

COMPREENDENDO OS EFEITOS FARMACOLÓGICOS DOS BENZODIAZEPÍNICOS E O IMPACTO NEGATIVO NA MEMÓRIA



Amanda Brossi¹, Giovanna Oliveira¹, Vitória Souza Gnocchi Quintal¹, Leandro Giorgetti², Maéli Mosena Ferri Civa^{2,A}

¹Discente do curso de farmácia - Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo Brasil.

²Docente do curso de Farmácia - Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo Brasil.

RESUMO

Os benzodiazepínicos (BZDs) são uma classe de medicamentos amplamente eficaz no tratamento de doenças, tais quais como ansiedade e insônia, são uma classe de medicamentos que atuam ligando-se aos receptores de BZDs no complexo receptor do ácido gama aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central. O GABA é um neurotransmissor inibitório que reduz a atividade neuronal, e os BZDs afetam os receptores GABA-A, sendo alvos de medicamentos hipnóticos, sedativos e anticonvulsivantes. Existem diferentes subtipos de receptores GABA-A com funções variadas, e os BZDs têm afinidade por alguns desses subtipos. Esses medicamentos desempenham um papel importante na modulação da excitabilidade neuronal e da comunicação entre células neurais. Por ser uma classe de medicamento potente seus efeitos adversos também são, portanto é crucial que os pacientes sejam devidamente esclarecidos sobre os riscos e benefícios associados ao uso de BZDs. Além disso, a supervisão por profissionais de saúde, incluindo farmacêuticos, é essencial para assegurar um uso apropriado desses medicamentos. Para minimizar a dependência de BZDs, é importante também considerar alternativas não medicamentosas, como terapia cognitivo-comportamental e ajustes no estilo de vida, especialmente no tratamento de ansiedade e insônia. Em resumo, a avaliação criteriosa do uso de BZDs, levando em conta os potenciais efeitos na memória e cognição, e uma orientação precisa aos pacientes são passos fundamentais para garantir o uso racional e seguro desses medicamentos.

Palavras-Chaves: “benzodiazepínicos”, “efeitos farmacológicos”, “efeitos Adversos”

ABSTRACT

Benzodiazepines (BZDs) are a class of medications widely effective in the treatment of conditions such as anxiety and insomnia. They work by binding to BZD receptors in the gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor complex in the central nervous system. GABA is an inhibitory neurotransmitter that reduces neuronal activity, and BZDs affect GABA-A receptors, making them targets for hypnotic, sedative, and anticonvulsant medications. There are different subtypes of GABA-A receptors with varied functions, and BZDs have affinity for some of these subtypes. These medications play a significant role in modulating neuronal excitability and neural cell communication. Due to their potency, BZDs come with significant adverse effects. Therefore, it is crucial that patients

^AAutor correspondente: Maéli Mosena Ferri Civa – E-mail: maeliciva@gmail.com – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0515-0342>

are properly informed about the risks and benefits associated with BZD use. Additionally, supervision by healthcare professionals, including pharmacists, is essential to ensure appropriate use of these medications. To minimize dependence on BZDs, it is important to consider non-pharmacological alternatives, such as cognitive-behavioral therapy and lifestyle adjustments, especially in the treatment of anxiety and insomnia. In summary, a thorough evaluation of BZD use, considering potential effects on memory and cognition, and precise patient guidance are fundamental steps to ensure the rational and safe use of these medications.

Keywords: “benzodiazepines”, “pharmacological effects”, “adverse effects”

INTRODUÇÃO

A memória desempenha um papel fundamental para o funcionamento adequado das habilidades cognitivas. Ela é essencial para o processo de aprendizado, a tomada de decisões, a resolução de problemas e a interação social. No entanto, é importante considerar que certos medicamentos, como os Benzodiazepínicos (BZDs), podem ter um impacto significativo na memória. Os BZDs são drogas frequentemente prescritas para tratar condições como ansiedade, insônia e epilepsia, devido ao seu mecanismo de ação que suprime o sistema nervoso central. Por isso, é crucial analisar o uso irracional desses fármacos como um fator que aumenta os riscos de problemas relacionados à memória [1].

A década de 1960 marcou a introdução dos BDZs, sendo o clordiazepóxido o primeiro fármaco dessa classe a ser comercializado. Essa introdução foi considerada a “Revolução dos Benzodiazepínicos” devido à eficácia no tratamento dos transtornos de ansiedade. Os BDZs atuam aumentando a atividade inibitória do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro. Esses transtornos estão associados aos efeitos ansiolíticos, sedativos e anticonvulsivantes dos BDZs. A ação farmacológica dos BDZs tem sido amplamente conhecida e é fundamental para compreender seu impacto na memória e nas funções cognitivas [2,3].

