

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2

Claudiane Ayres
(Organizadora)



Atena
Editora
Ano 2020

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2

Claudiane Ayres
(Organizadora)



Atena
Editora
Ano 2020

Editora Chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

A Atena Editora não se responsabiliza por eventuais mudanças ocorridas nos endereços convencionais ou eletrônicos citados nesta obra.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Prof^ª Dr^ª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof^ª Dr^ª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves -Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^ª Dr^ª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^ª Dr^ª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^ª Dr^ª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^ª Dr^ª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^ª Dr^ª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^ª Dr^ª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^ª Dr^ª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof^ª Dr^ª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^ª Dr^ª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^ª Dr^ª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^ª Dr^ª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^ª Dr^ª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^ª Dr^ª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^ª Dr^ª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^ª Dr^ª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Dr^ª Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^ª Dr^ª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Alborno – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior

Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco

Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal

Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba

Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão

Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo

Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana

Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí

Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo

Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Vanessa Mottin de Oliveira Batista
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Claudiane Ayres

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

N945 Novos paradigmas de abordagem na biomedicina contemporânea 2 / Organizadora Claudiane Ayres. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-536-5

DOI 10.22533/at.ed.365202810

1. Biomedicina. I. Ayres, Claudiane (Organizadora). II. Título.

CDD 610.1

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Considerando os diversos campos de atuação do profissional de Biomedicina e sua incessante busca por novas descobertas tecnológicas, laboratoriais, diagnósticas, além de seu comprometimento com a saúde da população e com o meio ambiente, a editora Atena lança o e-book “NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2”, que traz 07 artigos que ajudam a esclarecer, fundamentar e evidenciar a atuação do profissional biomédico nas suas diversas áreas de trabalho.

Através desta leitura, você poderá descobrir e ampliar seus conhecimentos sobre diversas possibilidades e atualizações que envolvem a abordagem da Biomedicina.

Aproveite a leitura!

Claudiane Ayres

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A ASCENSÃO E A APLICAÇÃO DO NOVO BENZODIAZEPÍNICO: UMA REVISÃO SOBRE O CLOBAZAM

Greice Carolina Santos da Silva

Andressa Moreira Lima

Hannah Macêdo Nikiel

Juliana Bezerra Dória Lima

Lucas Mota Silva

Thassila Nogueira Pitanga

DOI 10.22533/at.ed.3652028101

CAPÍTULO 2..... 13

ASSOCIAÇÃO DA *HELICOBACTER PYLORI* COM O ANTÍGENO LEWIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ítalo Almeida Prestes

Isabella Poletti Bier

Thiago Silva Messias

Kaique Cesar de Paula Silva

DOI 10.22533/at.ed.3652028102

CAPÍTULO 3..... 23

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE *BLASTOCYSTIS* SP.: REVISÃO SISTEMÁTICA

Iohana Mendonça Pinheiro

Otilio Machado Pereira Bastos

Alynne da Silva Barbosa

Claudia Maria Antunes Uchôa Souto Maior

DOI 10.22533/at.ed.3652028103

CAPÍTULO 4..... 43

EXTENSÃO E ENSINO: A IMPORTÂNCIA DA LUDICIDADE NO CONHECIMENTO CIENTÍFICO PARA OS TRABALHOS ACADÊMICOS E EM COMUNIDADES

Emanuelle Rocha Nunes

Kaique Santos Reis

Fernanda Andrade Vieira

Raquel dos Santos Damasceno

Valéria Sacramento Santana

Pedro Costa Campos Filho

Ana Paula Melo Marinho

Silvia Maria Santos Carvalho

DOI 10.22533/at.ed.3652028104

CAPÍTULO 5..... 51

MICRORNA-122 COMO BIOMARCADOR PARA RESPOSTA TERAPÊUTICA E PROGRESSÃO DE DOENÇA HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITE C

CRÔNICA

Gabriela dos Santos Rodrigues
Bianca Catarina Azeredo Cabral
Cristiane Alves Villela-Nogueira
Rosane Silva
Luísa Hoffmann

DOI 10.22533/at.ed.3652028105

CAPÍTULO 6..... 63

**TOLVAPTAN VERSUS FUROSEMIDA PARA TRATAMENTO DE PACIENTES
COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Ively Paixão Santos
João Pedro Cardoso de Oliveira
Lee Senhorinha de Almeida Andrade
Rana Pereira dos Santos Bastos
Thassila Nogueira Pitanga

DOI 10.22533/at.ed.3652028106

CAPÍTULO 7..... 73

**VULNERABILIDADES EM SAÚDE E AMBIENTE DE CATADORES DE
MATERIAIS RECICLÁVEIS EM TEMPOS DE COVID-19**

Josieli Agostini
Maria Assunta Busato

DOI 10.22533/at.ed.3652028107

SOBRE A ORGANIZADORA..... 83

ÍNDICE REMISSIVO..... 84

CAPÍTULO 1

A ASCENSÃO E A APLICAÇÃO DO NOVO BENZODIAZEPÍNICO: UMA REVISÃO SOBRE O CLOBAZAM

Data de aceite: 27/10/2020

Data de submissão: 27/08/2020

Greice Carolina Santos da Silva

Universidade Católica do Salvador (UCSAL)
Salvador – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/2788869785815903>

