

Artigo de Revisão

Eficácia dos benzodiazepínicos (BZ) no tratamento de transtornos ansiosos: uma revisão de literatura*Effectiveness of benzodiazepines (BZ) in the treatment of anxiety disorders: a literature review***Gabriel Luiz de Jesus Ribeiro¹, Josué da Silva Brito²**

Ribeiro GLJ, Brito JS. Eficácia dos benzodiazepínicos (BZ) no tratamento de transtornos ansiosos: uma revisão de literatura / *Effectiveness of benzodiazepines (BZ) in the treatment of anxiety disorders: a literature review*. Rev Med (São Paulo). 2022 nov.-dez.;102(6):e-194499.

RESUMO: Com o crescente índice de transtornos ansiosos na população mundial, cresce a necessidade de se investigar psicofármacos que possibilitem experiências de tratamento, segurança e sustentabilidade ao paciente. Dessa forma, o objetivo desta pesquisa é realizar uma revisão sistemática metodológica acerca da eficácia dos benzodiazepínicos (BZ) para o tratamento de transtornos ansiosos (TA). Os estudos foram pesquisados nas bases de dados da PubMed e ScienceDirect, a partir dos descritores: “benzodiazepines” e “anxiety disorder”. Será utilizado o operador booleano “AND”. Foram revisados 27 artigos científicos, com amostra total de 120.418 pacientes de estudos publicados entre os anos de 2011 e 2021, sendo 15 revisões sistemáticas, 5 revisões sistemáticas com meta-análise, 2 meta-análises, 1 revisão sistemática com estudo original, 1 ensaio clínico, 1 ensaio clínico com caso controle, 1 ensaio clínico com estudo prospectivo e 1 estudo duplo cego com ensaio clínico utilizando placebo. Percebeu-se que os BZ se mostraram efetivos no tratamento de transtornos ansiosos (ansiedade generalizada e fobia social), mas inviável em termos de qualidade e segurança em relação ao seu potencial de dependência a longo prazo. Novos medicamentos foram considerados como possível substituição do BZ para os TA. Novos estudos considerando outros transtornos ansiosos são necessários, além dos que foram abordados nesta pesquisa.

Palavras-chave: Psicologia; Psiquiatria; Psicofarmacologia; Benzodiazepínicos; Ansiedade.

ABSTRACT: With the increasing rate of anxiety disorders in the world population, there is a growing need for research on psychotropic drugs that provide treatment experience, safety, and sustainability to the patient. Thus, this research aims to conduct a systematic methodological review of the effectiveness of benzodiazepines (BZD) in the treatment of anxiety disorders (AD). The studies were searched in the PubMed and ScienceDirect databases, using the descriptors: “benzodiazepines” and “anxiety disorder”. The Boolean operator “AND” will be used. Twenty-seven studies were reviewed, with a total sample of 120,418 patients from studies published between 2011 and 2021, including 15 systematic reviews, 5 systematic reviews with meta-analysis, 2 meta-analyses, 1 systematic review with the original study, 1 clinical trial, 1 clinical trial with a case-control study, 1 clinical trial with a prospective study and 1 double-blind clinical trial with placebo. BZD are effective in the treatment of anxiety disorders generalized anxiety and social phobia, but are impractical in terms of quality and safety related to their long-term dependence potential. New drugs have been considered as a possible replacement for BZD for AD. Studies considering other anxiety disorders are needed, in addition to those addressed in this research.

Keywords: Psychology; Psychiatry; Psychopharmacology; Benzodiazepines; Anxiety.

1. Centro Universitário Atenas, Department of Psychology. <https://orcid.org/0000-0002-6320-1796>. Email: gabrielljrbeiro43@gmail.com.

2. Faculdade Atenas Passos, Department of Internal Medicine. <https://orcid.org/0000-0003-2142-3689>. Email: josedasilvabrito1998@gmail.com
Mailing address: Gabriel Luiz de Jesus Ribeiro. St. Cristiano Lemos do Prado, 182, Prado. Paracatu, MG, Brazil. Email: gabrielljrbeiro43@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Ainda enquanto medicamento consolidado para o tratamento de transtornos ansiosos (TA), a prescrição de benzodiazepínicos (BZ) sofreu uma mudança nos últimos anos em relação a novos medicamentos, considerados primeira linha de tratamento de TA na literatura. No entanto, o suporte científico ainda favorece o uso de BZ em quadros psiquiátricos, especialmente os de pânico e ansiedade generalizada¹.