Apesar da eficácia dos BDZs no tratamento da ansiedade e outras condições clínicas, é importante considerar as reações adversas e os riscos associados ao seu uso. Além disso, o seu uso prolongado pode potencializar distúrbios neurais, já que esses medicamentos são prescritos por um período limitado devido aos possíveis prejuízos causados por reações adversas. Portanto, é necessário investigar e compreender os efeitos desses medicamentos na memória e nas funções cognitivas, a fim de garantir um uso seguro e adequado dos BDZs na prática clínica [4,5].

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é revisar estudos relevantes sobre o possível impacto dos BZDs na vida dos pacientes que fazem uso crônico desse fármaco, destacando sua eficácia terapêutica, reações adversas, impacto negativo sobre a memória e mecanismo de ação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado com base em uma revisão

bibliográfica de artigos científicos, livros e trabalhos acadêmicos que abordam os efeitos farmacológicos, estudo farmacoterapêutico, efeitos adversos e uso racional dos Benzodiazepínicos. Para a coleta dessa análise, foram utilizadas bases de dados como PUBMED, SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Google Acadêmico.

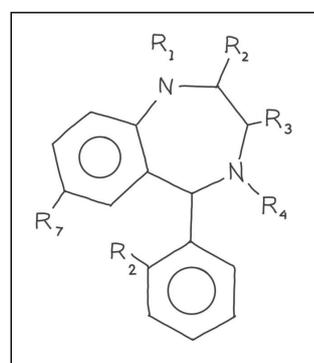
Palavras-chave como “BZDs”, “Uso Inadequado”, “Uso Racional”, “farmacocinética”, “farmacodinâmica” e “efeitos adversos”, foram empregadas para identificar os estudos mais pertinentes ao tema. Foram selecionados cerca de 25 conteúdos acadêmicos e a procura foi por publicações com maior relevância científica e as que foram citadas em grande escala em revisões bibliográficas. Essa abordagem permitiu a análise de uma variedade de fontes confiáveis e atualizadas, contribuindo para uma compreensão abrangente dos aspectos relacionados aos BZDs, incluindo seus efeitos farmacológicos, uso adequado e potenciais riscos associados ao uso inadequado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Farmacologia dos Benzodiazepínicos

Os BZDs são uma classe de medicamentos que possuem um ou mais anéis de benzeno de 6 carbonos e um anel de diazepínico de 7 carbonos, juntamente com vários substituintes. Esses medicamentos são conhecidos por sua capacidade de se ligar aos receptores de BZDs no complexo receptor do ácido gama aminobutírico (GABA) (Fig. 1).

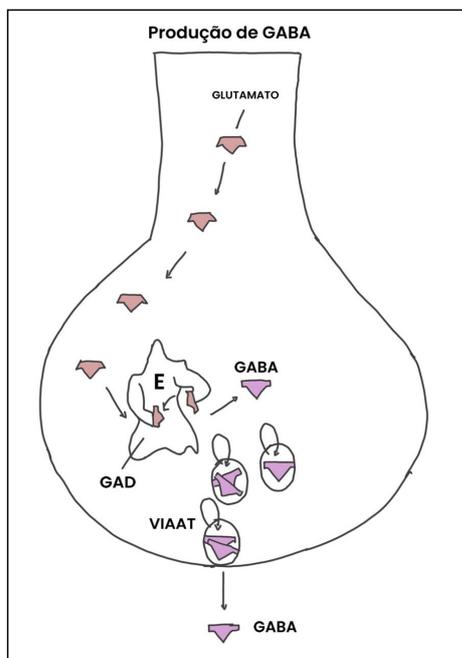
Figura 1 - Estrutura geral dos benzodiazepínicos.



Fonte: SILVA, 2012. Modificado pelos autores.

O aminoácido glutamato é precursor do neurotransmissor do GABA, essa molécula é convertida pela enzima ácido glutâmico descarboxilase (GAD), e depois de sintetizado ele é armazenado em vesículas sinápticas para ser usado durante o processo de sinapse (comunicação entre os neurônios) [6] (Fig. 2).

Figura 2 - Produção do GABA e armazenamento em vesículas sinápticas.



Fonte: Stahl, 2014. Modificado pelos autores.

