



Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (COMHUPES)

Benzodiazepínicos: Características, Indicações, Vantagens e Desvantagens

COORDENAÇÃO DAS DIRETRIZES DO HUPES

Núcleo de Epidemiologia Clínica e Medicina Baseada em Evidências (NEC)

Chefia do NEC: Dr. Antonio Alberto Lopes

DIRETORIA DO HUPES

Diretoria Geral: Dr. Hugo Ribeiro Junior

EQUIPE ELABORADORA DO DOCUMENTO:

COORDENAÇÃO: Dra. Adriana Latado

REVISÃO DA LITERATURA E DEFINIÇÃO DE GRAUS DE RECOMENDAÇÃO: Livia Castelo Branco (Médica residente de Psiquiatria do COM-HUPES); Lucas Freitas (Médico residente de Psiquiatria do COM-HUPES); Lauro Reis Santana (Médico Psiquiatra, Colaborador do Centro de Estudos de Transtornos de Humor e Ansiedade-CETHA-UFBA); Ângela Miranda-Scippa (Médica Psiquiatra, Professora Associada do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia-FMB; Chefe do Serviço de Psiquiatria/COM-HUPES/UFBA)

ELEBORAÇÃO FINAL: Abril/2013

O projeto "Diretrizes Clínicas do COMHUPES" é uma ideia antiga do Núcleo de Epidemiologia Clínica e Medicina Baseada em Evidências (NEC). **O ponto básico que diferencia as Diretrizes do COM-HUPES de outras desenvolvidas no Brasil é a participação dos profissionais da instituição na elaboração das recomendações e a possibilidade de revisão sempre que necessário.** As condutas definidas como mais adequadas devem servir como guia na tomada de decisão frente a um problema específico do paciente. A escolha de qual conduta clínica é a mais adequada para uma determinada situação deverá levar em consideração não apenas a qualidade científica da evidência, mas também as características peculiares do paciente, os recursos disponíveis e os valores expressos pelo paciente quanto ao que se quer prevenir, tratar ou diagnosticar em relação aos riscos das intervenções propostas.

METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DA DIRETRIZ

Esta diretriz foi elaborada obedecendo às etapas seguintes:

1. Revisão sistemática da literatura científica
2. Avaliação crítica do material selecionado, considerando a sua aplicabilidade na solução de problemas utilizando recursos disponíveis na instituição.
3. Definição do grau de recomendação para adotar ou evitar determinadas condutas e a qualidade da evidência, tomando por base aspectos metodológicos dos trabalhos e consistência da literatura quanto à aplicação dos resultados em humanos.

Conforme definido no Projeto de Diretrizes Clínicas do COMHUPES, as recomendações descritas neste documento serão submetidas a um processo de revisão continuada e atualizadas sempre que necessário.

A definição do grau de recomendação de uma conduta segue o que é proposto no Sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [1]. O grau de recomendação no GRADE leva em consideração a força da recomendação e a qualidade da evidência (QE) em

apoio da recomendação. A força da recomendação considera objetivamente a relação entre benefício e malefício de determinada conduta, conforme mostrado no Quadro abaixo.

Força da Recomendação	Critério
1 – Forte	As vantagens de uma determinada conduta suplantam claramente as desvantagens; ou então, as desvantagens suplantam claramente as vantagens.
2 – Fraca	Existe incerteza sobre a relação entre vantagens e desvantagens de uma dada conduta.

Retirado do artigo “O Sistema GRADE”, de autoria do Professor Antonio Alberto Lopes, NEC/COMHUPES/UFBA

A qualidade da evidência (QE) em que se baseia uma recomendação é avaliada considerando a ampla diversidade de fontes de informação disponíveis, bem como a questão clínica para a qual a recomendação foi feita. A qualidade da evidência é classificada conforme abaixo, ressaltando que as categorias ‘C’ e ‘D’ anteriormente adotadas foram unificadas no atual nível ‘C’:

A (Alta)= Ensaios clínicos e estudos observacionais* de elevada qualidade científica.

Quando a qualidade da evidência é considerada alta (QE-A) é muito improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.

B (Moderada) = Ensaios clínicos e estudos observacionais de menor qualidade científica.

