do sono quando outros medicamentos falharam. O DZ pode gerenciar os sintomas de abstinência de PGN.
Associations of Benzodiazepine with Adverse Prognosis in Heart Failure Patients with Insomnia.	SATO, Y. et al., 2020.	Esclarecer as associações de benzodiazepínicos e Z-drogas com prognóstico em pacientes com IC com insônia.	Os medicamentos Z são relativamente mais seguros do que os benzodiazepínicos porque têm um baixo potencial de abuso e os pacientes não desenvolvem tolerância a eles tão rapidamente.
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part I. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics.	SCHÜTTLER, J. et al., 2020.	Investigar a farmacocinética e farmacodinâmica do remiazolam após infusão contínua.	O remimazolam caracterizou-se por um perfil farmacocinético-farmacodinâmico com início rápido, recuperação rápida e efeitos colaterais hemodinâmicos moderados.
Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment.	STÖHR, T. et al., 2021.	Caracterizar as propriedades farmacocinéticas e segurança do remimazolam em indivíduos com insuficiência renal e hepática.	Como a C_{max} após um bolus iv de remiazolam não foi afetada por insuficiência hepática ou renal, não são necessários ajustes de dose. Nenhum evento adverso inesperado relacionado ao

			remiazolam foi observado em indivíduos com insuficiência renal ou hepática.
Incidence of and Characteristics Associated with Long-term Benzodiazepine Use in Finland.	TAIPALE, H. et al., 2020.	Investigar a incidência de uso prolongado de benzodiazepínicos e drogas relacionadas (BZDR) e fatores associados ao desenvolvimento do uso prolongado implementando um desenho de acompanhamento com novos usuários de BZDR.	A incidência de uso subsequente de BZDR em longo prazo em indivíduos que iniciam o seu uso é alta, especialmente entre idosos.
Association of Hypnotic Drug Use with Fall Incidents in Hospitalized Elderly Patients: A Case-Crossover Study.	TORII, H. et al., 2020.	Investigar se o uso de 3 principais drogas hipnóticas, ou seja, agonistas dos receptores de benzodiazepínicos, ramelteon e suvorexant, está realmente associado ao risco de queda em pacientes idosos hospitalizados.	O uso de drogas hipnóticas, especialmente agonistas de receptores benzodiazepínicos, foi um fator de risco significativo para incidentes de queda em pacientes idosos hospitalizados. A administração de suvorexant pode ser uma opção alternativa mais segura para pacientes idosos.
Pharmacotherapy in the Management of Anxiety and Pain During Acute Coronary Syndromes and the Risk of Developing Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder.	VON KÄNEL, R. et al., 2021.	Testar a hipótese de que a exposição aos benzodiazepínicos durante a SCA está associada ao aumento da gravidade do PTSS 3 meses depois.	Apesar dos efeitos ansiolíticos de curto prazo durante a SCA, o uso de benzodiazepínicos pode aumentar o risco de TEPT induzida por SCA com significado clínico, comprometendo assim a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes.
Midazolam Premedication Immediately Before Surgery Is Not Associated with Early Postoperative Delirium.	WANG, M. L. et al., 2021.	Avaliar o efeito do midazolam intravenoso como pré-medicação na incidência de delírio pós-operatório em idosos.	A pré-medicação com midazolam não foi associada à maior incidência de delírio no pós-operatório imediato. Esses resultados sugerem que a fisiopatologia do delírio pós-operatório é provavelmente complexa e não um resultado direto da exposição a uma pequena dose de pré-medicação com midazolam.

Fonte: Dados da Pesquisa (2022).

Lista de Abreviaturas e Siglas:

AAC – Fechamento Angular Agudo, Bolus iv – Infusão em Bolus, BZDR – Benzodiazepínicos e Drogas Relacionadas, *C_{max}* – Concentração Sérica Máxima, DZ – Diazepam, IAM – Infarto Agudo do Miocárdio, IC – Insuficiência Cardíaca, ISRS – Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina, PGN – Pregabalina, PIO – Pressão Intraocular, PTSS – Sintomas de Transtorno de Estresse Pós Traumático, SCA – Síndrome Coronariana Aguda, TEPT – Transtorno de Estresse Pós Traumático.

Durante a análise dos artigos selecionados para compor a pesquisa foram analisadas informações importantes em relação as reações de dependência e efeitos colaterais associados ao uso de BDZs. Porém foram vistos outros dados importantes, destacando-se informações sobre o perfil de utilização com informações em relação a faixa etária e sexo, BDZs mais prescritos e sobre a interferência de acontecimentos sociais no uso.

