

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas (EMFB)
Curso de Farmácia

LARISSA REZENDE GOUVEIA

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CLINICAMENTE RELEVANTES DO
FÁRMACO CLONAZEPAM

Goiânia-Go

2022

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas (EMFB)
Curso de Farmácia

LARISSA REZENDE GOUVEIA

Trabalho realizado para compor a nota da disciplina de Trabalho de conclusão de curso do curso de Farmácia da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Orientador (a): Jaqueline Gleice Aparecida de Freitas.

Goiânia-Go

2022

RESUMO

Nos últimos anos houve um aumento considerável na prescrição dos benzodiazepínicos, e vem trazendo muita preocupação principalmente no que se refere a interações medicamentosas. Dessa forma o objetivo foi relatar as interações medicamentosas clinicamente relevante do fármaco clonazepam. Esse trabalho é uma revisão bibliográfica com informações das interações medicamentosas do clonazepam, identificar combinações potencialmente perigosas do fármaco, tendo como evidência a importância de compreender as interações do clonazepam com outros fármacos. Utilizou os descritores: clonazepam, abuso e dependência, e regulamentação farmacêutica na *Public Medline* (PUBMED) e na plataforma drugs.com. O uso de vários medicamentos na estratégia terapêutica contribui para os efeitos benéficos do tratamento de doenças endócrinas, como: hipertensão e diabetes, mas podem causar efeitos maléficos na associação do uso da droga de benzodiazepínicos, como o risco de uma possível interação medicamentosa. Através deste estudo foi possível verificar que os problemas causados pelo uso a longo prazo de benzodiazepínicos s pode resultar na dependência química, física ou psicológica, além de impactos sociais e econômicos.

Palavras-chave: Benzodiazepínicos. Interação Medicamentosa. Efeito Adverso dos medicamentos.

ABSTRACT

The use of benzodiazepines has been very common in the reality in which we live and is one of the least converted subjects in pharmacology, being extremely important for the clinical practice of each patient. The objective is to report the clinical repercussions of the clinically relevant drug interactions of the drug clonazepam. The present work is a review about the use of benzodiazepines, with particular emphasis on the properties of clonazepam, its excessive use and the contributions of the pharmacist for the rational use. It was carried out through data collection between 2021 and 2022, using

as descriptors: clonazepam, abuse and dependence, and pharmaceutical regulation in Public Medline (PUBMED) and Google Scholar. The use of several drugs in the therapeutic strategy contributes to the beneficial effects of the treatment of endocrine diseases, such as: hypertension and diabetes, but can cause harmful effects in the association of the use of benzodiazepine drugs, such as the risk of a possible drug interaction. This work will be a cross-sectional study with information on drug interactions of clonazepam, identifying potentially dangerous combinations of the drug, highlighting the importance of understanding the interactions of clonazepam with other drugs. Through this study, it was possible to verify that the problems caused by the long-term use of BDZs can result in user dependence (chemical, physical or psychological), in addition to social and economic impacts.

Keywords: Benzodiazepines. Drug Interaction. Adverse effect of medications. Pharmacology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. JUSTIFICATIVAS.....	7
3. OBJETIVOS.....	8
3.1. OBJETIVO GERAL.....	8
3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	8
4. METODOLOGIA.....	9
5. RESULTADOS ESPERADOS.....	10
5.1. CLONAZEPAM.....	11
5.2. IM DO CLONAZEPAM.....	13
5.3. PAPEL DO FARMACÊUTICO NA DISPENSAÇÃO.....	14
6. CONCLUSÃO.....	16
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

1 INTRODUÇÃO

O número de pacientes que sofrem com algum transtorno de saúde mental no mundo é aproximadamente 450 milhões de pessoas. No ano de 2013, a revisão com 87 estudos feitos por Baxter et al (2019), em 44 países, estimou a prevalência atual dos transtornos de ansiedade em 7,3% (4,8%-10,9%). Os transtornos de ansiedade geralmente prejudicam a vida diária dos indivíduos, pois muitos deixam de realizar atividades rotineiras por medo das crises ou sintomas (CASTILLO;ROGÉRIA; FERNANDO,2016).

No Brasil, o transtorno de ansiedade está presente em 9,3% da população, possuindo o maior número de casos de ansiedade entre todos os países do mundo. A prevalência dos transtornos de ansiedade e o prejuízos que esses quadros podem gerar na vida dos indivíduos possuem poucos estudos na literatura fazendo-se necessárias investigações sobre o tema e a diferenciação das taxas de prevalências de diferentes quadros de transtornos de ansiedade para a condução de tratamentos adequados (SCALERCIO, 2017).