Esses transtornos ansiosos estão relacionados a um conjunto de quadros psiquiátricos que compartilham características comuns, como medo e ansiedade em grande quantidade, além de perturbações em excesso a partir de determinadas ocasiões em que o indivíduo se sente ameaçado. O corpo acaba por entrar em um processo de excitação autonômica, gerando comportamentos de luta ou fuga, sobretudo, em ambientes de estresse psicológico².

No entanto, ao considerar os BZ para quadros de transtornos ansiosos algumas características devem ser observadas, a exemplo do nível de ansiedade e o transtorno psiquiátrico específico, identificados a partir de escalas de ansiedade pertinentes que possibilitam integrar informações concisas para prescrição medicamentosa³.

A utilização de BZ ainda é uma controvérsia na literatura científica, justamente pelos seus efeitos positivos e negativos em relação a utilização primária em casos de ansiedade e na utilização como tratamento a longo prazo e seus efeitos colaterais⁴.

Enquanto outros medicamentos antidepressivos necessitam de algumas semanas de tratamento para resultados expressivos, os BZ começam a se mostrar efetivos a partir da quarta semana de uso, sobretudo pelos

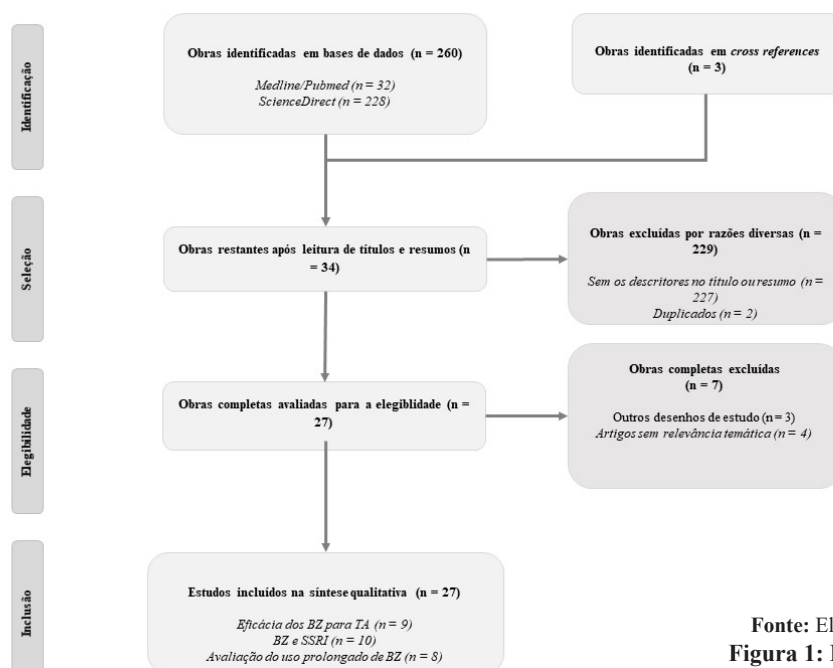
seus efeitos sedativos e ansiolíticos. No entanto, ainda são necessários estudos que fortaleçam essa evidência para utilização de BZ no tratamento de transtornos ansiosos.

Mesmo que os benzodiazepínicos possuam eficácia científica para o tratamento de TAs, o uso prolongado desse medicamento o coloca como mecanismo pouco adaptativo aos pacientes, com alto risco de dependência medicamentosa. Ademais, novos psicofármacos de primeira linha podem ofertar um caminho mais seguro e eficaz para o tratamento. Dessa forma, o objetivo desta pesquisa é discutir a eficácia dos benzodiazepínicos (BZ) para o tratamento de transtornos ansiosos (TA).

MÉTODO

Esta pesquisa se propôs a realizar uma revisão sistemática metodológica da literatura entre os meses de agosto e dezembro de 2021. Para essa investigação foram utilizados os descritores “benzodiazepines” e “anxiety disorder” – ambos presentes no *Medical Subject Heading* (MeSH) – para pesquisa nas bases de dados da PubMed/MedLine e da ScienceDirect. Foi utilizado o operador booleano “AND”.