Andressa Moreira Lima

Universidade Católica do Salvador (UCSAL)
Salvador – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/0203030640993924>

Hannah Macêdo Nikiel

Universidade Católica do Salvador (UCSAL)
Salvador – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/2281040702163655>

Juliana Bezerra Dória Lima

Universidade Católica do Salvador (UCSAL)
Salvador – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/0658758804424478>

Lucas Mota Silva

Universidade Católica do Salvador (UCSAL)
Salvador – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/2713120259632393>

Thassila Nogueira Pitanga

Universidade Católica do Salvador (UCSAL)
Salvador – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/4203467925704186>

RESUMO: O conhecimento substancial acerca dos Benzodiazepínicos (BZDs) declara a eminente aplicabilidade e uso desses fármacos

como hipnóticos e sedativos. Dentre esses, o Clobazam confere a melhor competência ansiolítica e anticonvulsivante, dada a atuação direta sob os receptores GABA-A do Sistema Nervoso Central (SNC) e original conformação química (1,5-benzodiazepina). Visto o diferencial do Clobazam, o seu marco foi concretizado na indústria farmacêutica. O objetivo deste trabalho foi realizar uma pesquisa bibliográfica sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e potencial terapêutico do Clobazam, mediante uma análise comparativa entre este e alguns fármacos tradicionais dessa classe, no tratamento de síndromes associadas a epilepsia. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura disponibilizada na plataforma *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) ou PubMed, a partir da pesquisa de artigos originais envolvendo benzodiazepínicos novos e tradicionais, da classe hipnóticos e sedativos. É possível considerar o clobazam como a melhor escolha para tratamento atualmente, visto o decaimento nos efeitos colaterais com base nos outros fármacos da classe.

PALAVRAS-CHAVE: Benzodiazepínicos. Clobazam. Síndrome de Lennox-Gastaut. Hipnóticos. Sedativos.

THE ASCENDANCE AND APPLICATION OF THE LATEST BENZODIAZEPINE: A REVIEW ON CLOBAZAM

ABSTRACT: The substantial knowledge concerning Benzodiazepines (BZDs) declares an eminent applicability and use of these drugs as hypnotics and sedatives. Among these,

Clobazam disposes a major anxiolytic-antiepileptic competence, given its affiliation with Central Nervous System's (CNS) GABA-A receptors and its original chemical conformation (1,5-benzodiazepine). Given Clobazam's differential, its mark was firmed on the Pharmaceutical Industry. This paper objective was to execute a bibliographic research on Clobazam's pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutic potential upon a comparative analysis between the present and some others drugs in this class in treatment of epilepsy related syndromes. A narrative review was completed using literature available on *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Mediline) or PubMed platform based on a research of original papers that referred to new and traditional benzodiazepines within hypnotics and sedatives class. Nowadays it is attainable to consider clobazam as the best choice in treatment, being observed a decay on collateral effects in comparison with some other drugs in this class.

KEYWORDS: Benzodiazepines. Clobazam. Lennox-Gastaut Syndrome. Hypnotics. Sedatives.

1 | INTRODUÇÃO

No período dos anos 50, inovações químicas puderam ser aprimoradas a fim de restabelecer uma terapêutica mais eficaz no tratamento de doenças convulsivas. Embora os efeitos tranquilizantes da época atingissem os objetivos da terapia, a farmacoterapia acompanhava, também, uma série de efeitos adversos que poderiam ser minimizados. Nesse sentido, a base do projeto, que deu origem aos benzodiazepínicos (BZDs), foi a síntese química de um novo fármaco, ou a modificação de um já existente, de acordo com o idealizador, o químico, Leon H. Sternbach (STERNBACH, 1979), a fim de alcançar melhores efeitos, com redução das respostas adversas.

A inserção dessa classe de fármacos no mercado foi marcada com o lançamento do primeiro fármaco do grupo, o clordiazepóxido, em 1960, com ação no tratamento da síndrome de abstinência alcoólica, ansiedade e ansiedade pós-operatória. Este permitiu a continuidade dos BZDs, visto que a enorme referência promoveu a ocupação de uma droga 3 a 10 vezes mais potente, o Diazepam, lançado em 1963. Além dos usos clínicos semelhantes ao clordiazepóxido, o Diazepam foi utilizado na sedação, pré-medicação antes da cirurgia, procedimentos endoscópicos e cardioversão, e o status epiléptico. Após a sua consolidação, uma série de mais de 12 fármacos foram disponibilizados logo em seguida, num período de 5 décadas, considerando-se os fármacos mais prescritos no mundo entre as décadas de 60 e 70 (WICK, 2013).

