

Abuso e Dependência dos Benzodiazepínicos

Associação Brasileira de Psiquiatria

Elaboração final: 21 de agosto de 2002

Autoria: Nastasy H, Ribeiro M e Marques ACPR

Grupo Assessor: **Alves HNP** (UNIAD & UDED – UNIFESP), **Araújo MR** (UNIAD – UNIFESP, HIA Einstein), **Baltieri DA** (GREa – USP, Faculdade de Medicina do ABC), **Bernardo WM** (Projeto Diretrizes – AMB), **Castro LAGP** (UNIAD – UNIFESP), **Karniol IG** (UNICAMP, UNISA), **Kerr-Corrêa F** (Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP), **Marques ACPR** (UNIFESP), **Nicastri S** (GREa – USP, HIA Einstein, Faculdade de Medicina do ABC), **Nobre MRC** (Projeto Diretrizes – AMB), **Oliveira RA** (CREMESP), **Romano M** (UNIAD – UNIFESP, PUCAMP), **Seibel SD** (APM, LIM1 – FMUSP), **Silva CJ** (UNIAD – UNIFESP).
Coordenador: **Laranjeira R** (UNIFESP, ABEAD),

Método de Elaboração da Diretriz:

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.

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 benzodiazepínicos.

INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos foram amplamente prescritos no tratamento dos transtornos ansiosos durante toda a década de setenta, como uma opção segura e de baixa toxicidade. A empolgação inicial deu lugar a 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 substâncias ¹(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 especialidades ²(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 psicotrópica ³(B). Atualmente um em cada 10 adultos recebem prescrições de benzodiazepínicos a cada ano, a maioria desta feita por clínicos gerais ⁴(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 médicos ⁵(D).

A mortalidade nos dependentes de benzodiazepínicos é 3 maior que na população geral, no entanto, não se observa aumento significativo da mortalidade em pacientes dependentes de benzodiazepínicos quando comparados com pacientes com similar grau de morbidade ⁶(C).

FARMACOLOGIA

Há algumas características farmacológicas que influenciam a escolha do tipo de BDZ 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 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, e portanto, estão indicados para os idosos e hepatopatas ⁷(D).

Os BDZ 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).

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)

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Os BDZs possuem cinco propriedades farmacológicas. São sedativos, 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-hipnótica. 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.

Quadro 1: Efeitos colaterais dos BDZs.
* 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 freqüentemente em crianças, idosos e em deficientes mentais⁹(D);
- * “Anestesia emocional” – indiferença afetiva a eventos da vida¹⁰(D)
- * Idosos: maior risco de interação medicamentosa, piora dos desempenho 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 anos¹⁰(D)

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 sociais¹¹(D) (quadro 2).

Quadro 2: Custos sócio-econômicos 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

SINDROME DE ABSTINÊNCIA DOS BENZODIAZEPÍNICOS (SAB)

Os BDZs 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 dose¹³(D) (quadro 3).

Quadro 3 : Sinais e sintomas da síndrome de abstinência por BDZ¹¹(D)

sinais menores		sinais maiores
Físicos	Psíquicos	
<ul style="list-style-type: none"> • Tremores • Sudorese • Palpitações • Letargia • Náuseas • Vômitos • Anorexia • Sintomas gripais • Cefaléia • Dores musculares 	<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

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 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 intensidade, 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 inicial, devido à presença da síndrome de abstinência, pacientes que conseguem ficar livres de benzodiazepínicos por pelo menos 5 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 semanas ¹⁹(D). Os 50% iniciais da retirada são mais fáceis e plausíveis de serem concluídos nas primeiras 2 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 subseqüentes 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 Clonazepam ¹⁹(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 sanguíneos ²⁰(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 a 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, reassseguramento, promoção de medidas não farmacológicas para lidar com a ansiedade.

Manutenção sem benzodiazepínicos

Nesta fase o paciente deve receber reassseguramento 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 prazo ²¹(D).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Griffiths RR. 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 Dec;11(4):358-62.
3. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1993; 83(9): 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: 330-335.
7. Gorenstein C, Pompéia S. Farmacocinética e Farmacodinâmica dos benzodiazepínicos. In: Bernik M. A. *Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência*. São Paulo: Edusp; 1999.
8. Hollister LE, Csernansky. Benzodiazepines. In: Hollister LE, Csernansky. *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(7): 2121-8.
10. Podhorna, J. The Experimental Pharmacotherapy of Benzodiazepine Withdrawal. *Curr Pharm Des* 2002; 8(1) 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(3): 117-130.
12. Bateson A N. Basic Pharmacologic Mechanisms involved in Benzodiazepine Tolerance and Withdrawal. *Curr Pharm Des* 2002; 8(1): 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 Psychiatric Scand* 1998; (98 - Suppl.393): 95-101.
15. Westra HÁ, Stewart, SH, As-need use of benzodiazepine in managing clinical anxiety: incidence and implications. *Curr Pharm Des* 2002; 8(1):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(10): 899-907.
17. Tyrer P. Dependence as a limiting factor in the clinical use of minor tranquilizers. *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(6 - Suppl2): 12S-6S.

19. DuPont RL. A physician's guide to discontinuing benzodiazepine therapy - addiction medicine and the primary care physician; 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 (7-8): 532-7.
21. Ashton H. The treatment of benzodiazepine dependence. Addiction 1994 (89): 1535-1541.