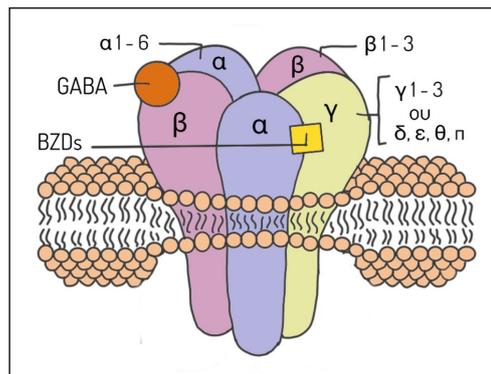
Os receptores de BZDs estão localizados nas células nervosas do sistema nervoso central e desempenham um papel importante na regulação da transmissão GABAérgica. O GABA é um neurotransmissor inibitório responsável por diminuir a atividade neuronal, reduzindo a excitabilidade do sistema nervoso [7].

Existem três tipos principais de receptores de GABA pós-sinápticos: GABA-A, GABA-B e GABA-C, sendo o receptor GABA-A e GABA-C ionotrópicos que permitem a passagem de íons para sinapse neuronal acontecer e o receptor GABA-B metabotrópico ativando sinalização intracelular para a comunicação entre as células neurais [6].

O Receptor GABA-A é responsável pelo efeito relaxante e calmante, o receptor GABA-B objetiva a modulação cardiovascular, analgesia e depressão e o receptor GABA-C desempenha papel importante na modulação da excitabilidade neuronal e na regulação do equilíbrio excitatório-inibitório, sendo principalmente atuante nas regiões da retina, cerebelo e córtex cerebral [8].

O receptor GABA-A são alvos de medicamentos hipnóticos, sedativos e anticonvulsivantes. Para o GABA-A existem subtipos que resultam em funções variadas. Esses subtipos são chamados de isoformas podendo ser no tipo α ($\alpha 1$ até o $\alpha 6$), β ($\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$), γ ($\gamma 1$, $\gamma 2$, γ), δ , ϵ , π , θ e ρ ($\rho 1$, $\rho 2$ e $\rho 3$) [7] (Fig. 3).

Figura 3 - Estrutura do receptor GABA-A e seus subtipos.



Fonte: Jacob, 2008. Modificado pelos autores.

Os receptores em questão importantes para um fármaco hipnótico-sedativo agir é o α , ele pode ser dividido até 6 subunidades, porém há importantes a serem analisadas. O receptor $\alpha 1$ é importante para efeitos sedativos, ansiolíticos e anticonvulsivantes, sensível a ação de fármacos hipnóticos, como os BZDs, o receptor $\alpha 2$ está distribuído no cérebro, sendo importante na regulação do sono, ansiedade e memória, o receptor $\alpha 3$ está envolvido na consolidação da memória, e é encontrado em importantes regiões do cérebro, como o hipocampo e o córtex pré-frontal [9].

Farmacodinâmica

Os BZDs atuam sobre os receptores GABAérgicos melhorando a ação do neurotransmissor GABA. O receptor em que o BZDs possui mais afinidade é o subtipo $\alpha 1$ do GABA-A, em função a ligação do receptor com o fármaco há o aumento da afinidade do receptor ionotrópico com o BZD, abrindo os canais de íons e levando a hiperpolarização da célula, o canal em questão que é aberto é o de Cloreto (Cl^-) possibilitando a inibição da atividade neuronal [7].

Os BZDs são fármacos sintéticos que desempenham funções parecidas com os benzodiazepínicos endógenos, recentemente estudados, mas devem ser evidenciados, essas moléculas produzidas pelo organismo agem sobre os receptores de BZDs, tendo o efeito parecido com os sintéticos. Em relação aos benzodiazepínicos endógenos, há três exemplos: o BZ1 que está envolvido no relaxamento muscular, ansiedade e sono, o BZ2 que possui função reguladora da ansiedade, humor e memória altamente associado aos efeitos dos BZDs e o receptor BZ3 o qual regula a temperatura corporal e modula a atividade cognitiva [6].

Farmacocinética

A farmacocinética dos BZDs refere-se ao estudo do movimento desses medicamentos no organismo, incluindo sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação.

Absorção: A absorção dos BZDs pode ocorrer por via oral,

intramuscular, intravenosa ou outras vias, dependendo do medicamento específico. A absorção oral é geralmente rápida e completa para a maioria dos BZDs, com exceção do clorazepato, que passa por metabolismo no estômago antes de ser absorvido. A administração intramuscular pode resultar em uma absorção mais lenta em comparação com a via oral [9].

Distribuição: Após a absorção, os BZDs são distribuídos para os tecidos do corpo. Eles têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e alcançar o sistema nervoso central, onde exercem seus efeitos farmacológicos. A distribuição dos BZDs é influenciada por fatores como a lipossolubilidade do medicamento e a ligação a proteínas plasmáticas [10].