Em 1973, o Clobazam teve sua comprovação descrita, sugerindo que esse fármaco poderia ser utilizado no tratamento da ansiedade, e via alternativa para redução dos efeitos sedativos dos BZDs. Sendo assim, foi aprovado na Europa e no Canadá em 1988 (MONTENEGRO *et al.*, 2008). A comprovação foi mediada

pelos testes científicos realizados em humanos, destacando este novo fármaco no mercado mundial, principalmente no tratamento farmacológico adjunto à síndrome de *Lennox-Gastaut* (TOLBERT *et al.*, 2004). Vale ressaltar, ainda, a efetividade do fármaco em tratar pacientes infantis com quadros longos de epilepsia, por mais de dois anos (MILLS *et al.*, 2011).

Este artigo trata-se de uma revisão narrativa da literatura a partir da bibliografia disponibilizada na plataforma *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) ou PubMed. O levantamento se deu a partir da revisão dos artigos originais que apresentavam a abordagem dos novos fármacos da classe hipnóticos e sedativos, visando os benzodiazepínicos. Para esta finalidade, foram apurados artigos do ano 2001 a 2015 com a temática “fármacos benzodiazepínicos”, de acordo as palavras chaves: *benzodiazepines, hypnotics and sedative, history of benzodiazepines*. Em contrapartida, para o Clobazam, foram atribuídos artigos do ano 1996 a 2018, com as palavras chaves: *clobazam, treatment of epilepsy*. Por fim, para a Síndrome de *Lennox-Gastaut*, utilizaram-se artigos de 1998, 2017 e 2018, com as palavras chaves: *lennox-gastaut syndrome, epilepsy disease*. Dentre os pesquisados, foram excluídos os artigos de revisão de literatura.

Portanto, esse estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e potencial terapêutico do Clobazam, mediante uma análise comparativa entre este e os fármacos mais usados dessa classe.

2 | DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

2.1 Os Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos (BZDs), uma classe de fármacos psicotrópicos de caráter hipnóticos/sedativos, ansiolíticos e anticonvulsivantes, assumiram maior notoriedade no mercado a partir 1960, com a distribuição dos 14 fármacos capazes de promover efeito satisfatório e resultados positivos em grande parcela dos pacientes, devido sua alta eficácia terapêutica (CASCADE; KALALI, 2008). Estes fármacos viabilizam a redução da excitabilidade dos neurônios, amplificando o efeito inibitório e calmante no cérebro. Por conta disso, desde os primórdios da sua ascensão no mercado, foram prescritos para alívio da ansiedade, da tensão e da insônia. Ademais, os BZDs são também utilizados como antiepilépticos e, comparado a outras drogas de efeito sobre o SNC, são os fármacos de escolha para essas condições, pois são considerados uma classe de psicotrópicos mais seguros (PIETERS; SNELDERS, 2009).

É coerente a existência de características primordiais na farmacocinética que

podem facilitar a biodisponibilidade dos BZDs, como a sua configuração e peso molecular, ionização e o caráter lipídico relativo - aspecto facilitador que garante rápida travessia da barreira hematoencefálica (BHE) e chegada ao sítio de ação cerebral. Outrossim, esse fator permite o aumento da meia-vida devido ao acúmulo no tecido adiposo (KAYE *et al.*, 2012).

Os BZDs podem ser administrados pelas vias oral, intramuscular, intravenosa, sublingual e intranasal (KAYE *et al.*, 2012), sendo que cada fármaco possui velocidade de absorção desigual de acordo a via utilizada. O Lorazepam, por exemplo, é bem absorvido na via sublingual, enquanto o Clobazam, no trato gastrointestinal (TGI) (FOX *et al.*, 2011). Os BZDs, quando administrado em via oral, tem elevado grau de biodisponibilidade, compreendido entre 80-100%, devido a presença da enzima 3A5 do citocromo P450 no intestino delgado. Logo, passam pelo metabolismo de primeira passagem hepática, sofrendo reações de oxidação pelas enzimas CYP 3A4, 3A5, 2B6, 2C9, 2C19E 1A2 (KAUR, 2008).

Os BZDs dispõem de uma estrutura semelhante ao GABA, o neurotransmissor de síntese endógena mais abundante do sistema nervoso central. Desta forma, a relação dos BZDs no SNC humano é baseada na combinação entre atuação do fármaco como ligante no receptor neuronal GABA-A, atuando de maneira alostérica positiva. Os efeitos eletrofisiológicos do receptor são induzidos após o pareamento, que irá gerar uma hiperpolarização devido a alteração conformacional no canal de cloreto, provocando o seu influxo, e acúmulo de carga negativa no ambiente intracelular. Assim, é configurado um potencial de membrana que permite o mecanismo inibitório do neurotransmissor GABA via receptor GABA-A (FOX *et al.*, 2011).

Na estrutura do GABA-A são encontradas subunidades estratégicas, verdadeiros sítios de ação para ocorrência desse pareamento: as subunidades alfa (α), beta (β) e gama (γ). O local de ligação dos BZDs é específico para o alfa e o gama, que também sofrem uma alteração conformacional para permitir o estímulo, garantindo seu efeito modulador. O alfa é distribuído em aproximadamente 6 isoformas, onde 1, 2, 3 e 5 detêm maior afinidade com os BZDs, em virtude dos resíduos de histidina H101, H101, H126 e H105 (respectivamente). Já às isoformas 4 e 6, são opostas, não possuem nenhuma afinidade, explicado just a presença de arginina em sua composição. Em contrapartida, a subunidade beta não revela relação de interação (KELLY *et al.*, 2002).