Como critério de seleção, apenas foram aceitas obras publicadas nos últimos dez anos (2011-2021) que contivessem algum dos descritores no título ou resumo do trabalho. Seguindo o critério de elegibilidade apenas produções do tipo: revisão sistemática, meta-análise e ensaios clínicos (ou estudos mistos). A estratégia de *cross references* poderá ser utilizada no decorrer do trabalho. Para a condução dos passos dessa revisão sistemática, seguiu-se o fluxograma PRISMA de revisão de literatura, como pode ser visto na Figura 1.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021
Figura 1: Fluxograma de pesquisa.

Apenas para descrição de termos e características da classe medicamentosa dos benzodiazepínicos, bulas e referências técnicas atualizadas poderão ser adicionadas no decorrer do desenvolvimento da pesquisa.

RESULTADOS

No total, foram revisados 27 artigos científicos,

Quadro 1: Estudos utilizados na pesquisa

AUTOR/ANO	TIPO DO ESTUDO	CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO
Blanco et al., 2013	Revisão sistemática	Revisa o tratamento farmacológico da Fobia Social com base em estudos controlados por placebo e meta-análises publicadas.
Balon; Starcevic, 2020	Revisão sistemática	Revisa o papel dos BZs no tratamento de transtornos de ansiedade, especificamente transtorno de pânico com ou sem agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada e Fobia Social.
Choi et al., 2020	Revisão sistemática	Apresentação distinções clínicas de tratamento para os transtornos ansiosos e transtornos depressivos.
Bandelow, 2020	Revisão sistemática	Revisa e recomenda diretrizes para o tratamento psicofarmacológico de transtornos ansiosos, baseadas em diretrizes abrangentes de tratamento.
Gomez et al., 2018	Meta-análise	Revisa a eficácia de SSRIs, BZ e SNRIs no tratamento de adultos com TAG.
Takeshima et al., 2021	Revisão sistemática e meta-análise	Investiga a Terapia Cognitiva-Comportamental para descontinuidade dos ansiolíticos BZD em pacientes com transtornos de ansiedade.
Hadley et al., 2012	Estudo duplo cego e ensaio clínico	Avalia a eficácia da pregabalina na facilitação da redução de benzodiazepínicos.
Starcevic, 2014	Revisão sistemática	Revisa os BZs e outras farmacoterapias para ansiedade e transtornos relacionados e investigar diretrizes de tratamento do BDZs a longo prazo para transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada e Fobia Social.
Lader, 2011	Revisão sistemática	Reexamina aspectos dos BZ, amplamente prescritos há 50 anos, principalmente para tratar ansiedade e insônia.
De Mesmaeker et al., 2014	Revisão sistemática	Investiga o lugar dos benzodiazepínicos no tratamento atual de transtornos de ansiedade em oposição aos antidepressivos, neurolepticos e anticonvulsivantes.
Chen et al., 2019	Meta-análise	Sintetiza evidências diretas e indiretas para intervenções alternativas para TAG.
Strawn et al., 2012	Revisão sistemática	Resume as características funcionais, conectividade e dados de neuroimagem estrutural em crianças e adolescentes com TAG e sintetiza diretrizes de tratamento.
Gale; Millichamp, 2016	Revisão sistemática	Analisa os efeitos do tratamento farmacológico em crianças e adolescentes com TAG.
Mesdrakis et al. 2013	Revisão sistemática	Revisa o tratamento farmacológico para pacientes com Fobia Social.
Baldwin et al., 2011	Revisão sistemática e meta-análise	Eficácia de tratamentos medicamentosos para transtorno de ansiedade generalizada.
Reinhold; Rickels, 2015	Revisão sistemática	Revisa a literatura relacionada às diretrizes de tratamento farmacológico do TAG.
Strawn, 2018	Revisão sistemática	Revisa a farmacoterapia para crianças e adultos pacientes com TAG com comentários específicos sobre a eficácia e tolerabilidade de agentes selecionados nestas faixas etárias.
Weich et al., 2014	Revisão sistemática	Testagem da hipótese de que as pessoas que tomam ansiolíticos e hipnóticos correm maior risco de mortalidade prematura.
Mayo-Wilson et al., 2014	Revisão sistemática e meta-análise	Compara intervenções e identificar quais são mais eficazes para o tratamento agudo da Fobia Social em adultos.
Slee et al., 2019.	Revisão sistemática e meta-análise	Compara intervenções e identificar quais são mais eficazes para o tratamento de TAG.
Williams et al., 2017	Revisão sistemática	Avalia os efeitos da farmacoterapia para a Fobia Social em adultos e identificar quais os principais fatores (metodológicos ou clínicos) para a resposta ao tratamento.
Berger et al., 2012	Revisão sistemática	Examina os padrões de utilização e custos de cuidados de saúde em pacientes com transtorno de ansiedade (TAG) que iniciam o tratamento com ansiolíticos benzodiazepínicos como terapia complementar.
Bernard et al., 2018	Revisão sistemática e Estudo original	Examina os padrões de uso de benzodiazepínicos e utilização a longo prazo.
Boggs et al., 2020	Ensaio clínico caso controle	Investiga a associação entre morte por suicídio e concordância com as diretrizes de benzodiazepínicos.
Laurito et al., 2018	Ensaio clínico	Investiga as taxas de uso atual e passado de benzodiazepínicos atendidos em clínicas especializadas, especialmente em relação ao transtorno do pânico, de ansiedade generalizada e obsessivo-compulsivo.
Langer et al., 2020	Revisão sistemática e meta-análise	Compara os efeitos de BZ e SSRIs no tratamento de transtornos ansiosos.
Pradeep et al., 2020	Ensaio clínico e estudo prospectivo	Investiga a relação entre as doenças do refluxo gastroesofágico e sintomas psicológicos, ansiedade generalizada clinicamente diagnosticada e a eficácia da sertralina e benzodiazepínicos no controle dessas condições.