Quando a qualidade da evidência é moderada (QE-B), trabalhos não publicados poderão modificar a nossa confiança na estimativa de efeito podendo, inclusive, modificar a estimativa.

C (Baixa) = Estudos clínicos sem grupos de comparação (séries de casos); observações clínicas não sistemáticas ou baseadas em estudos cujos resultados não se aplicam diretamente em seres humanos (experimentos laboratoriais em animais).

Quando a qualidade da evidência é considerada baixa (QE-C), outros trabalhos ainda não publicados (particularmente ensaios clínicos com melhor qualidade metodológica) muito provavelmente terão um importante impacto na nossa confiança na estimativa de efeito.

** Estudos observacionais podem ser considerados como de elevada evidência científica para recomendações quando faltam ensaios clínicos, quando a magnitude da associação é muito grande (ex., risco relativo superior a 5 ou menor do que 0,2) e os limites do intervalo de confiança de 95% estão muito distantes da hipótese nula. É importante também observar as possíveis fontes de vieses que, se presentes, poderiam desviar os resultados de um estudo observacional na direção contrária a observada.*

Recomendações ou condutas são classificadas conforme a força da recomendação e a qualidade da evidência (GRADE 1A, GRADE 1B, GRADE 2C, etc.). Informações que não tratam de recomendação são classificadas pela qualidade da evidência (QE) que lhe deu origem (QE-A, QE-B, QE-C). Condutas alternativas foram sugeridas na impossibilidade de se adotar uma diretriz que fosse pautada em tecnologia ainda não disponível localmente.

Tópicos da diretriz:

- 1) Introdução
- 2) Principais indicações
 - a) Ansiolíticos (ex. bromazepam)
 - b) Hipnóticos (ex. midazolam e estazolam)
 - c) Anticonvulsivantes (ex. clonazepam e diazepam)
- 3) Farmacocinética
- 4) Farmacodinâmica
- 5) Efeitos adversos
 - a. Sedação
 - b. Depressão respiratória
 - c. Disfunção cognitiva
 - i. Amnésia retrógrada
 - ii. Demência
- 6) Acidentes
- 7) Abuso e dependência
 - a. Descrição
 - b. Prevenção
- 8) Conclusões

1) Introdução

A era dos benzodiazepínicos (BZD) foi instaurada após o lançamento comercial do primeiro elemento da série, o clordiazepóxido, em 1960 (sintetizado em 1955). [1] (QE-C) Outro protótipo dessa classe, de 3 a 10 vezes mais potente que o primeiro, foi o diazepam, lançado em 1963. Desde então, foram sintetizados mais de 3000 compostos BZD, sendo 35 disponíveis para uso médico. Estudos clínicos iniciais comprovaram sua eficácia nos transtornos ansiosos, além de ação hipnótica, amnésica, anticonvulsivante e relaxante muscular. Contudo, ao menos parte de sua popularidade no meio médico se deveu à margem de segurança oferecida por essa classe de fármacos, substituindo, assim, os barbitúricos como tranquilizantes e hipnóticos. Assim, os BZD logo se tornaram os fármacos mais prescritos no mundo nas décadas de 60 e 70, tendo alcançado uma estabilidade e até redução no número de

novas prescrições após medidas de controle adotadas em vários países, a partir da metade da década de 70. [2] (QE-C)

Todavia, a partir dos anos 90 houve novo aumento na prescrição de BZD, marcadamente do alprazolam e do clonazepam. No Brasil, dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) revelam que o clonazepam foi a substância de uso controlado mais consumida pelos brasileiros entre os anos de 2007 a 2010, com 10 milhões de caixas vendidas em 2010. [3] (QE-C) Estima-se que 2% da população adulta dos Estados Unidos e um milhão de pessoas no Reino Unido recebam prescrição de pelo menos um ano de algum BZD e que 50% destes indivíduos utilizam a medicação por mais de cinco anos. [4] (QE-C)

A boa escolha do BZD deve levar em conta qual a principal indicação de cada um deles: ansiolítico, hipnótico ou anticonvulsivante; as peculiaridades da farmacocinética e farmacodinâmica deles; além de potenciais efeitos colaterais e dependência associados ao seu uso.