Metabolismo: A maioria dos BZDs passa por metabolismo hepático, onde são transformados em metabólitos ativos ou inativos. O principal sistema enzimático envolvido é o sistema do citocromo P450. Alguns BZDs têm metabólitos ativos que contribuem para os efeitos farmacológicos. Outros BZDs, como o clorazepato, passam por metabolismo no estômago antes de serem absorvidos.

Eliminação: Os BZDs e seus metabólitos são eliminados principalmente através da metabolização do fígado, por via renal, na forma de metabólitos inativos. A meia-vida de eliminação varia entre os diferentes BZDs, influenciando a duração dos efeitos do medicamento [9,10].

Os BZDs são uma classe de medicamentos com diferentes características farmacocinéticas, apesar de agirem no mesmo receptor. A maioria dos BZDs, com exceção do clorazepato, é completamente absorvida após administração oral e atinge níveis séricos máximos entre 30 minutos e 2 horas [9].

No caso do clorazepato, ele passa por um processo de metabolismo no estômago, onde é convertido em desmetildiazepam (nordiazepam), que é então completamente absorvido. A absorção intramuscular (IM) dos BZDs, com exceção de Lorazepam e Midazolam, é geralmente mais lenta em comparação com a absorção oral [10].

Quanto ao início de ação, a administração intravenosa (IV) de BZDs de alta potência, como Midazolam e Diazepam, resulta em um início de ação quase imediato. Isso ocorre porque a administração IV permite que o medicamento seja diretamente introduzido na corrente sanguínea, evitando o processo de absorção gastrointestinal [9].

É importante considerar que a velocidade de início de ação e a duração dos efeitos dos BZDs podem variar entre os diferentes compostos, bem como a via de administração utilizada. Essas características farmacocinéticas dos BZDs são relevantes para a escolha adequada do medicamento e da via de administração, levando em conta as necessidades terapêuticas individuais de cada paciente [12].

Classificação dos benzodiazepínicos de acordo com sua duração de ação

Os BZDs podem ser classificados em duas categorias: Ansiolíticos e Hipnóticos, sendo respectivamente um fármaco responsável por tranquilizar e reduzir ansiedade, e os principais exemplos são: Alprazolam e Diazepam e o outro responsável pelo tratamento de insônia induzindo o sono no paciente, encontra-se: Estazolam e Flurazepam [9,12].

Tabela 1 - Classificação, tempo de meia vida, dosagem e forma farmacêutica dos ansiolíticos e hipnóticos.

Benzodiazepínico	Classificação	Tempo de Meia Vida (Ação)	Dosagem	Forma Farmacêutica
Alprazolam	Ansiolítico	11-15 horas - Ação Curta	0,25mg a 2mg	Comprimido
Midazolam	Hipnótico	2-3 horas – Ação Curta	7mg a 15mg	Comprimido, Solução Oral e Injetável
Estazolam	Hipnótico	10-24 horas – Ação Intermediária	1mg a 2mg	Comprimido e Solução Oral
Lorazepam	Ansiolítico-Hipnótico	6-8 hora – Ação Intermediária	2mg a 6mg	Comprimido, Solução Oral e Injetável
Diazepam	Ansiolítico	20-100 horas – Ação Longa	2mg a 10mg	Comprimido, Solução Oral e Injetável e Supositório
Flurazepam	Hipnótico Ansiolítico	47-100 horas – Ação Longa	15mg a 30mg	Cápsula

Fonte: bulário oficial. Modificado pelos autores.

Indicação Terapêutica e Padrão de Dispensação dos BZDs.

Os Benzodiazepínicos (BZDs) são uma classe de medicamentos comumente prescritos para tratar uma variedade de condições, como ansiedade severa, insônia, epilepsia, espasmos musculares, síndrome de abstinência alcoólica e como

adjuvante no tratamento da esquizofrenia. Esses medicamentos possuem propriedades ansiolíticas, sedativas, hipnóticas, anticonvulsivantes, relaxantes musculares e amnésicas, o que os torna eficazes no alívio de sintomas associados a essas condições. [4].

A dispensação de medicamentos é realizada nas farmácias

das Unidades Básicas de Saúde (UBS), com exceção dos medicamentos psicotrópicos como os BZDs, que são dispensados na Farmácia Central apenas mediante a apresentação da Notificação de Receita B1 Azul. Esses medicamentos são de tarja preta e estão sujeitos a uma regulamentação específica, estabelecida pela Portaria 344 de 1998 da Secretaria de Vigilância e Saúde do Ministério da Saúde [10,11].

