

## 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 substâncias<sup>1</sup>(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<sup>2</sup>(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<sup>3</sup>(B). Atualmente, um em cada 10 adultos recebem prescrições de benzodiazepínicos a cada ano, a maioria desta feita por clínicos gerais<sup>4</sup>(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<sup>5</sup>(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<sup>6</sup>(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<sup>7(D)</sup>.

## 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<sup>8(D)</sup>. 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<sup>7(D)</sup>.

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<sup>8(D)</sup>.

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)
<b>Muito curta</b>				
Midazolam	1,5 - 2,5			15mg
<b>Curta</b>				
Alprazolam	6 - 20		0,75 - 4	1mg
Bromazepam	12	70	1,5 - 18	6mg
Lorazepam	9 - 22	85	2 - 6	2mg
<b>Intermediária</b>				
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) <sup>8(D)</sup>

hipnóticos, ansiolíticos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes<sup>8(D)</sup>. 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<sup>9(D)</sup>. 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<sup>11(D)</sup> (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)<sup>12(D)</sup>. 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<sup>13(D)</sup> (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 <sup>9(D)</sup> ;
• "Anestesia emocional" – indiferença afetiva a eventos da vida <sup>10(D)</sup> ;
• 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 <sup>10(D)</sup> .

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<sup>14</sup>(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 sintomas<sup>10</sup>(D).

#### TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DOS BENZODIAZEPÍNICOS

Não se justifica o uso de benzodiazepínicos por longos períodos, exceto em situações especiais<sup>15</sup>(D). Apesar do desconforto

Quadro 3

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

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<sup>16</sup>(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<sup>17</sup>(D).

## A RETIRADA DOS BENZODIAZEPÍNICOS

A melhor técnica e a mais amplamente reconhecida como a mais efetiva é a retirada gradual da medicação<sup>18</sup>(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<sup>19</sup>(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 clonazepam<sup>19</sup>(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<sup>20</sup>(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, reassseguramento, 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. Ajuda-lo a distinguir entre os sintomas de ansiedade e abstinência e oferecer suporte por longo prazo<sup>21</sup>(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.