OS BZDs possuem receptores particulares que contém subunidades alfa e beta. O BZD1 é majoritariamente encontrado no córtex, cerebelo, hipocampo, sistema límbico e tálamo (SIEGHART, 1994; RUDOLPH *et al.*, 2000). Regiões que controlam, respectivamente, atividades como controle de concentração e atenção; coordenação do movimento motor; equilíbrio; tônus muscular; aquisição

da memória. Em razão da extensa área de atuação, fortemente ligada aos efeitos sedativos, e a sua grande lipossolubilidade, os BZDs podem ser perigosos (FOX *et al.*, 2001). A amnésia é uma conseqüente patologia que pode ser observada quando se entende que há inibição de atividades relacionadas a memória, sendo comprovado através da noção de que em 60% dos receptores, há presença da subunidade alfa (MATILLA-EVENDEN *et al.*, 2001).

Já os BZDs contêm mais isoformas alfa do tipo dois, encontradas no sistema límbico, corno dorsal da medula espinhal e até nos neurônios motores. Localidades que são relacionadas à efeitos ansiolíticos e relaxamento muscular. Porém, nem todos os BZDs interagem com o mesmo tipo de receptor BZ ou com afinidade igual a um receptor específico. Estas diferenças nas isoformas das subunidades, na afinidade do tipo de receptor BZ e na localização no sistema nervoso central são responsáveis pelos diferentes efeitos dos vários BZDs (CRESTANI *et al.*, 2001).

Os BZDs demonstram também atividades como agentes antiarrítmicos, antagonistas dos receptores de colecistocinina, agonistas parciais do receptor α 1-adrenérgico e antagonistas dos receptores α 2-adrenérgicos, compostos com atividade de receptores opióides e muscarínicos, inibidores da absorção do colesterol, agentes antibacterianos e antifúngicos, antimaláricos, anticancerígenos, anti-inflamatórios, entre outros (SOBANSKA, 2014).

2.2 Efeitos colaterais dos benzodiazepínicos

Está bem documentado que existem problemas relacionados ao uso contínuo de BZDs relacionados a efeitos colaterais graves, e quadros de dependência, desvio, abuso, dificuldades de condução e mobilidade, e mortalidade relacionadas com a superdosagem e a abstinência (BRETT; MURNION, 2015). O uso prolongado dessa classe de fármacos (média de 10 anos) é associado com comprometimento cognitivo significativo, visto uma piora em usuários idosos, o que permitiu o desenvolvimento de estudos epidemiológicos nesta área. Contudo, a cessação cautelosa da terapia e com acompanhamento profissional promove uma melhora desta disfunção cognitiva (AHFS, 2009).

Sugere-se que a tolerância à BZDs ocorre em diferentes graus após um tratamento crônico, devido ao caráter adaptativo do mecanismo sob o organismo. A tolerância sedativa e hipnótica se desenvolve gradativamente com o passar dos dias, seguida pela tolerância ao anticonvulsivante em meses, e ainda há pouca evidência para apoiar a tolerância ansiolítica (VINKERS; OLIVIER, 2012).

Efeitos adversos como sedação, tontura, fadiga, dificuldade de concentração, amnésia, mudanças de comportamento ou humor e ataxia são característicos de pacientes usuários do fármaco (AHFS, 2009). Estudos comprovam que a descontinuidade repentina de benzodiazepínicos pode levar a convulsões e

episódios de ansiedade e insônia. Por outro lado, diminuir gradualmente as doses podem aliviar os sintomas de abstinência, como relatado em alguns pacientes (AHFS, 2009). Devido essas condições agravantes, benzodiazepínicos devem ser prescritos com cautela para pacientes propensos a drogas ou a álcool e para pacientes com pensamentos ou tendências suicidas (CHOURINARD, 2004).

2.3 Clobazam

Clobazam é um benzodiazepínico que possui características ansiolíticas e sedativas, sendo disponível para o tratamento da Síndrome de *Lennox-Gastaut*, para transtornos de ansiedade e como terapia adjuvante para a epilepsia (ANVISA, 2015; TOLBERT; LARSEN, 2018). Detém a nomenclatura química 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5 benzodiazepina e é um único da sua classe (1,5 benzodiazepina) a ser utilizado na clínica atualmente (KUCH, 1979), pois se distingue dos demais BZDs de característica clássica 1,4-benzodiazepina, como os ansiolíticos Diazepam e Lorazepam (MOHLER *et al.*, 2002; RISS *et al.*, 2008).