Fonte: elaborado pelo autor, 2021.

publicados entre os anos de 2011 e 2021, sendo 15 revisões sistemáticas, 5 revisões sistemáticas com meta-análise, 2 meta-análises, 1 revisão sistemática com estudo original, 1 ensaio clínico, 1 ensaio clínico com caso controle, 1 ensaio clínico com estudo prospectivo e 1 estudo duplo cego com ensaio clínico utilizando placebo, como pode ser visto no Quadro 1.

Foram selecionados estudos realizados em 8 países, entre Estados Unidos, Canadá, Taiwan, Israel, África, Reino Unido, Bélgica e Japão, com uma amostra total de 120.418 pacientes. Em síntese, as investigações se trataram de examinar padrões no cuidado em saúde ou transtornos ansiosos não específicos utilizando como tratamento farmacológico um BZ, evidência farmacológica para a Fobia Social e para ansiedade generalizada, além de estudos comparativos entre os benzodiazepínicos e outros medicamentos, como pregabalina e SSRI também foram selecionados.

A Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM)-A foi o principal instrumento balizador utilizado para mensuração dos níveis de ansiedade a partir da diferença média (MD) na mudança de pontuação dos pacientes na escala em cada uma das investigações. Outros instrumentos de avaliação como GAD-7 e o Penn State Worry Questionnaire (PSWQ) também foram utilizados.

Os benzodiazepínicos (BZ)

A identificação química da classe dos BZ possui uma estrutura bastante parecida. Suas moléculas se constituem de um anel de 1,4 benzodiazepina. No entanto, se diferem em relação ao restante da composição (2-ceto; 3-hidroxi, 7-nitro, triazolo e imidazo benzodiazepinas). Sua atuação está associada à potencialização da atuação do ácido gama-aminobutírico (GABA), um dos principais neurotransmissores inibitórios do Sistema Nervoso Central (SNC)⁵.

Na clínica psiquiátrica, os benzodiazepínicos são utilizados como potencializadores para Inibição Seletiva para Recaptação de Serotonina (SSRI). Ensaios clínicos recentes demonstram efetividade do medicamento nessa proposta, complementando a necessidade de se ater aos danos cognitivos em pacientes mais idosos, potencial abuso dos BZ, além de sintomas de abstinência provocados pela falta do medicamento⁶.

Ainda distante de ser um medicamento novo, os BZ lideram o ranking de psicofármacos para o tratamento de transtornos ansiosos. Até 2002, cerca de 94% de pacientes norte americanos com transtornos ansiosos eram tratados com êxito por meio de benzodiazepínicos⁷.

Eficácia dos BZ para o tratamento de transtornos ansiosos

Uma revisão utilizando metadados concluiu que os BZ foi a classe medicamentosa mais eficaz no tratamento de quadros de TA em adultos, mas que o tamanho do efeito do medicamento diminui ao longo do tempo⁸. Ademais, não é recomendada a utilização de BZ para o tratamento de transtornos ansiosos a longo prazo⁹.