O tratamento dos transtornos de ansiedade são o emprego de medicamentos em médio e longo prazo e/ou a psicoterapia cognitivo-comportamental.O diagnóstico deve ser abrangente para se elaborar um plano de tratamento com objetivos bem definidos para a ansiedade. No entanto, certos sintomas mesmo os considerados principais, muitas vezes não resultam em melhora significativa. Nem sempre o bloqueio dos ataques de pânico resolve a agorafobia.

A ansiedade pode ser tratada com psicoterapia e farmacoterapia, sendo os benzodiazepínicos (BZD) uma classe de medicamento bastante utilizada na ansiedade. Os BZD são fármacos depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) que possuem ação ansiolítica, sedativa e anticonvulsivante (SCALERCIO, A.L.P). Um dos medicamentos BZD mais utilizados utilizados para ansiedade é o clonazepam que pode ser em combinação com outro(s) medicamento (s) o que pode acarretar interações medicamentosas (IM).

A IM é um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental, sendo causa comum de efeitos adversos (SANTOS,2017).

2 JUSTIFICATIVAS

Benzodiazepínicos são fármacos com propriedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes devido a sua ação sobre o sistema gabaminérgico. O neurotransmissor GABA é o mais importante inibidor do SNC. Há evidências das inúmeras formas de interações entre medicamento e medicamento, sendo citadas em artigos científicos, como um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pelo consumo de outros fármacos. Dessa forma, a orientação farmacêutica é essencial para cada paciente que faz uso de ansiolíticos, assim pacientes com outras comorbidades e uso dois ou mais medicamentos deve contar com o apoio farmacêutico que deve estar atento às condutas clínicas obtidas em cada situação (D'AVILA; JHULY, 2021).

Portanto, espera-se descrever o perfil das interações medicamentosas entre o fármaco clonazepam, criando embasamento científico para o suporte à tomada decisões clínicas por médicos e farmacêuticos que propiciam o uso seguro dos medicamentos. Um aspecto importante é que com os dados gerados haverá campanhas relacionadas o número crescente de interação medicamento entre fármaco-fármaco e fármaco-doenças que podem auxiliar na redução do uso de combinações inapropriadas de fármaco.

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Relatar as repercussões clínicas das interações medicamentosas clinicamente relevante do fármaco clonazepam.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o mecanismo de ação do clonazepam.
- Identificar combinações potencialmente perigosas do clonazepam.
- Divulgar para os acadêmicos de farmácia e farmacêuticos os riscos associados às interações medicamentosas atribuídas aos benzodiazepínicos.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho é uma revisão acerca do uso de benzodiazepínicos, com particular ênfase nas propriedades do clonazepam, o seu uso excessivo e as contribuições do farmacêutico para o uso racional. Foi realizado através de coleta de dados entre 2021 e 2022, utilizando como descritores: clonazepam, abuso e dependência, e regulamentação farmacêutica na *Public Medline* (PUBMED). Para pesquisar informações sobre interações medicamentosas associadas ao fármaco clonazepam foi utilizada a plataforma *Drug Interactions Checker* (*Drugs.com*). O potencial de interações de cada fármaco foi descrito com detalhes, como: mecanismo da interação, resultado clínico e a conduta terapêutica.

5 RESULTADOS ESPERADOS

No Uruguai os agentes envolvidos em intoxicações agudas eram benzodiazepínicos, estando o clonazepam entre os mais implicados. Nos EUA, o clonazepam ocupou a terceira posição no total de consultas médicas do *Medicare* que receberam prescrição de benzodiazepínicos, tendo dobrado entre 2005 a 2009. (NUNES; BASTOS, 2016).

O uso prolongado dessa droga é contraindicado, devido aos riscos de efeitos adversos, incluindo a dependência. O consumo de benzodiazepínicos pela população brasileira é alarmante, a prevalência varia entre 20 e 80% dependendo da faixa etária (UNASUS,2013).

A probabilidade de uma interação farmacocinética com esses outros medicamentos é baixa. A administração de fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina e valproato (em dosagens menores) podem aumentar a depuração do clonazepam, fazendo com que reduza as concentrações plasmáticas do fármaco em até 38% durante o tratamento. clonazepam isoladamente não altera as enzimas responsáveis do seu metabolismo. (ANVISA,2016).

