Projeto Diretrizes
Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina

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, Nicastri 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 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 de psicotrópicos[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 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 morbidade[6](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

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 colateriais

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 freqüentemente 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 dias[14](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 sintomas[10](D).

Tratamento da dependência dos benzodiazepínicos

Não se justifica o uso de benzodiazepínicos por longos períodos, exceto em situações especiais[15](D). Apesar do desconforto

Quadro 3

Sinais e sintomas da síndrome de abstinência por BDZ [11](D)		
Sinais menores		**Sinais maiores**
Físicos	**Psíquicos**	
• Tremores	• Insônia	• Convulsões
• Sudorese	• Irritabilidade	• Alucinações
• Palpitações	• Dificuldade de concentração	• Delirium
• Letargia	• Inquietação	
• Náuseas	• Agitação	
• Vômitos	• Pesadelos	
• Anorexia	• Disforia	
• Sintomas gripais	• Prejuízo da memória	
• Cefaléia	• Despersonalização/ desrealização	
• Dores musculares		

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 vida[16](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 dependência[17](D).

A retirada dos benzodiazepínicos

A melhor técnica e a mais amplamente reconhecida como a mais efetiva é a retirada gradual da medicação[18](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 exeqüível 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 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 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 sangüíneos[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 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, reasseguramento, promoção de medidas não-farmacológicas para lidar com a ansiedade.

Manutenção sem benzodiazepínicos

Nesta fase, o paciente deve receber reasseguramento 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

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 potencial 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 Livinstone, 1990.

9. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodizepines – side effects, abuse risck and alternatives. Am Fam Physician 2000; 61:2121-8.

10. Podhorna J. The experimental pharmacotherapy of benzodiapine withdrawal. Curr Pham 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.