

O uso de benzodiazepínicos no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e do transtorno de pânico

Prof.ª Dr.ª Carmita H. N. Abdo

O Diazepam no transtorno de ansiedade generalizada

O diazepam é um benzodiazepínico com propriedades ansiolíticas que tem rápido início de ação e longa duração de seus efeitos em diversas situações clínicas, como o transtorno de ansiedade generalizado¹. Seu mecanismo de ação envolve a facilitação da atividade GABA em diversos sítios, resultando em diminuição da excitabilidade dos neurônios¹. A ligação alostérica no sistema límbico está relacionada aos efeitos ansiolíticos¹. Por sua vez, a buspirona tem ação antagonista dopaminérgica, porém pode ter função agonista dopaminérgica em algumas condições^{2,3}.

O presente estudo foi realizado para comparar a eficácia e segurança da buspirona e do diazepam em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada, já que a eficácia do diazepam está bem documentada³.

Métodos

Estudo randomizado, duplo-cego em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada sintomáticos. Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 65 anos. Os pacientes deveriam ter pontuação ≥ 18 na Escala de Ansiedade de Hamilton e ≥ 9 na Escala de Ansiedade de Covi³.

Um período inicial de 7 dias de *washout* com placebo foi utilizado para eliminar os respondedores ao placebo. Exame físico, exames laboratoriais e eletrocardiograma foram realizados no início do estudo e após 4 semanas³.

CRM-SP: 22.932 | RQE Psiquiatria: 6.285

Livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP).

Recebido: 12 de abril de 2021

Aceito: 12 de maio de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: N. Abdo C. O uso de benzodiazepínicos no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e do transtorno de pânico. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S57-S64. <https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5646>

A dose inicial foi de buspirona 5 mg, 2x/dia ou diazepam 5 mg, 2x/dia. Aumento de dose foi flexível durante o estudo, porém não era possível aumentar mais que 5 mg/dia a cada 3-4 dias nos primeiros 13 dias e, após, era permitido aumentar até 10 mg/dia a cada 2-3 dias. A dose máxima foi de 50 mg/dia. No entanto, nenhum paciente utilizou mais que 40 mg/dia durante o estudo³.

Os pacientes foram avaliados pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A), Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), Escala Raskini-Covi, *physician's global ratings*, *doctor's disposition form*, Lipman-Rickets symptom checklist-56 (SCL), *profile of mood states* (POMS), além de formulário de avaliação do sono e inventário sociodemográfico. As avaliações foram realizadas no início e a cada 4 semanas, com exceção do *doctor's disposition form*, realizado apenas no final do estudo³.

Resultados

Foram incluídos 85 pacientes no período de *washout* e 66 atingiram os critérios para inclusão no estudo, sendo 51 randomizados para buspirona e 15 para diazepam. Dez pacientes foram excluídos da análise de eficácia (8 do grupo buspirona e 2 do diazepam) por terem recebido o fármaco do estudo por menos de 7 dias ou por terem utilizado outro fármaco psicotrópico durante o estudo. Assim, 56 pacientes (43 buspirona e 13 diazepam) foram incluídos na análise de eficácia³.

Não foram encontradas diferenças de ansiedade ou de outros critérios de inclusão entre os grupos no início do estudo. Completaram as 4 semanas do estudo 69% dos pacientes do grupo diazepam e 67% do grupo buspirona³.

A idade média dos pacientes foi de 40,8 anos, sendo 77% do sexo masculino. A idade média

de do primeiro episódio psiquiátrico foi de 30,5 anos e 70% dos pacientes foram tratados previamente com fármacos. Mais de 75% dos pacientes de cada grupo apresentavam sintomas por 3 meses ou mais. Não houve diferenças entre os grupos em relação a estas variáveis³.

Ambos os grupos permanecerem número igual de dias no estudo. A dose máxima diária ($p < 0,03$) e a dose média diária (16,5 mg vs. 13,0 mg; $p < 0,01$) do fármaco foram maiores no grupo buspirona³.

Na semana 1, houve uma tendência de maior eficácia do diazepam, em comparação à buspirona, na melhora da pontuação da escala HAM-A ($p = 0,06$), sendo que na semana 2 esta superioridade do diazepam ficou estabelecida ($p = 0,03$). Não houve diferença entre os grupos na escala HAM-A no final do estudo³.

O fator psíquico também apresentou melhor significativa com o diazepam, em comparação à buspirona na semana 1 ($p = 0,04$). Também houve melhora significativa no grupo diazepam versus buspirona no fator somático na semana 2 ($p < 0,02$)³.