Desde 2002, foi implantado um sistema informatizado para a dispensação de medicamentos, visando melhorar o controle e a segurança no processo. Esse sistema abrange cerca de 58 mil pacientes cadastrados no Serviço Municipal de Saúde e inclui uma lista básica de medicamentos, que em 2006 continha 173 itens, incluindo Diazepam 10 mg, Clonazepam 2 mg e Clonazepam 2,5 mg/ml. [10].

A implementação de sistemas informatizados de dispensação, como o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados, conectado com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, contribui para uma melhor gestão dos medicamentos. Isso facilita o controle de estoque, a rastreabilidade e a identificação de possíveis interações medicamentosas ou problemas relacionados à terapia medicamentosa. Essa abordagem promove uma dispensação mais segura e eficiente, garantindo o acesso adequado aos BZDs e outros medicamentos necessários para o tratamento dos pacientes. [11,12].

Efeitos Adversos

Os BZDs são medicamentos que podem apresentar efeitos adversos em diferentes áreas, sendo divididos em quatro principais áreas de preocupação: dependência e sintomas de abstinência, efeitos psicológicos, uso em idosos e tolerância aos efeitos.

A dependência de BZDs é uma preocupação significativa, pois o uso prolongado desses medicamentos pode levar à dependência física e psicológica. A interrupção abrupta do uso pode resultar em sintomas de abstinência, como ansiedade, insônia, irritabilidade e tremores. Portanto, a retirada do medicamento deve ser feita de forma gradual e sob supervisão médica [12].

Os efeitos psicológicos dos BZDs são amplamente estudados. Esses medicamentos podem causar sonolência, sedação e comprometimento da coordenação motora, o que pode afetar o desempenho em atividades que requerem atenção e habilidades motoras, como dirigir um veículo. E pesquisas têm investigado o impacto das BZDs na memória, com alguns resultados indicando que o uso a longo prazo pode estar associado a dificuldades de memória e cognição [16].

O uso de BZDs em idosos requer atenção especial, pois eles podem ser mais sensíveis aos efeitos sedativos e podem apresentar maior risco de quedas e confusão mental. Além de que, os idosos podem ter uma eliminação mais lenta desses medicamentos do organismo, o que pode levar a uma acumulação e aumentar o risco de efeitos adversos [15,16].

A tolerância aos efeitos dos BZDs também é uma preocupação. Com o uso contínuo, o organismo pode se adaptar aos efeitos da medicação, pois quando o indivíduo começa a ingerir regularmente

as enzimas hepáticas do Citocromo P450 (CYP450), responsáveis pela metabolização desses psicotrópicos, começam a ser produzidas em maior quantidade provocando a adaptação do organismo em produzir as enzimas gradativamente possibilitando, então, que os BZDs sejam biotransformados com maior eficiência, exigindo doses mais altas para obter o mesmo efeito terapêutico. Isso pode levar a um aumento do risco de dependência e efeitos adversos [13,14].

Os medicamentos Diazepam, Alprazolam e Triazolam são exemplos de BZDs metabolizados pelas enzimas hepáticas. O Diazepam é biotransformado pela enzima CYP3A4 e CYP2C19 em menor quantidade, O Alprazolam pela CYP3A4, CYP2C19 e CYP2D6, e o Triazolam pela CYP3A4 e CYP2C19. As enzimas apresentadas estão entre as enzimas mais importantes para o metabolismo de medicamento psicotrópicos no organismo humano e nessas enzimas há a presença da tolerância que os BZDs podem causar [14].

Uso Racional dos BZDs

Foi feito um estudo na região da Zona Norte da Cidade Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, por alunos da Universidade Federal de Juiz de Fora, que demonstrou dados indicando que aproximadamente (72,7%) de pacientes idosos, sendo maioria do sexo feminino (64,5%), apresentavam indícios de ansiedade e (77,1%) indícios de depressão. Dentre esses pacientes observados (92%) utilizavam pelos menos um medicamento de uso contínuo. Em relação ao psicotrópicos apresentou-se a incidência de (18,3%) pelo uso de BZDs, evidenciando o uso de Clonazepam, Bromazepam e Alprazolam. Aos pacientes que utilizam os BZDs houve uma taxa de (38,4%) de usuários de antidepressivos. Esse estudo indica um alerta a saúde da população idosa no país e ressalta o uso predominante em mulheres [15].

Não obstante, apesar da eficácia farmacológica dos BZDs, o uso atual desses medicamentos muitas vezes é irracional, ultrapassando o tempo recomendado para tratamento, que é de 2 a 4 semanas. Isso ocorre devido ao aumento dos transtornos mentais, como depressão, ansiedade e insônia, que são tratados com ansiolíticos e hipnóticos. Contudo, o uso prolongado de BZDs é problemático devido aos efeitos adversos e ao risco de dependência [16].