Os efeitos adversos aumentam a necessidade de utilização de maior número de medicamentos podendo aumentar as chances de ocorrências de IM. A que a maioria das interações medicamentosas clinicamente relevantes com fármacos BZD envolve a indução ou inibição de enzimas hepáticas ou efeitos aditivos com outros depressores do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e Reação Adversa Medicamentosa (RAM) é uma resposta a um medicamento que é nociva e não-intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos.(ALBERTO;HUPFEID; BRITTO,2018)

Os usuários dos fármacos benzodiazepínicos possuem uma dependência, por isso não é considerado a forma correta interromper o tratamento, visto que é um erro parar o uso do medicamento de maneira repentina, é coerente e certo a interrupção do tratamento sem que haja a diminuição de dosagem do medicamento de forma correta. Assim poderá desenvolver sintomas psicóticos, distúrbio de comportamento, tremores, sudorese, agitação, dores musculares, alucinações, cefaleia, dores musculares, confusão mental, ansiedade e irritabilidade (AUCHEWSKIA, L.; ANDREATINI; GALDURO; LACERDA,2002).

Os BZD promovem altas taxas de tolerância e dependência, o que leva, respectivamente, ao aumento da dose necessária para o mesmo efeito terapêutico e, quando seu uso é interrompido abruptamente, provocam o surgimento de sinais e sintomas contrários aos efeitos terapêuticos esperados da droga. Devido o efeito depressor dos benzodiazepínicos no sistema nervoso central (SNC), uma interação farmacodinâmica perigosa ocorre quando há associação com outros fármacos que aumentam o efeito de sedação e podem levar à depressão respiratória, como os barbitúricos, os antidepressivos tricíclicos, os antagonistas dos receptores da dopamina, os opioides e os anti-histamínicos (AUCHEWSKIA, et al, 2002).

5.1 Clonazepam

O mecanismo de ação dos BZD dificultam a excitação (e a transmissão de sinais) de neurônios que contêm o receptor GABA A (assim chamado por funcionar quando o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico, ou GABA, se liga a ele). Isso se dá através do aumento da entrada de íons negativos (Cl^-) na célula, com consequente hiperpolarização entre os meios externo e interno do neurônio. A hiperpolarização diminui a ativação neuronal em diversas vias do sistema nervoso central, muitas das quais estão relacionadas com ansiedade e tensão (GRIFFIN, 2017).

Entretanto, um importante representante da classe dos benzodiazepínicos é o clonazepam, considerado fármaco potente e de meia vida longa, daí a preocupação com os efeitos do uso prolongado e do potencial para abuso (MARIA; BRANCO; JOSÉ, 2020).

A estrutura química dos benzodiazepínicos tem sua importância, no mecanismo de ação dessa droga, tem uma estrutura formada por cinco unidades de proteínas, sendo duas unidades alfa, duas unidades beta e uma unidade gama, se ligam especificamente na porção alfa do receptor formando um complexo entre o receptor GABA e o canal de cloro (Cl) (aumenta a condutância do íon). (MACHADO; AMARAL,2003).

O consumo dessa droga está ligado ao gerenciamento de insônia, ansiedade, conflitos familiares, dificuldades econômicas e fuga dos problemas cotidianos. A prevalência de insônia e ansiedade no Brasil varia de 12% a 76%, afetam

mais as mulheres, pessoas divorciadas, viúvas, com menor grau de escolaridade e renda salarial (UNASUS,2013).

Os BZD também podem ser utilizados para efeitos anestésicos, relaxante muscular, vertentes da ansiedade como transtorno obsessivo compulsivo, usuários abstinentes ao álcool e também no estresse pós traumático (D`AVILA; JHULY,2021).

O clonazepam consiste em ser um fármaco benzodiazepínico, derivado do nitrazepam, que através do processo de halogenação é possível obter-se sua estrutura química, que foi considerado um "benzodiazepínico clássico". A distribuição do clonazepam se dá rapidamente em vários órgãos e tecidos do corpo, sendo as estruturas cerebrais absorvidas preferencialmente. O volume médio de distribuição do fármaco é estimado em aproximadamente 3L/kg. A meia-vida distribuída é de quase meia a uma hora. A ligação do clonazepam às proteínas plasmáticas está entre 82 e 86%(FILHO,2011).

A distribuição do clonazepam se dá rapidamente em vários órgãos e tecidos do corpo, sendo as estruturas cerebrais absorvidas preferencialmente. O volume médio de distribuição do fármaco é estimado em aproximadamente 3L/kg. A meia-vida distribuída é de quase meia a uma hora. A ligação do clonazepam às proteínas plasmáticas está entre 82 e 86% (FILHO,2011).