Um estudo australiano sugeriu a utilização de BZ como medicamentos de primeira linha e que podem

ser confiáveis para o tratamento de transtornos ansiosos, especialmente os de pânico, de ansiedade generalizada e fobia social. A utilização a longo prazo também foi considerada como positiva, sem consideráveis efeitos colaterais além dos comuns aos BZ⁴.

Através de um estudo polonês, é possível compreender a controvérsia associada à utilização de BZ para transtornos ansiosos. A Bélgica e a França são os únicos países europeus a aderirem índices de prescrição de BZ diferentes daqueles estabelecidos pelo Nacional Institute for Health and Care Excellence (NICE). No entanto, o estudo conclui que é justamente a existência dessas controvérsias que tornam os BZ insubstituíveis para o tratamento de transtornos ansiosos, ao menos no presente momento, sobretudo com os resultados positivos de estudos franceses e belgas em relação à classe medicamentosa¹⁰.

Um ensaio clínico comparou a utilização de BZ *versus* placebo para o tratamento de Fobia Social. Obteve-se evidência de que a maioria dos participantes responderam positivamente ao tratamento utilizando BZ. No entanto, a qualidade da evidência se mostrou baixa pela limitação de pacientes participantes do estudo¹¹.

Uma pesquisa indiana concluiu que a administração de BZ em pacientes com transtornos ansiosos comórbidos com refluxo gastroesofágico resultou em uma melhora na qualidade de vida desses pacientes, obtendo altos índices de eficácia no controle dos sintomas do refluxo, da ansiedade e do pânico¹².

BZ e SSRI para transtornos ansiosos

Mesmo os BZ sendo um dos tratamentos mais antigos para transtornos ansiosos, um estudo realizado em Taiwan não sugeriu a prescrição dessa classe como primeira linha de tratamento para o TAG, levando em consideração o potencial risco de dependência. Recomendou-se, ainda, a persistência na utilização de medicamentos SSRI (Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina) e SNRI (Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina) diante de quadros de TAG¹³.

Um estudo utilizando metadados verificou que os SSRI (como exemplo os: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) obtiveram maiores índices de eficácia enquanto intervenção farmacológica para Fobia Social em adultos, mostrando-se evidência consistente a ser considerada¹⁴.

Quando investigados no tratamento de TA em crianças e adolescentes, a literatura científica demonstra evidências de efeitos positivos da utilização de BZ na remissão dos sintomas, no entanto, em relação especificamente ao TAG em crianças e adolescentes, a literatura recomenda fortemente medicamentos SSRI¹⁵.

Ademais, deve-se observar a relação da posologia e da resposta biológica dos BZ para o tratamento de transtornos ansiosos. Estudos já associam os BZ à sedação

excessiva, confusão e aumento de mortalidade em casos específicos¹⁶.

Um estudo israelense utilizando metadados concluiu que o efeito de tratamento dos BZ estava significativamente associado à dose utilizada no tratamento. O contrário foi observado em medicamentos SSRI em que não houve correlação estatística entre a quantidade de medicamento prescrita e o seu efeito¹⁷.

Avaliação do uso prolongado de BZ

Uma revisão de literatura observou inúmeros efeitos adversos em relação à utilização de BZ, como alterações cognitivas e psicomotoras. Ademais, a dependência e o abuso no uso do medicamento continuam sendo alguns dos desafios. Apesar das diretrizes de prescrição existentes, o uso dessas drogas permanece em um nível elevado¹⁸.

Uma pesquisa constatou que 88,4% de seus respondentes faziam uso a longo prazo de algum BZ (mais de 12 semanas). Verificou-se ainda que apesar de os pacientes saberem dos efeitos relacionados à utilização a longo prazo de um BZ, continuam a fazer uso do medicamento, o que deve ser um fator a ser identificado pelos profissionais médicos para se evitar a dependência medicamentosa¹⁹.

Um estudo taiwanês verificou que aproximadamente 94% dos pacientes pesquisados fazem uso de BZ a longo prazo²⁰. Enquanto em uma pesquisa brasileira esse número sobe para 95%²¹.

Em face à diminuição do efeito medicamentoso do BZ e a não recomendação de seu uso a longo prazo, um estudo-controle sugeriu que a troca do psicofármaco por pregabalina pode ser uma intervenção segura nos casos de tratamento prolongado com BZ²².

