

Abuso e Dependência dos Benzodiazepínicos

Associação Brasileira de Psiquiatria

Elaboração Final: 13 de Fevereiro de 2008

Autoria: Nastasy H, Ribeiro M, Marques ACPR

Grupo Assessor: Laranjeira R.- coordenador. Alves HNP, Araújo MR, Baltieri DA, Bernardo WM, Castro LAGP, Karniol IG, Kerr-Corrêa F, Nicastrí S, Nobre MRC, Oliveira RA, Romano M, Seibel SD, Silva CJ.

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

As condições de abuso e dependência de substâncias químicas mais encontradas na população foram distribuídas entre os especialistas para elaboração do texto inicial. A elaboração destes textos foi fundamentada na experiência pessoal do especialista; nas recomendações de entidades nacionais e internacionais e na literatura científica disponível. Nove textos relacionados à abordagem geral, álcool, nicotina, benzodiazepínico, anfetamina, maconha, cocaína, opiáceo e solventes foram apresentados para avaliação dos elementos do grupo assessor. A diretriz de “Abuso e Dependência dos Benzodiazepínicos” foi finalizada após a discussão no grupo assessor, recebendo acréscimo e subtração de informações e referências bibliográficas.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos ou séries de casos.
- D:** Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas.

OBJETIVO:

Auxiliar o médico que faz atendimento geral, ou primário, a reconhecer, orientar, tratar ou encaminhar ao serviço especializado o usuário com potencial de desenvolver, ou que já apresenta, abuso ou dependência de benzodiazepínico.

PROCEDIMENTOS:

- Reconhecimento das características farmacológicas;
- Cuidados clínicos com o uso do medicamento;
- Diagnóstico da síndrome de abstinência;
- Tratamento da dependência.

INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos foram amplamente prescritos no tratamento dos transtornos ansiosos durante toda a década de 70, como uma opção segura e de baixa toxicidade. A empolgação inicial deu lugar à preocupação com o consumo ao final da mesma década: pesquisadores começavam a detectar potencial de uso nocivo e risco de dependência entre os usuários de tais substâncias¹(D). Atualmente, os BDZs ainda possuem indicações precisas para controle da ansiedade e como tratamento adjuvante dos principais transtornos psiquiátricos, mas continuam sendo prescritos de modo indiscriminado, tanto por psiquiatras quanto por médicos de outras especialidades²(C).

Estima-se que 50 milhões de pessoas façam uso diário de benzodiazepínicos. A maior prevalência encontra-se entre as mulheres acima de 50 anos, com problemas médicos e psiquiátricos crônicos. Os benzodiazepínicos são responsáveis por cerca de 50% de toda a prescrição de psicotrópicos³(B). Atualmente, um em cada 10 adultos recebem prescrições de benzodiazepínicos a cada ano, a maioria desta feita por clínicos gerais⁴(D). Estima-se que cada clínico tenha em sua lista 50 pacientes dependentes de benzodiazepínicos, metade destes gostariam de parar o uso, no entanto 30% pensam que o uso é estimulado pelos médicos⁵(D).

A mortalidade nos dependentes de benzodiazepínicos é três vezes maior que na população geral, porém não se observa aumento significativo da mortalidade em pacientes dependentes de benzodiazepínicos quando comparados com pacientes com similar grau de morbidade⁶(C).

Há algumas características farmacológicas que influenciam a escolha do tipo de benzodiazepínico a ser prescrito pelo médico:

LIPOSSOLUBILIDADE

Os benzodiazepínicos são altamente lipossolúveis, o que lhes permite uma absorção completa e penetração rápida no SNC, após a ingestão oral. A lipossolubilidade é variável entre os

Projeto Diretrizes

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina

benzodiazepínicos; o midazolam e o lorazepam também possuem boa hidrossolubilidade e são agentes seguros para a administração intramuscular. Já o diazepam e o clordiazepóxido são altamente lipossolúveis e, por isso, têm distribuição errática quando administrados por essa via. Desse modo, a utilização da via intramuscular deve ser evitada para esses^{7(D)}.