Em relação à escala HAM-D, houve melhora mais acentuada no grupo diazepam do que no grupo buspirona na semana 1 ($p < 0,03$) e na semana 2 ($p < 0,02$). No final do estudo, houve uma tendência favorável ao diazepam ($p < 0,09$)³.

O diazepam também foi superior à buspirona na avaliação pelo item melhora global – opinião subjetiva na *physician's global ratings of improvement* na semana 1 ($p < 0,01$), mas sem diferenças nas semanas seguintes. Resultados semelhantes foram observados na melhora global – opinião do médico, com o diazepam superior nas semanas 1 ($p < 0,05$) e 2 ($p < 0,05$) e sem diferença nas avaliações seguintes³.

O *doctor's disposition*, que avaliou variáveis como abandono do tratamento, melhora, eventos adversos, comparação com fármacos prévios, não mostrou diferenças entre os grupos diazepam e buspirona. Porém, houve tendência favorável ao diazepam na comparação com fármacos prévios ($p = 0,06$)³.

Em relação ao sono, não houve diferenças entre os grupos em relação ao tempo que levou para dormir e tempo de sono, porém houve melhora mais acentuada no tempo acordado nas semanas 1 ($p < 0,01$) e 2 ($p < 0,03$) com o diazepam, em comparação à buspirona, sem diferenças na semana 4.³

Não houve diferenças significativas entre os grupos na escala Raskin-Covi no final do estudo³.

Na escala de sintomas SCL, houve melhora mais significativa no grupo diazepam vs. buspirona na semana 1 na pontuação total ($p < 0,05$), fator ansiedade ($p < 0,01$), fator medo ($p < 0,01$), além de tendência mais favorável nos fatores depressão ($p < 0,06$) e somatização ($p < 0,06$). No final do estudo, não houve diferença entre os grupos³.

Em relação à escala POMS, o diazepam foi significativamente melhor que a buspirona na semana 1 na pontuação total ($p < 0,05$) e fator tensão/ansiedade ($p < 0,01$), o que também foi observado na semana 2 ($p < 0,05$ para pontuação total e $< 0,001$ para fator tensão/ansiedade), porém a buspirona foi melhor no fator vigor ($p < 0,01$). No final do estudo, não houve diferença entre os grupos³.

Efeitos adversos foram mais frequentes com o diazepam (67%) do que com a buspirona (53%), assim como efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central (47% vs. 25%). Sintomas gastrointestinais foram mais relatados no grupo buspirona (24%) do que no grupo diazepam

(13%). Não houve diferenças em relação a sinais vitais ou avaliações laboratoriais entre os grupos³.

Conclusão

Diazepam e buspirona são equivalentes em eficácia após 4 semanas de tratamento, porém **o diazepam apresenta início de ação significativamente mais rápido do que a buspirona. O diazepam ainda apresentou início significativamente mais rápido de ação sobre a sintomatologia depressiva associada à ansiedade.**

A vantagem de início mais rápido de ação favorecendo do diazepam parece superar a discreta maior frequência de eventos adversos observados com o diazepam.

COMENTÁRIO MÉDICO

Estudo que comparou eficácia e segurança da buspirona e do diazepam em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada teve desenho randomizado, duplo-cego, incluindo indivíduos com idade entre 18 e 65 anos, os quais deveriam ter pontuação ≥ 18 na Escala de Ansiedade de Hamilton e ≥ 9 na Escala de Ansiedade de Covi.³

Os pacientes foram avaliados por diversas escalas. As avaliações foram realizadas no começo e ao longo de 4 semanas, com exceção da *doctor's disposition form*, aplicado apenas no final do estudo.³

Inicialmente, foram incluídos 85 pacientes. Após a exclusão dos que não preencheram os critérios, 56 pacientes (43 buspirona e 13 diazepam) passaram a análise de eficácia.³

A dose inicial foi de buspirona 5 mg (2 vezes/dia) ou diazepam 5 mg (2 vezes/dia), com aumento

flexível, até o máximo de 50 mg/dia. No entanto, nenhum paciente utilizou mais que 40 mg/dia durante esse estudo³. Ambos os grupos permaneceram em número igual de dias no estudo. A dose máxima diária e a dose média dos fármacos foram maiores no grupo buspirona³.

Não houve diferença entre os grupos na escala HAM-A no final do estudo³. Por outro lado, em relação à escala HAM-D, houve melhora mais acentuada no grupo diazepam do que no grupo buspirona nas semanas 1 e 2. Ao final do estudo, houve tendência favorável ao diazepam³.