A pregabalina se mostrou um medicamento seguro e efetivo para o tratamento de transtornos ansiosos, em especial, o TAG. Verificou-se que a utilização de pregabalina reduziu significativamente pontos de sinais ansiosos identificados a partir da HAM-A. Não obstante, mostrou-se como uma medida de tratamento efetiva, sobretudo, para substituição dos BZ quando utilizados em um período extenso de tempo²².

Alguns estudos apresentam a necessidade de atenção em relação à utilização prolongada de BZ, o que pode levar a uma série de efeitos colaterais, como depressão, danos cognitivos, especialmente em pacientes mais velhos, fadiga e outros⁷.

Outras associações relacionadas aos BZ

A associação entre a utilização de BZ e óbitos por suicídio mantém uma grande discussão na bibliografia científica e fora dela, junto a especialistas. No entanto, um estudo norte-americano não identificou correlação estatística significativa entre as variáveis²³.

Ademais, a Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) demonstrou ser o tratamento não farmacológico mais eficaz para transtornos ansiosos, especialmente quando há resistência medicamentosa nesses quadros^{15, 24, 20, 13}. No entanto, estudos ainda apresentam impasses em relação à evidência científica existente que comprove que a associação entre os psicofármacos e a psicoterapia seja, de fato, benéfica para os transtornos ansiosos, em relação à utilização exclusiva de um psicofármaco apenas¹⁶.

Um estudo examinou padrões nos cuidados e custos com a saúde entre pacientes com TA que iniciaram o tratamento farmacológico utilizando BZ. Verificou-se que os níveis de cuidado e de custos com a saúde aumentaram nos seis primeiros meses após a o início do tratamento da ansiedade utilizando um BZ²⁵.

DISCUSSÃO

O presente artigo promoveu uma discussão acerca da utilização de BZ para o tratamento de transtornos ansiosos. Percebeu-se que os BZ se mostraram efetivos no tratamento de sintomas relacionados aos TA nos estudos revisados, especialmente os de Ansiedade Generalizada e o de Fobia Social^{26, 27, 28, 29, 30}. No entanto, a utilização prolongada desse medicamento ainda é uma preocupação. Essa utilização prolongada possui efeitos ainda pouco mensurados na literatura existente desde a possível dependência do medicamento até as implicações cognitivas relacionadas ao mecanismo de atuação dos BZ^{31, 32}.

Os estudos revisados se concentraram, em sua grande maioria, nas diretrizes de tratamento farmacológico dos transtornos de ansiedade generalizada e na Fobia Social, mesmo diante de dados que apresentam saltos no atendimento de pacientes com agorafobia e transtorno obsessivo-compulsivo³³.

Os BZ não foram considerados medicamentos de primeira linha para o tratamento de TA. As pesquisas sugerem que os Inibidores Seletivos para Recaptação de Serotonina (os SSRIs) se mostram mais seguros e eficazes, especialmente em casos de utilização dos BZ por maior tempo^{34, 35, 36, 37, 38}.

O uso prolongado desses medicamentos ainda é a principal preocupação clínica de profissionais da área³⁹. Visto que a utilização de BZ para TA não foi recomendada a longo prazo, é necessário se ater a novas propostas medicamentosas que substituam o papel dos BZ no tratamento. A pregabalina, por exemplo, tem obtido resultados promissores como estratégia de substituição dos BZ quando utilizados por longos períodos (acima de 12 semanas) visando a seguridade e o tratamento de qualidade ao paciente^{40, 41}.

Os Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (SSRI) se mostram mais promissores em relação ao tratamento, a curto, médio e longo prazo, sem alterações significativas na segurança do paciente ou correlação com

a posologia e o efeito do medicamento e, ainda, perigo de dependência, o contrário do que ocorre na classe dos BZ.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do razoável tamanho amostral nesta pesquisa, as evidências pontuadas não são de alto impacto, vista a concentração dos estudos revisados em transtornos ansiosos específicos. Verificou-se que mesmo eficazes no tratamento de sintomas ansiosos, os BZ ainda são motivos de muitas controvérsias na literatura em virtude do risco de dependência causada. Ademais, os estudos sugeriram que medicamentos SSRI são mais indicados enquanto psicofármacos de primeira linha para o tratamento do