Ele é comercializado como substância ativa dos fármacos Frisium® e Urbanil®, e é apresentado na forma de comprimidos de 10mg ou 20mg, sendo administrado por via oral (BRASIL, 2015). Sua farmacocinética lhe permite uma alta absorção, apresentando grande biodisponibilidade, alcançando seu pico de concentração em 1-4 horas após a administração da dose (RUPP *et al.*, 1979). O Clobazam se insere entre os BZDs de longa ação metabólica, dado que sua eliminação de meia-vida é medida em >24h e tem em média uma meia-vida de 18 horas, enquanto o seu metabólito tem cerca de 50 horas (GIRAUD *et al.*, 2004). O processo de catalização do fármaco é caracterizado a partir de hidroxilação, desmetilação e redução (VOLZ *et al.*, 1979).

Possui metabolismo de primeira passagem hepática através da via do citocromo (CYP) P450 (GIRAUD *et al.*, 2004) e seus alvos são os receptores GABA-A do SNC. O CYP3A4 em conjunto com o CYP2C19 agem na desmetilação hepática do Clobazam originando o metabólito N-desmetilclobazam (N-CLB), sendo essa reação mediada com mais intensidade por CYP3A4 que por CYP2C19. A biotransformação posterior ocorre de forma que o N-CLB desencadeie em sua substância ativa, por meio de CYP2C19, resultando a 4-hidroxi-desmetil-clobazam. (GIRAUD *et al.*, 2004). No geral, sua metabolização inclui as isoenzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 e CYP2C19 (MOHLER *et al.*, 2002; WALZER *et al.*, 2012). Logo, o N-CLB é o metabólito ativo de maior abundância na circulação sanguínea e sua excreção foi observada em 82% na urina e 11% nas fezes (FDA, 2011). O maior contribuidor para a maior metabolização do Clobazam é o CYP2C19, seja dito que em indivíduos de pobre presença desta enzima a concentração plasmática de N-desmetilclobazam era cerca de 5 vezes maior e a concentração na urina cerca de 2-3 vezes maior –

quando comparados aos pacientes sem distúrbios enzimáticos (FDA, 2011).

A farmacodinâmica desse fármaco possui foco no SNC e envolvimento com o neurotransmissor GABA (ácido gama aminobutírico) que é conhecido por ser um dos mais importantes neurotransmissores inibitórios presentes no sistema nervoso e tem atividade em inúmeros processos fisiológicos do organismo.

O neurotransmissor GABA tem como mecanismo a ligação com o receptor GABA, que pode ser do tipo GABA-A (receptor ionotrópico), GABA-B (receptor metabotrópico) e GABA-C (receptor inotrópico) (WATANABE *et al.*, 2002). A ligação do GABA com o seu receptor GABA-A provoca a abertura de canais iônicos ao desencadear o influxo do íon Cl⁻ (cloreto), e levar a hiperpolarização da membrana celular, resultando em um efeito inibitório à transmissão de impulso entre os neurônios cerebrais, diminuindo o potencial de ação destas células (LI; XU, 2008). Naturalmente, os receptores GABA-A são estimulados pelo desequilíbrio na maior concentração do neurotransmissor em sua fenda sináptica. Isso provoca o constante crescimento de afinidade entre ambos, aumentando a possibilidade de interação, para a entrega do estímulo (RISS *et al.*, 2008).

Os primeiros estudos experimentais demonstraram a interação dos BZDs como agonistas do receptor GABA-A (RUDOLPH *et al.*, 1999; HÁJOS *et al.*, 2000). O Clobazam, quando interage na interface da subunidade α e $\gamma 2$ do receptor GABA-A, como um modulador alostérico (LEON *et al.*, 2013), ocasiona aumento na afinidade do mesmo com o neurotransmissor GABA. É comprovado que essa característica possui efeitos que regulam os sintomas da ansiedade, a tensão muscular, a atividade epileptogênica e outros, ratificado pelo estudo de Nakamura e colaboradores (1996) através de estudos em neurônios de ratos em cultura. Outros relatos científicos mostraram que a ação do Clobazam como anticonvulsivante e ansiolítico é decorrente da modulação alostérica exercida pelo mesmo na resposta inibitória do neurotransmissor GABA (TORTORA; DERRICKSON, 2006). Desta forma, o mecanismo de ação do Clobazam tem como base, o aumento da exposição a sinapse de GABA-A a GABA, gerando ainda maior função inibitória sob a neurotransmissão no SNC (MOHLER *et al.*, 2002).

2.4 Síndrome de *Lennox-Gastaut*

A síndrome de *Lennox-Gastaut* (SLG) caracteriza um grave tipo de epilepsia que se manifesta no início da infância em crianças de até 8 anos de idade, detendo 1-10% de todas as epilepsias infantis. É uma debilidade na condição física, cognitiva, social e comportamental, ao afetar o desenvolvimento neurológico e psicomotor. A síndrome traz consigo quadros de deficiência intelectual, anormalidades eletrencefalográficas específicas e convulsões generalizadas (FRANÇOIS *et al.*, 2017).