METABOLIZAÇÃO E MEIA-VIDA

As vias de metabolização e a meia-vida são aspectos importantes, tanto para escolha terapêutica de um benzodiazepínico quanto para o manejo de intercorrências como intoxicações e síndrome de abstinência. Os benzodiazepínicos têm metabolização hepática^{8(D)}. O clordiazepóxido é ostensivamente metabolizado. Já o

lorazepam e o oxazepam são conjugados diretamente, demandando pouco trabalho hepático, portanto estão indicados para os idosos e hepatopatas^{7(D)}.

Os benzodiazepínicos são classificados, de acordo com sua meia-vida plasmática, como sendo de ação muito curta, curta, intermediária e longa. Apesar dessa divisão, sabe-se hoje que o grau de afinidade da substância pelo receptor benzodiazepínico também interfere na duração da ação. A Tabela 1 apresenta a dose-equivalência dos principais benzodiazepínicos, bem como os principais parâmetros terapêuticos dessa classe^{8(D)}.

Os benzodiazepínicos possuem cinco propriedades farmacológicas. São sedativos,

Tabela 1

Parâmetros terapêuticos dos benzodiazepínicos				
BZD (meia-vida)	Meia-vida (h)	ligação proteica (%)	dose terapêutica (mg)	dose equivalência. (diazepam 10mg)
Muito curta				
Midazolam	1,5 - 2,5			15mg
Curta				
Alprazolam	6 - 20		0,75 - 4	1mg
Bromazepam	12	70	1,5 - 18	6mg
Lorazepam	9 - 22	85	2 - 6	2mg
Intermediária				
Clordiazepóxido	10-29	93	15 - 100	25mg
Clonazepam	19-42		1 - 3	2mg
Diazepam	14-61	98	4 - 40	10mg
Nitrazepam	16 - 48		5 - 10	10mg

Fonte: Hollister & Csernansky (1990) ^{8(D)}

hipnóticos, ansiolíticos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes^{8(D)}. Apesar de presentes em qualquer tipo de BDZ, algumas propriedades são mais notórias em um do que em outro. O midazolam é um BDZ com propriedades eminentemente sedativa-hipnóticas. Já o alprazolam é mais ansiolítico e menos sedativo.

EFEITOS COLATERAIS

Apesar de geralmente bem tolerados, os BDZs podem apresentar efeitos colaterais (Quadro 1), principalmente nos primeiros dias^{9(D)}. Desse modo, os pacientes devem ser orientados a não realizarem tarefas capazes de expô-los a acidentes, tais como conduzir automóveis ou operar máquinas.

PRECAUÇÕES, CUSTOS E RISCOS COM O USO DE BENZODIAZEPÍNICOS

Ao escolher um tratamento com benzodiazepínicos, deve-se pensar também nas complicações potenciais, tais como: efeitos

colaterais, risco de dependência e custos sociais^{11(D)} (Quadro 2).

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA DOS BENZODIAZEPÍNICOS (SAB)

Os benzodiazepínicos têm potencial de abuso: 50% dos pacientes que usam benzodiazepínicos por mais de 12 meses evoluem com síndrome de abstinência (provavelmente ainda mais em clínicas especializadas)^{12(D)}. Os sintomas começam progressivamente dentro de 2 a 3 dias após a parada de benzodiazepínicos de meia-vida curta e de 5 a 10 dias após a parada de benzodiazepínicos de meia-vida longa, podendo também ocorrer após a diminuição da dose^{13(D)} (Quadro 3).

Abstinência refere-se à emergência de novos* sintomas seguintes à descontinuação ou redução dos benzodiazepínicos. Ela deve ser diferenciada dos *sintomas de rebote*, que se caracterizam pelo retorno dos sintomas originais para

Quadro 1

Efeitos colaterais dos benzodiazepínicos
• Sonolência excessiva diurna ("ressaca");
• Piora da coordenação motora fina;
• Piora da memória (amnésia anterógrada);
• Tontura, zumbidos;
• Quedas e fraturas;
• Reação paradoxal: Consiste de excitação, agressividade e desinibição, ocorre mais frequentemente em crianças, idosos e em deficientes mentais ^{9(D)} ;
• "Anestesia emocional" – indiferença afetiva a eventos da vida ^{10(D)} ;
• Idosos: maior risco de interação medicamentosa, piora dos desempenhos psicomotor e cognitivo (reversível), quedas e risco de acidentes no trânsito;
• Risco de dependência: 50% dos que usaram por mais de um ano chegaram a usar por 5 a 10 anos ^{10(D)} .