A utilização do clonazepam pode ser em combinação com um ou mais medicamentos. A probabilidade de uma interação farmacocinética do clonazepam com medicamentos para hipertensão e diabetes é baixa. Entretanto, adicionar um medicamento a farmacoterapia do paciente requer avaliação cuidadosa da resposta clínica do usuário, devido ao potencial de eventos adversos, como sedação e letargia (FILHO,2011).

5.2 IM DO CLONAZEPAM

Os BZD podem ser administrados pelas vias: oral, intravenosa e intramuscular. Essa droga possui uma característica importante que é a facilidade que

os BZDs possuem para penetrar em uma membrana biológica, sua alta lipossolubilidade permite atravessar a barreira hematoencefálica e placentária levando as chances de causar anomalias congênitas e problemas neonatais (COMHUPES, 2013).

De acordo com *Drug Interactions Checker* (Dugs.com), atualmente existem 491 medicamentos conhecidos por interagir com o clonazepam, juntamente com 10 interações de doenças e 2 interações de álcool/alimentos. Do total de interações medicamentosas, 29 são maiores, 431 são moderadas e 31 são menores. As interações de medicamento/ medicamento verificadas com mais frequência, são: aripiprazol; zolpidem; difenidramina; duloxetina; lamotrigina; escitalopram; pregabalina; fluoxetina; quetiapina; bupropiona e sertralina/acetirizine). (DRUGS.COM, 2022).

O uso de clonazepam associado ao fármaco aripiprazol pode aumentar os efeitos colaterais, como tontura, sonolência, confusão e dificuldade de concentração. Algumas pessoas, especialmente os idosos, também podem apresentar prejuízos no pensamento, julgamento e coordenação motora. O paciente que utiliza os medicamentos concomitantemente deve evitar atividades que requeiram alerta mental, como dirigir ou operar máquinas perigosas, até saber como o medicamento o afeta (DRUGS.COM, 2022).

No entanto, o uso do clonazepam com o zolpidem pode aumentar os efeitos colaterais, como tontura, sonolência, confusão e dificuldade de concentração. Especialmente os idosos, também podem apresentar prejuízos no pensamento, julgamento e coordenação motora. Entretanto, deve evitar o uso de álcool durante o tratamento com zolpidem. O álcool pode aumentar os efeitos colaterais do zolpidem no sistema nervoso, como tontura, sonolência e dificuldade de concentração (DRUGS.COM, 2022).

O uso de clonazepam com escitalopram pode aumentar os efeitos colaterais, como tontura, sonolência, confusão e dificuldade de concentração. No entanto, deve evitar ou limitar o uso de álcool durante o tratamento com esses medicamentos. Evite também atividades que exijam alerta mental, como dirigir ou operar máquinas perigosas, até saber como os medicamentos o afetam. O álcool pode aumentar os efeitos colaterais do escitalopram no sistema nervoso, como tontura, sonolência e

dificuldade de concentração (DRUGS.COM,2022).

A administração do clonazepam com ácido valproico pode levar crises epiléticas do tipo pequeno mal. Se o clonazepam for utilizado em conjunto com qualquer agente depressor de ação central, inclusive álcool os efeitos colaterais como sedação e depressão cardiorrespiratória podem ser aumentados. Os usuários em tratamento do fármaco devem evitar a ingestão de álcool. Nos casos de tratamento combinado de medicamentos de ação central, a dosagem de cada medicamento deve ser ajustada, para obter efeito pleno (ANVISA, 2016).

5.3 PAPEL DO FARMACEUTICO NA DISPENSAÇÃO DO CLONAZEPAM

O farmacêutico é o profissional que está inserido no cuidado ao paciente, dentro das atribuições desempenhadas pela profissão as sistematizações das intervenções farmacêuticas e a troca de informações dentro de um sistema no qual participam vários atores tem grande potencial de contribuição, seja a nível individual ou coletivo, para o uso racional de medicamentos (ROEPKE; SOARES; KÁSSIO, 2022). Por isso a necessidade de aprimoramento contínuo do farmacêutico para que possa conhecer os medicamentos dispensados e promover orientação farmacêutica.

É importante que o farmacêutico conheça a forma farmacêutica disponível do clonazepam que é embalagens com 20 ou 30 comprimidos revestidos contendo 0,5 mg do medicamento ou comprimido 2 mg e solução oral 2,5 mg/mL; comprimido sublingual 0,25 mg. (CHARLES; GRIFFIN,2017).