O fator psíquico também apresentou melhora significativa com o diazepam, em comparação à buspirona na semana 1. Houve, ainda, melhora significativa no grupo diazepam *versus* buspirona no fator somático na semana 2³.

Concluindo, diazepam e buspirona são equivalentes em eficácia após 4 semanas de tratamento, contudo diazepam apresenta início de ação significativamente mais rápido e age significativamente mais rápido sobre a sintomatologia depressiva associada à ansiedade.

O clonazepam no transtorno de pânico

O transtorno de pânico é prevalente, afetando de 1,6 a 2,2% da população mundial⁴, sendo caracterizado por ataques de pânico não esperados e recorrentes e preocupação persistente sobre futuros ataques de pânico e suas consequências⁴. Quanto mais tempo os pacientes permanecem sem tratamento, maior o risco de não ter resposta ao tratamento farmacológico⁴.

OS ataques de pânico se originam em uma rede que integra várias estruturas do tronco, amígdala, hipotálamo medial e regiões corticais, envolvendo sistemas serotoninérgicos, GABAérgicos e receptores benzodiazepínicos⁴.

O transtorno de pânico tem sido tratado primariamente com drogas que possuem propriedades ansiolíticas, como os benzodiazepínicos (BZD)⁴. Os benzodiazepínicos aumentam a potência do GABA ao modular os receptores GABAérgicos. Outras estratégias surgiram, como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)⁴.

A presente revisão foi realizada com o objetivo de avaliar o posicionamento dos BZD e ISRS no tratamento do transtorno de pânico⁴.

Métodos

Foram buscados estudos controlados com placebo sobre o tratamento farmacológico do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia, publicados entre 1997 e 2017⁴.

Resultados

Foram incluídos 24 artigos nesta revisão, nos quais o desfecho primário foi a redução da frequência dos ataques de pânico ou a porcentagem de pacientes livres de ataques de pânico no final do estudo⁴.

Os BZD são mais prescritos do que os antidepressivos no tratamento dos transtornos de ansiedade, embora apenas estudos abertos ou controlados com placebo envolvendo o clonazepam tenham sido encontrados. Porém, devido ao intervalo de tempo da busca, podem ter sido perdidos alguns estudos importantes sobre BZD⁴.

Diversos estudos induziram os ataques de pânico em laboratório em pacientes com transtorno de pânico, com cafeína ou técnicas respiratórias, pois sabe-se que o CO₂ aumenta a ansiedade e induz ataques⁴. Assim, um agente realmente eficaz anti-pânico deve incluir propriedades de bloquear pânico induzido por CO₂ e ataques espontâneos⁴.

Em um estudo randomizado e duplo-cego, Nardi avaliou clonazepam 2 mg e placebo em ataques de pânico induzidos. No grupo clonazepam, apenas 18,2% tiveram ataques de pânico e leves, enquanto no grupo placebo, 81,8% dos pacientes tiveram ataques de pânico e de intensidade moderada/importante após indução com CO₂, confirmando que o clonazepam 2 mg, em dose única, atenua de forma significativa os efeitos de pânico induzidos por CO₂⁴.

Em estudo aberto, 86% de pacientes com transtorno de pânico que apresentaram ataques de pânico induzidos, não tiveram os ataques após 6 semanas de tratamento com clonazepam 2 mg/dia, confirmando achados de estudo piloto que utilizou clonazepam 2 mg/dia por 10 dias⁴.

Outro estudo demonstrou que o tratamento com clonazepam, 1 a 4 mg/dia por 3 anos resulta em resposta rápida pelas escalas Impressão Clínica Global – Gravidade e Melhora (CGI-S e CGI-I), *PD Severity Scale*, ansiedade antecipatória, *overall phobic avoidance* e escala de ansiedade de Hamilton⁴.

Em estudo multicêntrico de otimização de dose com 438 pacientes e duração de 6 semanas, o clonazepam 0,5-4 mg/dia titulado por 3 semanas e mantido em dose ótima por mais 3 semanas, o clonazepam foi mais eficaz clinicamente e estatisticamente do que o placebo, na redução de ataques de pânico e em avaliações pelas escalas CGI e CGI-S, quantidade de medo e evitação associada a sintomas fóbicos e duração da ansiedade antecipatória⁴.

Rosenbaum e cols realizaram estudo multicêntrico com duração de 9 semanas e diferentes doses de clonazepam (0,5 a 4 mg/dia vs. placebo). Todas as doses se associaram a melhora clínica, porém com melhora estatística, em comparação ao placebo, com doses de 1,0

mg/dia ou maiores. Todas as doses foram bem toleradas e sonolência foi mais comum com 3,0 e 4,0 mg/dia⁴.