É essencial considerar que 90% dos pacientes acabam intelectualmente incapacitados, e o comprometimento cognitivo instala-se em 75-95% após cinco da doença diagnosticada. Com isso, a probabilidade de acidentes mecânicos provenientes das crises de epilepsia pode ser consideradas um agravante da doença. Cabe ressaltar, ainda, que a síndrome detém uma taxa de mortalidade entre 4% e 7% dos pacientes com menos de 11 anos de idade. Logo, a SLG afeta diretamente o bem-estar e a qualidade de vida do paciente e de toda a família (FRANÇOIS *et al.*, 2017).

Apesar dos avanços na tecnologia e na medicina, o controle das convulsões em pacientes que sofrem essa síndrome ainda é um grande obstáculo, dado que mais de 90% das crianças com SLG têm epilepsia resistente aos medicamentos, e os efeitos colaterais podem ser agravantes para os quadros epiléticos (OSTENDORF; NG, 2017).

Visto que é uma condição físico-psicossocial arrasadora, os benzodiazepínicos ganharam destaque no tratamento desta síndrome, como o Clobazam e o Clonazepam. Outras drogas como o Felbamato, Lamotrigina, Topiramato, e Rufinamida também são prescritos. Essas seis drogas foram aprovadas até hoje pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos. Porém, o Clobazam tornou-se o fármaco de maior ênfase em virtude a sua eficácia para a terapia de convulsões, tanto a curto como a longo prazo, em crianças, adolescentes e adultos e é bem tolerado em todas as idades, comparado a outros fármacos da categoria (FRANÇOIS *et al.*, 2017).

O Valproato, Topiramato e Lamotrigina são fármacos considerados de primeira linha, porém esta classificação não os isenta dos efeitos colaterais gravíssimos de piora do quadro do paciente: o Valproato acarreta risco de hepatotoxicidade e trombocitopenia, que pode se agravar com a politerapia (OSTENDORF; NG, 2017). Ao analisar outros fármacos, a Carbamazepina pode exacerbar convulsões de ausência e convulsões mioclônicas (OSTENDORF; NG, 2017), o Clonazepam pode ser eficaz para convulsões mioclônicas ou tônicas, mas está associada a efeitos colaterais mais comuns e tem mais taquifilaxia (OSTENDORF; NG, 2017), e a troca da terapia do Clonazepam para o Clobazam há melhor controle das convulsões e menos sedação, porém é aumentando a espasticidade em pacientes com paralisia cerebral (OSTENDORF; NG, 2017).

O tratamento com Clobazam se mostra vantajoso no estudo realizado por François e colaboradores (2017), que afirmou a diminuição na utilização dos serviços de saúde relacionados com as convulsões e os custos médicos, quando comparado com um período equivalente a 12 meses antes do início do tratamento; houve até mesmo uma redução dos quadros de crise epilética com o contínuo da terapia; ao analisar o Clobazam com outros fármacos, a doença é agravante quando

utilizado outros fármacos antiepilépticos, o que sugere a preferência da prescrição do Clobazam em pacientes com SLG que têm epilepsia mais grave; os resultados indicaram que os pacientes tratados com Clobazam não descontinuaram ou trocaram de tratamento com frequência, e permaneceram mais tempo em tratamento em relação aos pacientes que iniciaram o tratamento com drogas antiepilépticas alternativas (FRANÇOIS *et al.*, 2017).

No estudo de Ostendorf e Ng (2017), de classe II, 238 indivíduos com SLG foram tratados com diferentes posologias do Clobazam (0,25, 0,5 ou 1 mg/kg/dia) e com placebo, mostraram resultados de 43% a 78% de redução das crises epiléticas, enquanto pacientes que utilizaram placebo tiveram redução de 32% (OSTENDORF; NG, 2017). Como comparativo, no estudo feito por Guerrini *et al.* (1998), a lamotrigina teve um potencial de aumento da síndrome epilética em 80% dos estudados, aumento de 50% na frequência das convulsões em 40% de 20 pacientes e, ainda, uma piora nas crises mioclônicas em 33% de 18 pacientes, após a administração do fármaco (GUERRINI *et al.*, 1998). O desempenho do clobazam, em posologia de 1mg/kg/dia, foi de redução das quedas em 68% nos usuários em comparação com 12% no grupo de placebo. Os eventos adversos comuns relacionados ao Clobazam incluíram sonolência, piroxia, letargia, sialorréia e constipação, e eventos adversos graves ocorreram em 7% dos pacientes (OSTENDORF; NG, 2017).

Ainda sobre posologia, no estudo de Isojarvi *et al.* (2018), desejava-se analisar a eficácia da posologia do fármaco, aumentando até 20% da dose do Clobazam, tendo uma otimização e um resultado bem-sucedido na redução da epilepsia, conferindo a 80% dos pacientes que receberam a dose. Porém, ao aumentar a taxa de dosagem para 88%, os pacientes desta categoria tiveram um declínio no sucesso do tratamento (ISOJARVI *et al.*, 2018).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com esta revisão de literatura, os estudos que elucidam a eficácia do Clobazam em relação a outros BZDs referente a Síndrome de *Lennox-Gastaut*, ratificaram o impacto clínico positivo em relação aos fármacos de primeira linha — Valproato, Topiramato e Lamotrigina. Ainda que tenham tamanha popularidade, promovem muitos efeitos colaterais e por vezes não são considerados o primeiro esquema terapêutico. Nessa coletânea de estudos, o quesito posologia do clobazam, mesmo em pequenas dosagens, conseguiu atingir o propósito do tratamento: redução das crises epiléticas e redução das quedas, conferindo-lhe vantagem terapêutica.