Quadro 2

Custos socioeconômicos do uso prolongado de BDZs (12 meses ou mais)
• Risco aumentado de acidentes: no tráfego, em casa, no trabalho;
• Risco aumentado de overdose em combinação com outras drogas;
• Risco aumentado de tentativas de suicídio, especialmente em depressão;
• Risco de atitudes anti-sociais;
• Contribuição para problemas na interação interpessoal;
• Redução da capacidade de trabalho, desemprego;
• Custo com internações, consultas, exames diagnósticos.

os quais os benzodiazepínicos foram prescritos, numa intensidade significativamente maior. Ocorrem dentro de poucos dias após a retirada dos benzodiazepínicos e permanecem por vários dias¹⁴(D).

Numa pequena minoria pode ocorrer o que se chama de *síndrome de abstinência protraída* ou *pós-abstinência*. Os sintomas são similares aos da retirada dos benzodiazepínicos, porém em menor número e intensi-

dade, podendo durar alguns meses. A retirada gradual e um acompanhamento psicológico mais freqüente e prolongado colaboram no alívio destes sintomas¹⁰(D).

TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DOS BENZODIAZEPÍNICOS

Não se justifica o uso de benzodiazepínicos por longos períodos, exceto em situações especiais¹⁵(D). Apesar do desconforto

Quadro 3

Sinais e sintomas da síndrome de abstinência por BDZ ¹¹ (D)		
Sinais menores		Sinais maiores
Físicos <ul style="list-style-type: none">• Tremores• Sudorese• Palpitações• Letargia• Náuseas• Vômitos• Anorexia• Sintomas gripais• Cefaléia• Dores musculares	Psíquicos <ul style="list-style-type: none">• Insônia• Irritabilidade• Dificuldade de concentração• Inquietação• Agitação• Pesadelos• Disforia• Prejuízo da memória• Despersonalização/ desrealização	<ul style="list-style-type: none">• Convulsões• Alucinações• Delirium

inicial, devido à presença da síndrome de abstinência, pacientes que conseguem ficar livres de benzodiazepínicos por pelo menos cinco semanas apresentam redução nas medidas de ansiedade e melhora na qualidade de vida¹⁶(B).

Não se deve esperar que o paciente preencha todos os critérios da síndrome de dependência para começar a retirada, uma vez que o quadro típico de dependência química – com marcada tolerância, escalonamento de doses e comportamento de busca pronunciado – não ocorre na maioria dos usuários de benzodiazepínicos, a não ser naqueles que usam altas dosagens. É importante salientar que mesmo doses terapêuticas podem levar à dependência¹⁷(D).

A RETIRADA DOS BENZODIAZEPÍNICOS

A melhor técnica e a mais amplamente reconhecida como a mais efetiva é a retirada gradual da medicação¹⁸(D), sendo recomendada mesmo para pacientes que usam doses terapêuticas. Além das vantagens relacionadas ao menor índice de sintomas e maior possibilidade de sucesso, essa técnica é facilmente exequível e de baixo custo.

Alguns médicos preferem reduzir um quarto da dose por semana. Já outros negociam com o paciente um prazo. Este gira em torno de 6 a 8 semanas¹⁹(D). Os 50% iniciais da retirada são mais fáceis e plausíveis de serem concluídos nas primeiras duas semanas, ao passo que o restante da medicação pode requerer um tempo maior para a retirada satisfatória. É de grande valia oferecer esquemas de redução das doses por

escrito, com desenhos dos comprimidos e datas subsequentes de redução.

SUBSTITUIÇÃO POR BENZODIAZEPÍNICOS DE MEIA-VIDA LONGA

Pacientes que não conseguem concluir o plano de redução gradual podem se beneficiar da troca para um agente de meia-vida mais longa, como o diazepam ou clonazepam¹⁹(D). Comparado a outros benzodiazepínicos e barbituratos, o diazepam mostrou ser a droga de escolha para tratar pacientes com dependência, por ser rapidamente absorvido e por ter um metabólito de longa duração – o desmetildiazepam – o que o torna a droga ideal para o esquema de redução gradual, pois apresenta uma redução mais suave nos níveis sanguíneos²⁰(D).