Participação dos autores: *Gabriel Luiz de Jesus Ribeiro:* delineamento final do projeto de pesquisa, execução da pesquisa, revisão de literatura e redação do manuscrito. *Josué da Silva Brito:* suporte no delineamento da pesquisa, revisão e redação do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom.* 2013;82(6):355-62. doi: <https://doi.org/10.1159/000353198>
2. American Psychiatric Association (APA). DSM-5. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre: Artmed Editora; 2014.
3. Gale C, Glue P, Guaiana G, Coverdale J, McMurdo M, Wilkinson S. Influence of covariates on heterogeneity in Hamilton Anxiety Scale ratings in placebo-controlled trials of benzodiazepines in generalized anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2019;33(5):543-7. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881118822146>
4. Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(11):1275-86. doi: <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.963057>
5. Balon R, Starcevic V. Role of benzodiazepines in anxiety disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:367-88. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_20
6. Choi KW, Kim Y, Jeon HJ. Comorbid anxiety and depression: clinical and conceptual consideration and transdiagnostic treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:219-235. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_14
7. Bandelow B. Current and novel psychopharmacological drugs for anxiety disorders. In: Kim K, editor. *Anxiety disorders. Advances in experimental medicine and biology*, v.1191. Singapore: Springer; 2020. p.347-365. (Book series - AEMB, v.1191). doi: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_19
8. Gomez AF, Barthel AL, Hofmann SG. Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(8):883-94. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1472767>

Transtorno de Ansiedade Generalizado e Fobia Social em relação aos benzodiazepínicos.

Limitação e recomendações

As limitações deste estudo devem ser consideradas à medida em que não se conseguiu investigar a eficácia de BZ em todos os quadros de transtornos ansiosos previstos nos manuais diagnósticos, mas com foco no Transtorno de Ansiedade Generalizado (TAG) e Fobia Social.

Recomenda-se pesquisas de coorte e meta-análise que possibilitem realizar comparativos entre os BZ e outros SSRI para o tratamento de transtornos ansiosos, além dos efeitos colaterais metabólicos que essas classes de medicamento podem causar no Sistema Nervoso.