Devido ao potencial de dependência, os pacientes tendem a se automedicar, aumentando as doses ou prolongando o tempo de tratamento. Para promover o uso racional de BZDs, é recomendado que as prescrições sejam feitas em doses baixas e por um determinado período limitado. Outrossim, os pacientes devem receber informações adequadas sobre o uso correto do medicamento, incluindo os riscos associados ao uso incorreto, e devem ser monitorados de perto durante o tratamento [10,12].

A Memória e a Teorização do Processo de Esquecimento

A memória desempenha um papel crucial nas funções cognitivas e é essencial para a formação e constituição do

indivíduo na sociedade. O esquecimento da memória pode ter impactos negativos, como perda de conhecimento, dificuldades de aprendizado, problemas de comunicação, prejuízo nas relações pessoais e falta de autocuidado, levando à exclusão social [17,18].

Todavia, em certas situações, o esquecimento pode ter um aspecto positivo, especialmente quando se trata de experiências desagradáveis. Em casos de eventos traumáticos, muitos indivíduos experimentam “flashbacks” e pensamentos intrusivos, mas não conseguem se lembrar claramente devido ao processo de esquecimento [19].

Para explicar esse fenômeno, muitos especialistas acreditam que as memórias de eventos traumáticos são desorganizadas e fragmentadas a ponto de não poderem ser recuperadas de forma clara. Essa desorganização pode estar alinhada com os sintomas descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), que é um sistema padronizado para diagnosticar distúrbios mentais. Esses sintomas podem incluir a incapacidade de lembrar claramente as principais características do evento traumático [18,19].

Além do processo de esquecimento causado por transtornos pós-traumáticos, existem outras teorias que podem ser consideradas para explicar o esquecimento das memórias armazenadas.

A Teoria da Interferência sugere que o esquecimento ocorre devido à interferência de informações semelhantes. Pode ocorrer interferência retroativa, quando novas informações interferem na recuperação de memórias antigas, ou interferência proativa, quando informações antigas impedem a aprendizagem de novas informações [20].

A Teoria da Interferência de Tarefas Duplas sugere que o desempenho de duas tarefas simultâneas pode dificultar a aprendizagem e interferir na memória. Por exemplo, quando um indivíduo realiza uma tarefa simples ao mesmo tempo em que enfrenta uma caminhada com obstáculos, a memória desempenha um papel importante para lidar com essa situação [22,21].

Outra teoria é a Teoria do Decaimento, que propõe que as memórias podem se deteriorar gradualmente ao longo do tempo, sem a possibilidade de recuperação. Apesar disso, essa teoria não explica totalmente o processo de esquecimento, pois a memória é moldada de maneira voluntária e involuntária pelo sistema nervoso central, que está sempre em atividade [21,22].

A Teoria da Recuperação sugere que o esquecimento ocorre devido à incapacidade de recuperar informações, mesmo que elas estejam presentes no cérebro do indivíduo. Essa teoria destaca que a memória pode não ser acessada no cotidiano [21].

É importante ressaltar que essas teorias explicam como ocorre a perda de memória, mas não excluem a possibilidade de outros fatores não estudados ou a combinação desses fatores contribuírem para o esquecimento.

O Efeito dos BZDs na Memória

Pesquisas conferem que os BZDs podem afetar a memória devido aos efeitos colaterais que podem causar, como a amnésia

anterógrada. Isso significa que os indivíduos podem ter dificuldade em formar novas memórias e não se lembrar de eventos recentes ou informações que ocorreram durante o período de uso dos BZDs [19].

No caso do uso crônico, os BZDs podem ter um impacto na memória de longo prazo, especialmente na memória episódica, que envolve a lembrança de eventos específicos e detalhes pessoais. Explorações científicas têm demonstrado déficits nessa área da memória em pessoas que fazem uso prolongado desses medicamentos [23].

Fisiologicamente, os BZDs atuam no receptor GABA, responsável pela ação depressora dos BZDs nas áreas responsáveis pela memória. O uso crônico desses medicamentos pode intensificar a atividade do sistema GABA, o que pode ter efeitos negativos na memória. Uma inibição excessiva impede que o sistema neural forme e consolide novas memórias [24,25].

Os receptores GABA-A são compostos por várias subunidades, sendo a subunidade alfa 1 a mais encontrada no Sistema Nervoso Central. O fármaco em questão possui mais afinidade por esse subtipo, se ligando preferencialmente em maior escala a esse receptor potencializando a ação sedativa, ansiolítica e relaxantes musculares. Entretanto, a ativação excessiva dessa partícula receptora pode causar efeitos colaterais, como a perda de memória [6,24].