Segundo Mattos et al. (2021), as mulheres são as que mais consomem BZDs em relação aos homens, a faixa etária com maior incidência de uso foram de 40 a 59 anos, seguida por 60 a 69 anos, com média de 56,6 anos. Grande parte relatou sedentarismo, mas negaram a prática de tabagismo e etilismo, bem como afirmaram ter pelo menos uma doença autorreferida tendo como as mais prevalentes: ansiedade, depressão, hipertensão arterial, artrite e/ou artrose e diabetes mellitus. Os BZDs mais prescritos foram: Clonazepam, Diazepam e Bromazepam, respectivamente.

Já Campitelli et al. (2021) citam o aumento significativo de antipsicóticos, benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes e opioides em residentes de lares de idosos associados ao surgimento da pandemia de COVID-19. Os autores descrevem que esse fato ocorreu em consequência do isolamento social e da solidão, além do aumento da prevalência de depressão. O fato do aumento da utilização de BZDs durante o período pandêmico que ocorreu no início de 2020, pode ter contribuído para a facilidade de encontrar artigos sobre essa temática publicados nos últimos 3 anos.

Em relação aos efeitos adversos, após a leitura dos artigos foi observado que um dos mais relatados pelos autores foram as reações causadas ao sistema cardiovascular. Dos estudos inclusos na pesquisa, quatro citaram alterações nesse sistema, sendo eles os artigos de Noh et al. (2022), Jiang e Yan (2021), Sato et al. (2020) e Schüttler et al. (2020). Dentre as alterações listadas pelos autores podem ser citadas: más formações cardíacas, maior risco de reinternação após Insuficiência Cardíaca (IC), contrações ventriculares prematuras, bradicardia, taquicardia, ritmo nodal, além de variações na pressão arterial e na pulsação.

Segundo Noh et al. (2022) o uso de BZD no primeiro trimestre da gestação foi associado a um pequeno aumento do risco de malformações gerais, especialmente defeitos cardíacos que ocorreu com a administração de Midazolam, Alprazolam, Diazepam e Etillofazepato. Os autores mencionam que o risco aumentado para malformações gerais e defeitos cardíacos foi maior no grupo de uma dose média diária equivalente a Lorazepam $>2,5\text{mg}/\text{dia}$. Ademais, é mencionando no estudo o risco aumentando de aborto espontâneo associado a exposição aos BZDs no início da gravidez, representando a teratogenicidade gestacional dessas substâncias.

Com relação a Jiang e Yan (2021) o uso de Midazolam para terapia sedativa em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) foi consideravelmente relacionado a maior tempo de ventilação mecânica e permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), além de uma maior taxa de mortalidade quando comparado ao uso de Propofol ou Dexmedetomidina. Os autores explicam que o Midazolam tem eventos cardiorrespiratórios graves e possíveis reações paradoxais. Os efeitos colaterais citados são: contrações ventriculares prematuras, episódios vasovagais, bradicardia, taquicardia, ritmo nodal, além de variações na pressão arterial e na pulsação. O Midazolam foi relatado ainda como indutor de espasmo da artéria.

Para Sato et al. (2020) o uso de BZDs está associado a um maior risco de reinternação em pacientes com IC. No estudo foi observado níveis mais baixos de sódio no grupo de BZDs, indicando aumento da ativação neuro-hormonal. Já no estudo de Schüttler et al. (2020), os autores relatam alguns efeitos do Remimazolam, um novo benzodiazepínico de ação ultracurta para sedação e anestesia intravenosa. Os efeitos observados foram: efeitos na pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, entre outros.

Outro quadro relatado frequentemente pelos autores foi a associação entre o uso de BDZs e fraturas. De acordo com Taipale et al. (2020) o padrão de tratamento de BDZ de longo prazo mais comum é com uma dosagem baixa e constante, sem aumento da dose. Ainda assim, os eventos adversos relacionados com o tratamento a longo prazo com o uso desses fármacos são de fato um problema real, especialmente em indivíduos mais velhos, como o aumento do risco de quedas e fraturas. Semelhante a este estudo, Torii et al. (2020), relatam que os agonistas de receptores benzodiazepínicos mostram associações estatisticamente significativas com incidentes de queda, devendo ter um cuidado especial quando são administrados em idosos.

Para Bushnell et al. (2020) foi observada uma taxa elevada de fraturas de membros superiores e inferiores em crianças que iniciaram o uso de BZDs em comparação com o tratamento com Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina (ISRS). Além disso, foram observados maiores riscos de queda e fraturas nas primeiras semanas após o início do uso, segundo a literatura sobre idosos. Há também relatos de que as taxas de fraturas foram maiores em crianças que iniciaram o uso de tais fármacos com ação prolongada.