2) Principais Indicações

Os principais efeitos benéficos dos BZD são: ansiolítico, sedativo/hipnótico e anticonvulsivante, portanto são utilizados para transtornos ansiosos ou outros transtornos que apresentem sintomas de ansiedade (ex: depressão maior com sintomas de ansiedade). No tratamento da epilepsia, são indicados nas crises agudas (diazepam) ou no tratamento profilático (clobazam). Também são usados na: abstinência alcoólica, agitação psicomotora, tensão muscular (também agem como relaxante de músculo esquelético) e para provocar amnésia anterógrada em procedimentos invasivos. [2,5-8] (QE-C)

Alguns cuidados são necessários quando se decide iniciar o uso do BZD, como: [5-10] (QE-C)

- Estabelecer por quanto tempo o medicamento será utilizado. Em geral, limita-se o emprego de BZD a 4-6 semanas, pois, quando o tratamento é mais prolongado, o risco de tolerância e dependência à droga aumenta;
- Evitar a utilização de BZD em indivíduos com mais de 65 anos,

devido ao risco maior de queda, tontura, disfunção cognitiva e efeito paradoxal. Caso seja necessário o uso, iniciar com metade da dose prescrita para adultos jovens;

- Evitar a utilização de BZD em indivíduos com história de abuso a outras substâncias psicotrópicas;
- Evitar ao máximo o emprego de BZD em gestantes e lactantes, uma vez que esses fármacos atravessam a placenta e são expelidos com o leite materno.

Em poucos casos, os BZD deverão ser prescritos cronicamente: transtornos de ansiedade graves não responsivos a outros medicamentos; epilepsia refratária a outras drogas antiepilépticas (DAE). Esses são casos, nos quais os benefícios superam claramente os riscos. [9] (QE-C)

2.1) BZD como Ansiolíticos [2, 5, 9,10] (QE-C)

Alguns BZD são mais ansiolíticos, enquanto outros são mais sedativos/hipnóticos ou antiepilépticos. Medicamentos, doses usuais diárias e indicações para transtornos ansiosos estão descritos no quadro a seguir:

BZD	Doses diárias/mg	Indicações
Diazepam	2,5 a 30	TAG, TP e agorafobia
Clonazepam Clonazepam SL	0,5 a 8 0.25	TAG, TP e agorafobia, fobia social No ataque agudo de pânico
Lorazepam	0,5 a 6	TP e agorafobia, TAG
Alprazolam	0,25 a 3	TAG, TP e agorafobia, depressão com sintomas ansiosos
Bromazepam	1,5 a 18	TAG, sintomas agudos de ansiedade
Cloxazolam	1 a 12	TP e agorafobia, fobia social
***Oxazolam	30 a 120	TP e agorafobia, fobia social

TAG: Transtorno de Ansiedade Generalizada

TG: Transtorno de Pânico

SL: sublingual

***inexistente no mercado brasileiro

2.2) BZD como Sedativos / Hipnóticos

Alguns BZD possuem a capacidade sedativa maior do que outros e,

portanto, são utilizados para insônia, procedimentos médicos que necessitam sedação (e.g. cirurgias, endoscopia digestiva alta, colonoscopia) e para agitação psicomotora (APM). Os BZD nem sempre são os medicamentos de primeira escolha, mas devem ser indicados quando houver falha terapêutica de outro hipnótico, contra indicação ou mesmo indisponibilidade de uso de outras substâncias. [2,6] (QE-C)

Os BZD não são medicamentos de primeira linha para distúrbios do sono, pois, além de gerarem dependência e tolerância quando do uso prolongado, têm meia vida inadequada para o tratamento de insônia primária e diminuem o tempo de sono de movimento rápido dos olhos (sono REM) e as ondas lentas em visualização no eletroencefalograma (EEG). Ou seja, apesar do indivíduo dormir por tempo adequado, pode acordar cansado, pois o sono pode não ter sido restaurador. [6] (QE-C) O *Food and Drugs Administration* (FDA) recomenda como segunda linha: estazolam, triazolam, flurazepam **temazepam, ou **quazepam (estes não disponíveis no Brasil).