Ao considerar os estudos que comprovam o caráter sedativo e hipnótico do Clobazam, é notório a sua capacidade de minimizar os aspectos sintomatológicos

e o potencial lesivo das múltiplas patologias psíquicas envolvidas no SNC, características oriundas da sua estrutura química 1,5 benzodiazepina, que confere menos reações adversas nos pacientes.

O Clobazam configura-se a melhor intervenção terapêutica farmacológica dentro dos distúrbios de ansiedade e das síndromes epiléticas. Logo, constata-se a absoluta vigência do fármaco e a preferência na medicina.

REFERÊNCIAS

AMERICAN. **Hospital Formulary Service (AHFS)**. AHFS drug information, 2009. Bethesda: American Society of Health-system Pharmacists, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica N° 290/2013 (atualizada em 24/11/2015)**. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/Clobazam.pdf>
Acesso em: 19 nov. 2018.

BRETT, Jonathan; MURNION, Bridin. **Management of benzodiazepine misuse and dependence**. Australian prescriber, v. 38, n. 5, p. 152, 2015.

CASCADE, Elisa; KALALI, Amir H. **Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety**. Psychiatry (Edgmont), v. 5, n. 9, p. 21, 2008.

CHOUINARD, Guy. **Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound**. The journal of clinical psychiatry, v. 65, p. 7-12, 2004.

CRESTANI, Florence et al. **Molecular targets for the myorelaxant action of diazepam**. Molecular Pharmacology, v. 59, n. 3, p. 442-445, 2001.

FDA. **ONFI safely and effectively (clobazam)**. Food and Drug Administration. Deerfield: Lundbeck, 2016. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202067s004lbl.pdf. Acesso em: 07 nov. 2018.

FRANÇOIS, Clément et al. **Use and cost comparison of clobazam to other antiepileptic drugs for treatment of Lennox-Gastaut syndrome**. Journal of market access & health policy, v. 5, n. 1, p. 1318691, 2017.

FRISIUM® (clobazam). São Paulo. Safoni-Aventis Farmacêutica Ltda, 2015. Bula de remédio.

GIRAUD, Carole et al. **In vitro characterization of clobazam metabolism by recombinant cytochrome P450 enzymes: importance of CYP2C19**. Drug metabolism and disposition, v. 32, n. 11, p. 1279-1286, 2004.

GUERRINI, Renzo et al. **Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy**. Epilepsia, v. 39, n. 5, p. 508-512, 1998.

HÁJOS, Norbert et al. **Cell type-and synapse-specific variability in synaptic GABAA receptor occupancy**. European Journal of Neuroscience, v. 12, n. 3, p. 810-818, 2000.

ISOJARVI, Jouko et al. **Optimizing clobazam treatment in patients with Lennox–Gastaut syndrome.** *Epilepsy & Behavior*, v. 78, p. 149-154, 2018.

KAUR, Paramjeet; KIM, Kwonho. **Pharmacokinetics and brain uptake of diazepam after intravenous and intranasal administration in rats and rabbits.** *International journal of pharmaceutics*, v. 364, n. 1, p. 27-35, 2008.

KAYE, A. D.; GAYLE, K.; KAYE, A. M. **Pharmacological agents in moderate and deep sedation.** 2012.

KELLY, M. D. et al. **Role of the histidine residue at position 105 in the human $\alpha 5$ containing GABAA receptor on the affinity and efficacy of benzodiazepine site ligands.** *British journal of pharmacology*, v. 135, n. 1, p. 248-256, 2002.

KUCH, H. **Clobazam: chemical aspects of the 1,4 and 1,5-benzodiazepines.** *British journal of clinical pharmacology*, v. 7, n. S1, p. 17S-21S, 1979.

DE LEON, Jose; SPINA, Edoardo; DIAZ, Francisco J. **Clobazam therapeutic drug monitoring: a comprehensive review of the literature with proposals to improve future studies.** *Therapeutic drug monitoring*, v. 35, n. 1, p. 30, 2013.

LI, Ke; XU, En. **The role and the mechanism of γ -aminobutyric acid during central nervous system development.** *Neuroscience bulletin*, v. 24, n. 3, p. 195, 2008.

MATTILA-EVENDEN, JOHAN FRANCK, ULF BERGMAN, Marja. **A study of benzodiazepine users claiming drug-induced psychiatric morbidity.** *Nordic journal of psychiatry*, v. 55, n. 4, p. 271-278, 2001.

MILLS, J. K. A. et al. **Retention rate of clobazam, topiramate and lamotrigine in children with intractable epilepsies at 1 year.** *Seizure*, v. 20, n. 5, p. 402-405, 2011.