O clonazepam deve ser prescrito em Notificação de Receita B (azul) de forma legível, sem rasuras e contendo os seguintes dados obrigatórios: Identificação do paciente: nome completo, endereço completo do paciente; Nome do medicamento ou da substância prescrita sob a forma de Denominação Comum Brasileira (DCB), dose ou concentração, forma farmacêutica, posologia e quantidade (em algarismos arábicos e por extenso); Identificação do emitente: nome do profissional com sua inscrição no Conselho Regional ou nome da instituição, endereço completo, telefone, assinatura e marcação gráfica (carimbo); Data da emissão.

Entretanto, fornecer medicamentos de controle especial, como o clonazepam, sem receita, pode ser considerado como Tráfico Ilícito de Entorpecentes infringindo a Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977, podendo acarretar para o estabelecimento advertências, multas, apreensão e até interdição.

O desconhecimento por parte dos farmacêuticos sobre o risco do paciente e penalidades severas é grande. Por vezes, esses profissionais agem com objetivo de fidelizar um cliente, atender alguém que já faz uso desse medicamento e por um motivo qualquer não conseguiu uma receita. Portanto, mesmo que seja por boa fé, essa atitude é considerada primordial para a instituição da automedicação (ALBERTO; HUPFEID; BRITTO,2022).

A importância do farmacêutico enquanto profissional da saúde, tem como objetivo na conscientização, prevenção e diminuição do uso indiscriminado do clonazepam (MENDONÇA, CARVALHO,2005).

Para o aprimoramento da conscientização do uso, interações medicamentosa é necessário o apoio multidisciplinar aos pacientes, ressaltando-se a importância dos farmacêuticos responsáveis pela correta e legal dispensação dos fármacos. O farmacêutico deve usar seu conhecimento e atribuições conferidas no sentido de alertar os usuários sobre os riscos dos potenciais efeitos colaterais e altas taxas de dependência, doses terapêuticas e das doses inadequadas (MENDONÇA, CARVALHO; 2005).

6 CONCLUSÃO

O uso abusivo do clonazepam parece envolver, além do usuário, os médicos

que prescrevem o medicamento e os farmacêuticos que dispensam o medicamento. A falta de informação e o desconhecimento das consequências nefastas do consumo dessa droga por esses três atores (médicos, farmacêuticos e usuários) somam-se a uma série de outras questões abordadas nesse contexto.

Faz-se necessário a conscientização do uso, através do apoio multidisciplinar aos pacientes, ressaltando-se a importância dos farmacêuticos responsáveis pela correta e legal dispensação das prescrições. O farmacêutico deve usar seu conhecimento e atribuições conferidas no sentido de alertar os usuários sobre os riscos dos potenciais efeitos colaterais e altas taxas de dependência, também lembrando das doses terapêuticas e interações medicamentosas, assim, promover o uso racional e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos usuários do medicamento.

Faz-se necessárias mais estudos dentro desta área para observar o impacto do uso do clonazepam no mundo e no Brasil e mais pesquisas dentro da área farmacêutica evidenciando o grande papel que o profissional farmacêutico desempenha no cenário da assistência voltada ao uso racional de benzodiazepínicos.

Por fim, ficou evidente a importância de compreender as interações do clonazepam com outros fármacos. Através deste estudo foi possível verificar que os problemas causados pelo uso a longo prazo de BDZs pode resultar na dependência do usuário (química, física ou psicológica), além de impactos sociais e econômicos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NUNES, S.B. et al. **Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. Saúde e Ciência em ação, 2016.**
2. SANTOS, E. et al. (COMHUPES). **Benzodiazepínicos, Características, Indicações, Vantagens e Desvantagens. Complexo Hospitalar Universitário,2013.**
3. SCALERCIO, A.L.P. **Avaliação do uso de benzodiazepínicos em município de médio porte do estado do Paraná. Universidade Federal do Paraná, 2017.**
4. AUCHEWSKIA, L. et al. **Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos , 2002.**
5. MARIA, R. B. et al. **Insônia Prevalência e Fatores de Risco Relacionados em População de idosos acompanhados em ambulatório, 2022.**
6. D`Avila, T. O. et al. **O uso em excesso do clonazepam: atribuições do farmacêutico no uso consciente do medicamento, 2021.**
7. ALBERTO, R. M. et al. **Revista Psiquiatria,2018.**
8. **Interações medicamentosas entre clonazepam e Lexapro. Drugs.com**
9. **Interações medicamentosas entre Abilify e clonazepam. Drugs.com**
10. **Interações medicamentosas entra Zopidem e clonazepam. Drugs.com**
11. Cruz, N. L. et al. **Clonazepam, um campeão de vendas no Brasil. Por quê? Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo , 2016.**