A perda de memória está associada com a interferência do medicamento na formação e consolidação da memória, fenômeno explicado através da função do receptor GABA-A alfa 1 que é formar e consolidar a memória, em relação aos BZDs a potencialização desses receptores pode levar a uma supressão da atividade neuronal nessas regiões impedindo, então, os processos de codificação e armazenamento de informação [7].

Ademais, o hipocampo, que desempenha um papel crucial na modulação da memória, pode ser afetado pelos BZDs. Esses medicamentos podem reduzir a atividade do hipocampo e interferir na plasticidade sináptica nessa região, o que pode prejudicar a formação e recuperação de memórias. Investigações científicas indicaram uma possível associação entre o uso de BZDs e a atrofia do hipocampo, o que pode levar a comprometimento cognitivo e demência [23].

O Papel do Farmacêutico relacionado ao Uso dos BZDs

De acordo com a Resolução N° 585, de 29 de agosto de 2013, os farmacêuticos têm a atribuição clínica de promover o uso racional de medicamentos e outras tecnologias em saúde, adaptando sua prática às necessidades dos pacientes, famílias, cuidadores e sociedade. No contexto específico dos BZDs, estes profissionais desempenham um papel fundamental na preservação do uso racional desses medicamentos, utilizando diversas estratégias para promover essa prática [26].

Uma das formas é orientar os pacientes sobre o uso adequado dos BZDs, informando sobre a posologia correta, a duração do tratamento e os possíveis efeitos colaterais. É importante ressaltar o tempo limite de uso desses medicamentos e os riscos associados

à sua utilização prolongada. Também, podem identificar interações medicamentosas, consultando fontes confiáveis, como bulários oficiais, para alertar os pacientes sobre possíveis interações que podem afetar a eficácia do medicamento ou aumentar os efeitos colaterais [26,27].

Através do Acompanhamento Farmacoterapêutico, estabelecido pela Resolução N° 585, os farmacêuticos podem monitorar o progresso do paciente em relação à terapia com BZDs. Eles avaliam a eficácia do medicamento no tratamento do distúrbio mental e identificam eventuais efeitos colaterais indesejados. Caso o medicamento não esteja funcionando adequadamente, o farmacêutico pode orientar o paciente a buscar o médico para ajuste na dose ou duração do tratamento. E, se o tratamento estiver ultrapassando o período limite recomendado, o farmacêutico deve orientar o paciente a conversar com o prescritor para reavaliar a necessidade do medicamento [27].

Os especialistas da área podem sugerir alternativas não medicamentosas para o tratamento da ansiedade e insônia, que são os principais objetivos do uso dos BZDs. Isso inclui terapia cognitivo-comportamental, técnicas de relaxamento e mudanças no estilo de vida. Ao utilizar essas estratégias em conjunto, o farmacêutico pode ajudar os pacientes a equilibrarem os benefícios dos BZDs com os riscos potenciais, garantindo um uso seguro e eficaz desses medicamentos [26].

Em resumo, os farmacêuticos desempenham um papel crucial no uso racional dos BZDs, orientando os pacientes sobre o uso adequado, identificando interações medicamentosas, monitorando a terapia e sugerindo alternativas não medicamentosas. Sua visão profissional contribui para um uso seguro e eficaz desses medicamentos, promovendo a saúde e o bem-estar dos pacientes [27].

CONCLUSÃO

Em conclusão, a memória desempenha um papel crucial nas habilidades cognitivas e o uso de medicamentos como os BZDs (BZDs) tem um impacto significativo nesse aspecto. Embora os BZDs sejam eficazes no tratamento de condições como ansiedade, insônia e epilepsia, foi importante considerar os riscos e reações adversas associados ao seu uso. Conseguiu-se verificar que uso prolongado desses medicamentos possuem potencial de causar distúrbios neurais, comprometer a memória e as funções cognitivas. Portanto, foi essencial investigar e compreender os efeitos dos BZDs na memória, a fim de garantir um uso seguro e adequado desses medicamentos na prática clínica. A revisão de bibliografias acadêmicas relevantes sobre esse assunto mostrou a importância de fornecer informações sobre a eficácia terapêutica, as reações adversas e o mecanismo de ação dos BZDs em pacientes que fazem uso crônico consolidando em um possível impacto negativo em sua saúde.

REFERÊNCIAS

1. 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.

2. Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. Rang & Dale: *Farmacologia*. Elsevier, ed.8, 2016.

3. Uzun, S., Kozumplik, O., Jakovjevic, M., Sedic, B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatria Danubina*, v. 22, n. 1, 90-93, 2010.