Em outro estudo controlado com placebo, de Valença e cols., o grupo que recebeu clonazepam 2 mg/dia por 6 semanas teve 61,5% dos pacientes livres de ataques de pânico versus apenas 11,1% com o placebo ($p = 0,031$). Os mesmos autores demonstram, em outro estudo, melhora significativa, com remissão dos ataques de pânico ($p < 0,001$) e redução da ansiedade ($p = 0,024$) com o clonazepam 2 mg/dia⁴.

Os ISRSs também foram estudados no transtorno de pânico, tendo mostrado eficácia⁴. Diversos fármacos desta classe foram estudados e se mostraram eficazes, como a paroxetina 40 mg/dia, a fluoxetina 20 mg/dia e a sertralina, 50 a 200 mg/dia⁴. A fluvoxamina apresentou resultados contraditórios em diferentes estudos⁴. Escitalopram e citalopram também se mostraram eficazes no tratamento do transtorno de pânico em estudos clínicos⁴.

Vantagens e desvantagens – BZD

Os BZD são eficazes no tratamento do transtorno de pânico com ou sem agorafobia, sendo a classe medicamentosa mais utilizada no tratamento⁴. Têm ação rápida são bem tolerados. Tem como desvantagens o risco de dependência e síndrome de abstinência⁴. Outros efeitos adversos possíveis são falta de coordenação, fadiga, discurso arrastado, sonolência, problemas de memória, entre outros⁴. Abuso é mais comum em pacientes com história de abuso de álcool e substâncias, devendo ser evitados ou utilizados com cautela nesta subpopulação⁴.

Os BZD são moduladores alostérico positivos dos receptores GABA. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro⁴.

Vantagens e desvantagens – ISRS

Os ISRS se mostraram eficazes em estudos clínicos randomizados, sem diferenças de eficácia entre os diversos fármacos da classe⁴. Embora possa ocorrer síndrome de abstinência, não há tolerância ou dependência física⁴. Os eventos adversos mais frequentes são sudorese, diarreia, náuseas, vômitos e disfunção sexual. Boca seca, dispepsia, cefaleia, tremores, astenia, sonolência e insônia também podem ocorrer⁴.

Recomenda-se iniciar ISRS em doses baixas para minimizar o início e intensidade de efeitos adversos. Geralmente, é útil a administração concomitante de BZD nas primeiras 4 a 8 semanas de tratamento com ISRS para obter melhora clínica e redução dos sintomas de ansiedade, os quais podem piorar no início do tratamento com ISRS⁴.

BZD vs. ISRS

Em estudo aberto comparando clonazepam com paroxetina, o grupo paroxetina apresentou alteração do peso e apetite, boca seca, sudorese e disfunção sexual (intensidade leve/moderada e no início do tratamento), enquanto o grupo clonazepam não teve estes efeitos, mas apresentou alteração da memória e concentração⁴.

Metanálise recente demonstrou que não há diferenças entre BZD e antidepressivos em termos de eficácia sobre os sintomas de pânico, frequência de ataques de pânico, agorafobia e ansiedade geral⁴.

Análise de taxas de remissão demonstraram benefícios discretos para os BZD em comparação aos antidepressivos⁴. Também houve diferença em favor dos BZD em termos de participantes que abandonaram o estudo, provavelmente porque os ISRS geralmente levam de 4 a 6 semanas para se tornarem eficazes no transtorno

de pânico. Inclusive, alguns pacientes podem ser mais sensíveis aos ISRS e apresentarem piora inicial dos sintomas de ansiedade e agitação, o que pode levar ao abandono do tratamento⁴. Por este motivo, recomenda-se a associação de BZD nas primeiras semanas de tratamento com ISRS⁴.

Estudos demonstraram que o uso combinado de clonazepam e paroxetina ou sertralina levou a resposta mais rápida que o tratamento isolado com ISRS⁴.

A revisão atual mostrou evidências fortes de eficácia dos BZD e ISRSs no tratamento do transtorno de pânico⁴.

COMENTÁRIO MÉDICO

O transtorno de pânico é prevalente, afetando de 1,6 a 2,2% da população mundial⁴. Caracteriza-se por crises recorrentes de medo intenso, preocupação persistente sobre futuras crises e respectivas consequências⁴.

Os ataques de pânico se originam em uma rede que envolve várias estruturas do tronco cerebral, amígdala, hipotálamo medial e regiões corticais, por meio de sistemas serotoninérgicos, GABAérgicos e receptores benzodiazepínicos⁴.