Com relação a eventos associados ao sono, Sato et al. (2020) associaram o uso de BZDs a alguns efeitos colaterais como a insônia de rebote e sintomas de abstinência. Dentre os efeitos psicológicos que podem ser desencadeados, os autores citam o estresse emocional, a ansiedade, nervosismo, depressão e irritabilidade. Ainda relacionado ao sono, essas substâncias podem agir suprimindo o impulso respiratório e ter efeitos relaxantes musculares, prejudicando assim

a capacidade do paciente de respirar durante o sono e associando seu uso ao desenvolvimento da apneia do sono.

Da mesma forma, Papanna et al. (2021) também citam a insônia de rebote em seu estudo desencadeada pela abstinência, nesse caso causada por PGN. O DZ foi utilizado temporariamente como tratamento e por curto prazo para combater os sinais de abstinência causados por PGN, segundo o estudo, o DZ foi eficaz na redução gradual desses sinais. No entanto, o DZ também é interrompido antes da alta, devido a política de não prescrever BZDs para pacientes que não estão hospitalizados, visto que, são substâncias que causam dependência.

Já Schüttler et al. (2020) também mencionam a apneia como um dos eventos adversos observados, além de, movimentos involuntários, notados em alguns indivíduos, hiperatividade psicomotora, tosse, soluço e espirros. Os autores mencionam que todos os eventos adversos foram classificados como leves ou moderados e que não foram encontradas alterações ou tendências clinicamente significativas em nenhum dos parâmetros laboratoriais clínicos.

Dentre os efeitos deletérios associados ao uso dos BZDs também foram encontradas pesquisas que relatam alterações a nível de sistema nervoso central e aumento da vulnerabilidade de pacientes que apresentavam problemas de saúde prévios.

Matos et al. (2021) relatam dois casos de pacientes com menos de 45 anos de idade com fechamento agudo do ângulo bilateral decorrentes do uso de BZDs de meia-vida longa (Clonazepam e Alprazolam), os autores explicam que tal acontecimento ocorre devido ao medicamento contribuir para o bloqueio neurotransmissor acetilcolina no sistema nervoso central, podendo interferir no tônus parassimpático da íris e os músculos do corpo ciliar. Além disso, os autores também relataram que tal risco estava associado ao uso de BZDs em pessoas que não haviam sido previamente expostas a esses medicamentos, indicando que os usuários de primeira viagem têm risco aumentado principalmente nos primeiros 7 dias após a ingestão.

Von Känel et al. (2021) mostraram que os BZDs têm influência sobre o risco de desenvolvimento de Transtorno de Estresse Pós Traumático (TEPT) mais grave, 3 meses depois de receberam dosagens do medicamento horas após o IAM indicando que tais medicamentos podem elevar consideravelmente o risco de desenvolver TEPT. No artigo é descrito que esses fármacos podem interferir na reaprendizagem e na recuperação do trauma, aumentando a vulnerabilidade dos pacientes em reagir a comportamentos pós-traumáticos em momentos de estresse e estímulos relacionados ao trauma.

Durante a pesquisa também pode ser observado que alguns trabalhos estão sendo voltados para a busca de novos fármacos com algumas vantagens envolvendo sua dosagem, bem como a sua utilização antes de cirurgias.

Em um estudo realizado por Stöhr et al. (2021) utilizando o remimazolam, os pesquisadores esclarecem que o mesmo tem propriedades farmacocinéticas previsíveis dentro da faixa de dose estudada, com isso, o medicamento pode ser utilizado sem ajuste de dose em qualquer estágio de insuficiência renal bem como de insuficiência hepática. Segundo Wang et al. (2021) o midazolam intravenoso administrado como pré-medicação imediatamente antes de cirurgia não está associado a maior risco de delírio pós-operatório.

4 CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados, a exposição aos BZDs está relacionada a uma variedade de efeitos colaterais, especialmente efeitos que afetam o sistema cardiovascular, se tornando um fator preocupante, indicando a necessidade de cuidado em relação ao uso e orientações de prescrição, principalmente em gestantes devido aos possíveis riscos de malformações e aborto espontâneo. Além disso, outro fator de preocupação relatado nas pesquisas é a utilização de BZDs de longa duração quando prescritas para crianças e idosos devido a riscos, como quedas e fratura.