Alguns BZD hipnóticos disponíveis no Brasil, com suas doses usuais diárias, estão listados no quadro a seguir. [2,6,9,10] (QE-C)

BZD	Doses diárias/mg
Estazolam	0,5 a 2
Flurazepam	15 a 30
Nitrazepam	5 a 10
Flunitrazepam	0,5 a 2
Midazolam	7,5 a 30 (via oral)

2.3) BZD como Antiepilépticos

Todo BZD tem ação antiepiléptica, porém alguns deles têm maior potência do que outros e podem ser utilizados cronicamente em epilepsia. Os BZD também são indicados para tratamento das crises agudas (convulsões), quando utilizamos aqueles que podem ser administrados por via parenteral: diazepam intravenoso (IV), lorazepam (IV) e intramuscular (IM) e o midazolam IM. Ressaltamos que, o diazepam tem absorção errática quando usado via IM,

por isso essa via não é recomendada. [11] (QE-C)

O clobazam é o BZD mais indicado para tratar epilepsia cronicamente, pois, além do alto poder antiepiléptico, tem pequena ação ansiolítica e sedativa, causando menos dependência e tolerância. [12,13] (QE-C) Sua dose usual varia de 10 a 40 mg/dia (ou mais, a critério médico) e também pode ser utilizado na crise aguda, principalmente em indivíduos que apresentam epilepsia com crises reentrantes. [12,13] (QE-C). Outro BZD que pode ser utilizado cronicamente com maior restrição como antiepiléptico é o clonazepam, mais indicado em situações nas quais outras DAE não foram eficazes e/ou que obteve boa resposta com esta substância. [12,13] (QE-C)

3) Farmacocinética

Os BZD são bem absorvidos pela via oral (VO) e têm biodisponibilidade de 80-100% [2,5,8] (QE-C), exceto o midazolam que apresenta biodisponibilidade inferior (50%), quando usado por VO, devido à presença da enzima 3A5 do citocromo P450 no intestino. São drogas que apresentam nível sérico máximo de 30 minutos a 8 horas, dependendo do fármaco, porém nem sempre o pico plasmático representa o tempo de efeito clínico. [2] (QE-C) Apenas o lorazepam e o midazolam podem ser administrados pela via intramuscular (IM); para os demais, incluindo o diazepam, a via IM exhibe absorção errática, como já referido. Por terem alta lipossolubilidade, os BZD atravessam a barreira hematoencefálica com facilidade e chegam ao cérebro facilmente. [2,6] (QE-C)

Os BZD têm, em geral, metabolismo hepático preferencial, através de oxidação pelas enzimas do citocromo P450 3A4, 3A5, 2B6, 2C9, 2C19 e 1A2. Apenas o lorazepam e o oxazolam sofrem metabolismo extra-hepático por se conjugarem a glicuronídeos, sendo, por isso, preferidos em pacientes com diminuição da função hepática. Diazepam, clordiazepóxido e flurazepam são metabolizados nos dois mecanismos descritos acima, hepático e extra-hepático. A meia vida dos BZD varia de ultracurta a longa, em função da substância em si e da ação de seus metabólitos ativos (Tabela 1). [2] (QE-C)

Tabela 1- Farmacocinética dos benzodiazepínicos

Substância	T ½ (h)	MA	T ½ MA (h)	Duração de ação total
Bromazepam	8 a 19	3-Hidroxibromazepam	12	Média
Clordiazepóxido	20 a 40	Nordiazepam	60	Longa
Diazepam	20 a 40	Nordiazepam	60	Longa
Clonazepam	30 a 40	7-Amino-clonazepam	>20	Longa
Flurazepam	40 a 120	Desmetil-flurazepam	60	Longa
Alprazolam	6 a 12	Metabólito hidroxilado	6	Média
Estazolam	10 a 24	-	-	Média
Triazolam	2 a 4	Metabólito hidroxilado	2	Ultracurta
Midazolam	2 a 4	Metabólito hidroxilado	2	Ultracurta
Flunitrazepam	10 a 25	N-dimetil-flunitrazepam	23 a 33	Média
Nitrazepam	16 a 40	-	-	Média
Lorazepam	6 a 12	-	-	Curta

T ½ (h): Meia vida de eliminação (em horas), MA: metabólito ativo

Adaptada de Acioly et al. Psicofarmacologia clínica; 3ed. Rio de Janeiro, Medbook, 2011, p. 263 [2] (QE-C)

4) Farmacodinâmica

Os BZD agem principalmente no sistema nervoso central (SNC) aumentando as ações do ácido γ -aminobutírico (GABA), principal inibidor do SNC. [2,6-8] (QE-C) Receptores para o GABA estão presentes em 30% dos neurônios corticais e do tálamo, e os principais são GABA_A, GABA_B e GABA_C. Os BZD atuam no GABA_A.