MÖHLER, H.; FRITSCHY, J. M.; RUDOLPH, U. **A new benzodiazepine pharmacology.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 300, n. 1, p. 2-8, 2002.

MONTENEGRO, Maria A. et al. **Efficacy of clobazam as add-on therapy for refractory epilepsy: experience at a US epilepsy center.** *Clinical neuropharmacology*, v. 31, n. 6, p. 333-338, 2008.

NAKAMURA, Fumihiko et al. **Effects of clobazam and its active metabolite on GABA-activated currents in rat cerebral neurons in culture.** *Epilepsia*, v. 37, n. 8, p. 728-735, 1996.

OSTENDORF, Adam P.; NG, Yu-Tze. **Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions.** *Neuropsychiatric disease and treatment*, v. 13, p. 1131, 2017.

PIETERS, Toine; SNELDERS, Stephen. **Psychotropic drug use: Between healing and enhancing the mind.** *Neuroethics*, v. 2, n. 2, p. 63-73, 2009.

RISS, J1 et al. **Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics.** *Acta neurologica scandinavica*, v. 118, n. 2, p. 69-86, 2008.

RUDOLF, U. et al. **Benzodiazepine actions mediated by specific m-aminobutyric acidA receptor subtypes.** Nature, v. 401, p. 796-800, 1999.

RUPP, W. et al. **Pharmacokinetics of single and multiple doses of clobazam in humans.** British journal of clinical pharmacology, v. 7, n. S1, p. 51S-57S, 1979.

SIEGHART, Werner. **Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update.** Journal of Psychiatry and Neuroscience, v. 19, n. 1, p. 24, 1994.

STERNBACH, Leo H. **The benzodiazepine story.** Journal of medicinal chemistry, v. 22, n. 1, p. 1-7, 1979.

TOLBERT, Dwain et al. **An integrative population pharmacokinetics approach to the characterization of the effect of hepatic impairment on clobazam pharmacokinetics.** The Journal of Clinical Pharmacology, v. 56, n. 2, p. 213-222, 2016.

TOLBERT, Dwain et al. **Withdrawal-related adverse events from clinical trials of clobazam in Lennox–Gastaut syndrome.** Epilepsy & Behavior, v. 37, p. 11-15, 2014.

TOLBERT, Dwain; LARSEN, Frank. **A comprehensive overview of the clinical pharmacokinetics of clobazam.** The Journal of Clinical Pharmacology, v. 59, n. 1, p. 7-19, 2019.

TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan H. **Principles of anatomy and physiology.** John Wiley & Sons, 2018.

VINKERS, Christiaan H.; OLIVIER, Berend. **Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABAA receptor modulators?.** Advances in pharmacological sciences, v. 2012, 2012.

VOLZ, M. et al. **Kinetics and metabolism of clobazam in animals and man.** British journal of clinical pharmacology, v. 7, n. Suppl 1, p. 41S, 1979.

WALZER, Mark et al. **Pharmacokinetic drug interactions between clobazam and drugs metabolized by cytochrome P450 isoenzymes.** Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, v. 32, n. 4, p. 340-353, 2012.

WATANABE, Masahito et al. **GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs.** In: International review of cytology. Academic Press, v. 213, p. 1-47, 2002.

WICK, Jeannette. **The history of benzodiazepines.** The Consultant Pharmacist®, v. 28, n. 9, p. 538-548, 2013.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Antígeno *Lewis* 13

B

Benzodiazepínicos 1, 2, 3, 5, 6, 8

C

Clobazam 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12

Comunidade 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 71, 73, 74

Cronicidade 13, 52

D

Diurético 63, 65, 69, 70

E

Educação 20, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 74, 80, 81

Especificidade 15, 23, 32, 33, 36, 37

Extensão 43, 44, 45, 46, 47, 49

F

Furosemida 63, 65, 68, 69, 70

G

Grupo sanguíneo 13, 15, 22

H

Helicobacter pylori 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22

Hipnóticos 1, 3

I

Insuficiência cardíaca congestiva 63, 64, 65, 67, 69

L

Ludicidade 43, 44, 45, 50

M

Meio ambiente 18, 73, 80

MicroRNA-122 51, 62

P

Padrão-ouro 23, 25, 32, 33, 36, 37

Pandemia 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 82

Parasitologia 40, 44, 45, 46, 47, 50

Popular 44, 45, 47, 49, 50

Progressão 51, 52, 53, 66, 71

R

Reciclagem 73, 79, 80, 82

S

Sedativos 1, 2, 3, 5

Sensibilidade 23, 32, 33, 34, 35, 36, 37

Síndrome de Lennox-Gastaut 1, 3, 6, 7, 9

T

Técnicas 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 46, 79

Tolvaptan 63, 64, 65, 66, 67, 68, 71, 72

Tratamento 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 52, 55, 56, 57, 63, 64, 65, 66, 69, 75, 77

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

Atena
Editora

Ano 2020

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

Atena
Editora

Ano 2020