MEDIDAS NÃO-FARMACOLÓGICAS

O tratamento da dependência dos benzodiazepínicos envolve uma série de medidas não-farmacológicas e de princípios de atendimento que podem aumentar a capacidade de lidar com a SAB e manter-se sem os benzodiazepínicos.

O melhor local para tratamento é o ambulatorial, pois leva o maior engajamento do paciente e possibilita que, tanto mudanças farmacológicas quanto psicológicas, possam ocorrer ao mesmo tempo.

Suporte psicológico deve ser oferecido e mantido tanto durante quanto após a redução da dose, incluindo informações sobre os benzodiazepínicos, reassuramento, promoção de medidas não-farmacológicas para lidar com a ansiedade.

Projeto Diretrizes

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina

MANUTENÇÃO SEM BENZODIAZEPÍNICOS

Nesta fase, o paciente deve receber reassuramento da capacidade de lidar com estresse sem os benzodiazepínicos, bem como ênfase na melhora da qualidade de vida. Deve-

se oferecer apoio psicossocial, treinamento de habilidades para sobrepujar a ansiedade, psicoterapia formal e psicofarmacoterapia de estados depressivos subjacentes. Ajudá-lo a distinguir entre os sintomas de ansiedade e abstinência e oferecer suporte por longo prazo²¹(D).

REFERÊNCIAS

1. Griffiths RR, Ator NA. Benzodiazepine self-administration in animals and humans: a comprehensive literature review. *NIDA Res Monogr* 1980; (33): 22-36.
2. Holden JD, Hughes IM, Tree A. Benzodiazepine prescribing and withdrawal for 3234 patients in 15 general practices. *Fam Pract* 1994; 11:358-62.
3. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1993; 83:1300-4.
4. Hirschfeld R. M. A. General Introduction. In *Benzodiazepines – Report of the W. P. A. Presidential Educational Task Force*; Edited by Y. Pelicier –1993.
5. Mental Health Foundation (MHF). *Guidelines for the prevention and treatment of benzodiazepine dependence*. Washington: MHF; 1992.
6. Piesiur-Strehlow B, Strhlow U, Poser W. Mortality of patients dependent on benzodiazepines. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73:330-5.
7. Gorenstein C, Pompéia S. Farmacocinética e Farmacodinâmica dos benzodiazepínicos. In: Bernik MA, editor. *Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência*. São Paulo: Edusp; 1999.
8. Hollister LE, Csernansky. Benzodiazepines. In: Hollister LE, Csernansky, editors. *Clinical Pharmacology of Psychoterapeutic Drugs*. New York, Churchill Livingstone, 1990.
9. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines – side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 2000; 61:2121-8.
10. Podhorna J. The experimental pharmacotherapy of benzodiazepine withdrawal. *Curr Pharm Des* 2002; 8:23-43.
11. Juergens SM, Cowley D. The Pharmacology of Sedatives-Hypnotics in In: Graham AW, Schultz TK. *Principles of addiction medicine*. Chevy Chase: ASAM 1998; 2:117-130.
12. Bateson AN. Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Curr Pharm Des* 2002; 8:5-21.
13. Miller NS. Liability and efficacy from long-term use of benzodiazepines: documentation and interpretation. *Psychiatric Ann* 1995; 3:166-73.
14. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998; 393:95-101.
15. Westra HA, Stewart, SH, As-need use of benzodiazepine in managing clinical anxiety: incidence and implications. *Curr Pharm Des* 2002; 8:59-74.

16. Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutics use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:899-907.
17. Tyrer P. Dependence as a limiting factor in the clinical use of minor tranquillizers. *Pharmac Ther* 1988; 36:173-88.
18. Rickels K, DeMartinis N, Rynn M, Mandos L. Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 12S-6S.
19. DuPont RL. A physician's guide to discontinuing benzodiazepine therapy. *West J Med* 1990; 152:600-3.
20. Perry PJ, Alexander B. Sedative/hypnotic dependence: patient stabilization, tolerance testing and withdrawal. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20:532-7.
21. Ashton H. The treatment of benzodiazepine dependence. *Addiction* 1994; 89:1535-41.