4. Edinoff, A., Nix, C., Hollier, J., Sagrera, C., Delacroix, B., Abubakar, T., Cornett, E., Kaye, A. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol International*, v. 13, n. 4, 594-607, 2021.

5. Nunes, B. S., Bastos, F. M. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. *Saúde & ciência em ação*, v. 2, n. 2, 71-82, 2016.

6. Melanie, S.S.A. Benzodiazepinas: da terapêutica ao abuso e dependência. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015.

7. Stahl, S.M. *Psicofarmacologia. Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*, ed.4, 2014.

8. Jacob, Tija C.; Moss, Stephen J.; Jurd, Rachel. GABAA receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition, v. 9, n. 5, 331–343, 2008.

9. Dubovsky, S., Marshall, D. Benzodiazepines Remain Important Therapeutic Options in Psychiatric Practice. *Psychotherapy and Psychosomatics*, v. 91, n. 5, 307-334, 2022.

10. Firmino, K.F. Benzodiazepínicos: um estudo da indicação/ prescrição no Município de Coronel Fabriciano, MG. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.

11. Portaria n° 344 de 12 de maio de 1998, Secretária de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde, aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

12. Correia, G. D. A. R., Gondim, A. P. S. Utilização de benzodiazepínicos e estratégias farmacêuticas em saúde mental. *Saúde em Debate*, v. 38, n.101, 393-398, 2014.

13. Melo, A., Neves, C., Barros, F., Pereira, S., Ribeiro, M., Coutinho, P., & Araújo, A. Desenvolvimento tecnológico de formas farmacêuticas orais sólidas de liberação prolongada do fármaco Alprazolam, 2015.

14. Santiago, C., Bandrés, F., and Gómez-Gallego, F. Polimorfismos de citocromo p450: papel como marcador biológico. *Rev. Asoc. Esp. Espec. Med. Trab*, v.11, n.3, 130-141, 2002.

15. Alvim, M.M.A., Cruz, D.T., Vieira, M.T., Bastos, R.R., Leite, I.C.G. Prevalência e fatores associados ao uso de benzodiazepínicos em idosos da comunidade. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 20, n. 4, 463-473, 2017.

16. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. *Dtsch Arztebl Int*, v. 112, n. 1-2, :1-7, 2015

17. Orlandi, P.; Noto, A.R. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes chave no município de São Paulo. *Rev Latinoam Enfermagem*, v. 13, n. spe, 896-902, 2005.

18. Richards, J. G.; Möhler, H. Benzodiazepine receptors. *Neuropharmacology*, v. 23, n. 2, 233-242, 1984.
19. Roth, T., Roehrs, T., Wittig, R., Zorick, F. Benzodiazepines and memory. *Behavioral Neuroscience*, v. 18, n. 1, 45-49, 2011.
20. Brewin, R.C. Memory and Forgetting. *Current Psychiatry Reports*, v. 20, n. 10, 87, 2018.
21. Tomporowski, P.D., Qazi A.S. Cognitive-Motor Dual Task Interference Effects on Declarative Memory: A Theory-Based Review. *Front Psychol*, v. 11, n. 1015, 2020.
22. Alves, M.V.C., Bueno, O.F.A. Interferência retroativa: o esquecimento como uma interrupção na consolidação da memória. *Temas psicol.*, Ribeirão Preto, v. 25, n.3, p. 1043-1054, 2017.
23. Roozendaal, B., McGaugh, L.J. Memory Modulation. *Behavioral Neuroscience*, v. 125, n. 6, 797-824, 2011.
24. Stewart, A.S. The Effects of Benzodiazepines on Cognition. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 66, n. 2, 9-13, 2005.
25. Billioti S., Bégaud B., Bazin F., Verdoux H., Dartigues J., Pérès K., Kurth T., Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*, v. 345, n. 6231, 2012.
26. Silva, R.S. Atenção Farmacêutica Ao Uso Indiscriminado de Benzodiazepínicos. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) Curso de Farmácia, Centro Universitário Estadual da Zona Oeste, Rio de Janeiro, 2012.
27. Conselho Federal de Farmácia. Resolução CFF nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 25 set. 2013b. Seção 1, p. 186.
28. Alprazolam. São Paulo: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. 2021. MS: 1.0573.0550.
29. Midazolam. São Paulo: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. 2018 MS: 1.8326.0067
30. Estazolam. Brooklin: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. 2023. MS: 1.0553.0045.
31. Lorazepam. São Paulo: EMS S/A. 2020. MS: 1.0235.0498
32. Diazepam. São Paulo: União Química Farmacêutica Nacional S/A. 2014. MS: 1.0497.1235.
33. Flurazepam. São Paulo: Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda. 2020. MS: 1.0575.0041...