9. Takeshima M, Otsubo T, Funada D, Murakami M, Usami T, Maeda Y, et al. Does cognitive behavioral therapy for anxiety disorders assist the discontinuation of benzodiazepines among patients with anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;75(4):119-27. doi: <https://doi.org/10.1111/pcn.13195>
10. De Mesmaeker S, Zdanowicz N, Reynaert C, Jacques D. Role of benzodiazepines in the treatment of anxiety disorders in 2014. *Psychiatr Danub.* 2014;26:23-6. Available from: https://www.psychiatria-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol26%20Suppl%201_no/dnb_vol26%20Suppl%201_no_23.pdf
11. Williams T, Hattingh CJ, Kariuki CM, et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). *Cochrane Database Sys. Rev.* 2017;10(10):CD001206. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001206.pub3>
12. Pradeep A, Geoji AS, George AE, Athira V, Chandrasekhar D, Xavier S, et al. Clinical management and outcome assessment of generalized anxiety disorder or panic disorder in refractory gastro-esophageal reflux disease: Evidence from a prospective interventional study of benzodiazepines and sertraline. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2020;8(3):908-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.02.022>
13. Chen TR, Huang HC, Hsu JH, Ouyang WC, Lin KC. Pharmacological and psychological interventions for generalized anxiety disorder in adults: a network meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2019;118(155):73-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.014>
14. Mayo-Wilson E, Dias S, Mavranouzouli I, Kew K, Clark DM, Ades AE, et al. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2014;1(5):368-76. doi: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(14\)70329-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(14)70329-3)
15. Gale CK, Millichamp J. Generalised anxiety disorder in children and adolescents. *BMJ Clin Evid.* 2016;2016:1002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC4711893/pdf/2016-1002.pdf
16. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014;348(March):1–12. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g1996>.
 17. Langer E, Einat H, Stukalin Y. Similarities and dissimilarities in the effects of benzodiazepines and specific serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the defensive marble burying test: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;36:38-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.04.007>.
 18. Lader M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn? *Addiction*. 2011;106(12):2086-109. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x>
 19. Bernard MMT, Luc M, Carrier JD, Fournier L, Duhoux A, Côté E, et al. Patterns of benzodiazepines use in primary care adults with anxiety disorders. *Heliyon*. 2018;4(7). doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00688>
 20. Chen YT, Liu CY, Chang CM, Lai YM, Wang BH, Yang TY, et al. Perceptions, clinical characteristics, and other factors associated with prolonged and high daily dose of benzodiazepine use among patients with anxiety or depressive disorders. *J Affect Disord*. 2020;271(March):215-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.077>
 21. Laurito LD, Loureiro CP, Dias R V., Vigne P, de Menezes GB, Freire RC, et al. Predictors of benzodiazepine use in a transdiagnostic sample of panic disorder, social anxiety disorder, and obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Res*. 2018;262:237-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.013>
 22. Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E. Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2012;26(4):461-70. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881111405360>
 23. Boggs JM, Lindrooth RC, Battaglia C, Beck A, Ritzwoller DP, Ahmedani BK, et al. Association between suicide death and concordance with benzodiazepine treatment guidelines for anxiety and sleep disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;62(August 2019):21-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.11.005>
 24. Blanco C, Bragdon LB, Schneier FR, Liebowitz MR. The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(1):235-49. doi: <https://doi.org/10.1017/s1461145712000119>
 25. Berger A, Edelsberg J, Bollu V, Alvir JMJ, Dugar A, Joshi AV, et al. Health care utilization and costs in patients with generalized anxiety disorder initiating add-on therapy with benzodiazepines. *Health Outcomes Res Med*. 2012;3(1):e45-54. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehrm.2011.11.002>
 26. Smith KS, Engin E, Meloni EG, Rudolph U. Benzodiazepine-induced anxiolysis and reduction of conditioned fear are mediated by distinct GABAA receptor subtypes in mice. *Neuropharmacology*. 2012;63(2):250-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.03.001>
 27. Wu CH, Farley JF, Gaynes BN. Evaluating the association of initial benzodiazepine use and antidepressant adherence among adults with anxiety disorders. *J Exp Clin Med*. 2012;4(6):338-344. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jecm.2012.10.007>
 28. Bushnell GA, Crystal S, Olfson M. Prescription benzodiazepine use in privately insured U.S. children and adolescents. *Am J Prev Med*. 2019;57(6):775-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.07.006>
 29. Gale C, Glue P, Guaiana G, Coverdale J, McMurdo M, Wilkinson S, et al. Prescription Benzodiazepine Use in Privately Insured U.S. Children and Adolescents. *Am J Prev Med*. 2019;57(6):775-85. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.03.001>
 30. Simen A, Whitlock M, Qiu R, Miceli J, Zumpano L, Du Metz M, Dua P, Binneman B. An 8-Week, Randomized, Phase 2, Double-Blind, Sequential Parallel-Group Comparison Study of Two Dose Levels of the GABAA Positive Allosteric Modulator PF-06372865 Compared with Placebo as an Adjunctive Treatment in Outpatients with Inadequate Response to Standard of Care for Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(1):20-27. doi: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000997>. PMID: 30531477
 31. Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom*. 2013;82(6):355-62. doi: <https://doi.org/10.1159/000353198>
 32. Chen YT, Liu CY, Chang CM, Lai YM, Wang BH, Yang TY, Hsu SC. Perceptions, clinical characteristics, and other factors associated with prolonged and high daily dose of benzodiazepine use among patients with anxiety or depressive disorders. *J Affect Disord*. 2020;271:215-223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.077>
 33. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):327-35. doi: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>
 34. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342(7798):637. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d1199>
 35. Strawn JR, Wehry AM, Delbello MP, Rynn MA, Strakowski S. Establishing the neurobiologic basis of treatment in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2012;29(4):328-39. doi: <https://doi.org/10.1002/da.21913>
 36. Masdrakis VG, Turic D, Baldwin DS. Pharmacological treatment of social anxiety disorder. *Anxiety Disord*. 2013;29:144–53. doi: <https://doi.org/10.1159/000351960>
 37. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(11):1669-81. doi: <https://doi.org/10.1186/1745-7214-16-11-1669>

1517/14656566.2015.1059424

38. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1057-70. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1491966>
39. Rickels K, Moeller HJ. Benzodiazepines in anxiety disorders: Reassessment of usefulness and safety. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(7):514-518. doi: <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1500031>
40. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q,

Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017;32(1):49-55. doi: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000147>.

41. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;393(10173):768-777. Erratum in: *Lancet*. 2019;393(10182):1698. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)

Recebido: 29.01.2022

Aceito: 04.07.2022