Outra consequência que se destacou em relação ao uso de BZDs foi seu efeito como relaxante muscular, podendo levar a supressão do impulso respiratório sendo um fator prejudicial durante o sono devido ao risco de desenvolver a apneia. Porém, algumas pesquisas trouxeram informações positivas sobre essa classe de fármaco, como os esforços para desenvolvimento de medicamentos com menos efeitos adversos e atendendo a públicos com uma maior restrição, como pacientes com insuficiência renal e insuficiência hepática.

Dada a proporção substancial da diversidade de efeitos em consequência da exposição a esses fármacos, novas pesquisas são urgentemente necessárias para continuar a estudar a segurança da medicação. Também são necessárias buscas por novos fármacos que possam oferecer menos reações adversas e problemas associados ao uso contínuo.

REFERÊNCIAS

BUSHNELL G. A. et al. Benzodiazepine Treatment and Fracture Risk in Young Persons With Anxiety Disorders. *Pediatrics*, v. 146, n. 1. 2020.

CAMPITELLI, M. A. et al. Comparison of Medication Prescribing Before and After the COVID-19 Pandemic Among Nursing Home Residents in Ontario, Canada. **JAMA Netw Open**, v. 4, n. 8. 2021.

CAMPOS, N. P. S.; ROSA, C. A.; GONZAGA, M. F. N. Uso indiscriminado de Benzodiazepínicos. **Revista Saúde em Foco**, v. 1, n. 9. 2017.

CANTILINO, A.; MONTEIRO, D. **Psiquiatria Clínica: um guia para médicos e profissionais de saúde mental**, 1. ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2017.

DA COSTA, C. A. F. et al. Uso indiscriminado dos benzodiazepínicos na sociedade moderna: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6. 2020.

FARIA, J. S. S. et al. Benzodiazepínicos: revendo o uso para o desuso. **Revista de Medicina**, v. 98, n. 6. 2019.

FEGADOLLI, C.; VARELA, N. M. D.; CARLINI, E. L. A. Uso e abuso de benzodiazepínicos na atenção primária à saúde: práticas profissionais no Brasil e em Cuba. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 6. 2019.

JIANG, X.; YAN, M. Comparing the impact on the prognosis of acute myocardial infarction critical patients of using midazolam, propofol, and dexmedetomidine for sedation. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 21, n. 1. 2021.

MANTOVANI, C. M. L.; QUAGLIATO, F. F. Uso abusivo de benzodiazepínicos: o processo de desprescrição. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 21, n. 3. 2019.

MATOS, A. G. et al. Acute angle closure triggered by oral benzodiazepines. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 84, n. 2. 2021.

MATTOS, M. et al. Perfil de consumo de benzodiazepínicos e condições de saúde dos usuários na estratégia saúde da família / Benzodiazepine consumption profile and users' health conditions in the family health strategy. **Rev. Assoc. Méd.**, v. 65, n. 4. 2021.

NOH, Y. et al. First-trimester exposure to benzodiazepines and risk of congenital malformations in offspring: A population-based cohort study in South Korea. **Journal Pmed**, v. 19, n. 3. 2022.

PAPANNA, B. et al. Pregabalin abuse and dependence during insomnia and protocol for short-term withdrawal management with diazepam: examples from case reports. **Sleep Sci**, v. 14, n. 0. 2021.

SATO, Y. et al. Associations of Benzodiazepine with Adverse Prognosis in Heart Failure Patients with Insomnia. **J Am Heart Assoc**, v. 7, n. 9. 2020.

SCHÜTTLER, J. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part I. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics. **Anesthesiology**, v. 132, n. 4. 2020.

STÖHR, T, Colin PJ, Ossig J, Pesic M, Borkett K, Winkle P, Struys MMRF, Schippers F. Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment. **Br J Anaesth**, v. 127, n. 3. 2021.

TAIPALE, H. et al. Incidence of and Characteristics Associated with Long-term Benzodiazepine Use in Finland. **JAMA Netw Open**, v. 3, n. 10. 2020.

TORII, H. et al. Association of Hypnotic Drug Use with Fall Incidents in Hospitalized Elderly Patients: A Case-Crossover Study. **Biol Pharm Bull**, v. 43, n. 6. 2020.

VON KÄNEL, R. et al. Pharmacotherapy in the Management of Anxiety and Pain During Acute Coronary Syndromes and the Risk of Developing Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder. **J Am Heart Assoc**, v. 19, n. 10. 2021.

WANG, M. L. et al. Perioperative Medicine Research Group. Midazolam Premedication Immediately Before Surgery Is Not Associated with Early Postoperative Delirium. **Anesth Analg**, v. 133, n. 3. 2021.