O transtorno de pânico tem sido tratado primariamente com drogas que possuem propriedades ansiolíticas, como os benzodiazepínicos (BZD), os quais aumentam a potência do GABA ao modular os receptores GABAérgicos. Outra possibilidade são os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)⁴.

Revisão, realizada com o objetivo de avaliar os BZD e ISRS no tratamento do transtorno de pânico, buscou estudos controlados, com ou sem agorafobia, publicados entre 1997 e 2017⁴.

Foram incluídos 24 artigos, cujo desfecho primário foi redução da frequência dos ataques de pânico ou da porcentagem de pacientes livres desses ataques, ao final do estudo⁴.

Os BZD são mais prescritos do que os antidepressivos, para o tratamento dos transtornos de ansiedade, embora apenas estudos abertos ou controlados com placebo, envolvendo o clonazepam, tenham sido encontrados. Porém, o intervalo de tempo da busca foi pequeno⁴.

Dentre os encontrados, vale citar um estudo randomizado e duplo-cego, onde foram avaliados clonazepam 2 mg e placebo, em ataques de pânico induzidos. No grupo clonazepam, 18,2% tiveram ataques e leves, enquanto no grupo placebo, 81,8% dos pacientes tiveram esses ataques e de intensidade moderada/importante, após indução com CO₂, confirmando que clonazepam 2 mg, em dose única, atenua de forma significativa os efeitos de pânico induzidos por CO₂⁴.

Em estudo aberto, 86% de pacientes com transtorno de pânico que apresentaram ataques induzidos, não os tiveram, após 6 semanas de tratamento com clonazepam 2 mg/dia, confirmando achados de estudo piloto que utilizou clonazepam 2 mg/dia por 10 dias⁴.

Estudos multicêntricos confirmam a eficácia e tolerabilidade de clonazepam na redução de ataques de pânico⁴.

Os ISRSs também foram estudados, tendo demonstrado eficácia paroxetina, fluoxetina, sertralina, escitalopram e citalopram. A fluvoxamina apresentou resultados contraditórios⁴.

Não há diferenças de eficácia entre os diversos fármacos dessa classe⁴. Os eventos adversos mais frequentes são sudorese, diarreia, náuseas, vômitos e disfunção sexual. Boca seca, dispepsia,

cefaleia, tremores, astenia, sonolência e insônia também podem ocorrer⁴. Recomenda-se iniciar com doses baixas para minimizar a intensidade desses efeitos. Geralmente, é útil a administração concomitante de BZD nas primeiras 4 a 8 semanas, para obter redução dos sintomas de ansiedade, os quais podem interferir no início do tratamento com ISRS⁴.

Metanálise recente demonstrou que não há diferenças entre BZD e antidepressivos em termos de eficácia sobre sintomas de pânico, frequência de ataques, agorafobia e ansiedade geral⁴.

Houve diferença em favor dos BZD quanto ao número de participantes que abandonaram o estudo, provavelmente porque os ISRS levam de 4 a 6 semanas para se tornarem eficazes no transtorno de pânico. Inclusive, alguns pacientes podem ser mais sensíveis aos ISRS e apresentarem piora inicial dos sintomas de ansiedade e agitação, o que pode ocasionar abandono do tratamento⁴. Por este motivo, recomenda-se a associação de BZD nas primeiras semanas com ISRS⁴. O uso combinado de clonazepam e paroxetina ou sertralina resultou em resposta mais rápida que o tratamento isolado com ISRS⁴.

Em conclusão: ISRS são considerados tratamento de primeira linha no transtorno de pânico, porém apresentam início de ação lento e potencial de exacerbação da ansiedade e do pânico no começo do tratamento⁴. Por sua vez, os BZD têm rápido início de ação, mas podem causar dependência e tolerância⁴. Assim, uma prática comum é combinar BZD e ISRS para obter início rápido de ação e eficácia clínica⁴.

REFERÊNCIAS

1. Dhaliwal JS, Rosani A, Saadabadi A. Diazepam. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
2. Taylor DP, Riblet LA, Stanton HC, Eison AS, Eison MS, Temple Jr DL. Dopamine and Antianxiety Activity. *Pharmacol Biochem Behav.* 1982;17 Suppl 1:25-35.

3. Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ, Steinbook RM. Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 1985;5(5):290-296.
4. Quagliato LA, Freire RC, Nardi AE. Risks and benefits of medications for panic disorder: a comparison of SSRIs and benzodiazepines. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(3):315-324.

Indexado em Medicina Interna - www.medinterna.com.br/ar_med5758_130421.pdf