O GABA_A tem uma estrutura pentamérica composta por cinco subunidades e um canal por onde há o influxo de íons Cl⁻. [2,6-8] (QE-C) São 19 subunidades possíveis presentes nos receptores GABA_A e estão elucidadas: α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , π , θ , σ , ρ . A combinação mais comum de subunidades do GABA_A é 2 α , 2 β e 1 γ , e 40 a 50% desses receptores terão, em geral, α 1 + β 2 + γ 2 (este é a subunidade mais comum dos receptores GABA_A). [6,7] (QE-C) Para o BZD se ligar ao receptor, é necessária a presença de 2 α ,

2β e 1γ . [2,6-8] (QE-C) Estes receptores estão localizados nos neurônios pós-sinápticos e, quando o GABA está ligado (entre uma unidade α e β), o influxo de Cl^- é aumentado e, portanto, há uma diminuição da excitação neuronal. O BZD se liga a um receptor alostérico entre as subunidades α e γ e aumenta a frequência da abertura dos canais de Cl^- , porém sem aumentar a intensidade do influxo ou duração da abertura. [7] (QE-C) Como se liga alostericamente, o BZD só tem função se o GABA também estiver ligado. [6] (QE-C)

Dependendo das subunidades presentes em $GABA_A$, a função do receptor varia. A subunidade $\alpha 1$ está mais relacionada com o sono e a sedação, a $\alpha 2$ tem função ansiolítica e tanto $\alpha 2$ quanto $\alpha 3$, tem ação relaxante muscular [6-8] (QE-C) É possível que na epilepsia haja uma expressão anormal das subunidades $\gamma 2$, $\alpha 2$ e δ . [6] (QE-C) Outras subunidades têm funções diversas, algumas possíveis e outras já conhecidas, porém as subunidades supra citadas são os principais sítios, nos quais os BZD exercem sua ação.

5) Efeitos adversos

Os BZD são drogas que agem em curto prazo e, em geral, têm boa tolerabilidade, mas podem causar problemas como sedação, disfunção cognitiva, depressão respiratória, alterações psicomotoras (fala disártrica, marcha atáxica), depressão e dependência química. [14] (QE-C) Vale ressaltar também que, indivíduos que usam de maneira abusiva podem ter prejuízos sociais com altos custos financeiros de acordo com seu poder aquisitivo. [15] (QE-C) O tempo para o surgimento destes efeitos adversos e a sua gravidade variam de acordo com o pico plasmático da droga e a duração de ação de cada medicamento. [16] (QE-C)

O consumo de BZD frequentemente é crônico, apesar de existirem protocolos, sugerindo limitar o uso a poucas semanas. [17] (QE-B) O número médio de efeitos adversos nos usuários de BZD é de 4,8/paciente, e muitos continuam a usar o medicamento apesar do desconforto. [18] (QE-C) O conhecimento destes efeitos é importante para o seu uso racional, com objetivo de evitar possíveis iatrogenias.

5.1) Sedação

É o efeito subjetivo mais comum dos BZD, caracterizado pela sensação de peso no corpo, sonolência, relaxamento e alentecimento psíquico. [14,16,19] (QE-C) É uma consequência desagradável no tratamento diurno dos pacientes com transtornos de ansiedade, mas a tolerância a este efeito surge após algumas semanas de uso. [19] (QE-C) Os BZD usados isoladamente não costumam causar rebaixamento de consciência, estado em que há redução da percepção dos estímulos ambientais, o que pode acontecer quando em associação com outros sedativos como o álcool, os barbitúricos e os opioides. [7,20] (QE-C)

5.2) Depressão respiratória

Doses hipnóticas de BZD orais não apresentam efeitos na ventilação pulmonar de indivíduos saudáveis. Entretanto, em doses maiores, ocorre redução do tônus muscular nas vias aéreas superiores, o que pode resultar em obstrução de via aérea. [7] (QE-C)

Os BDZ não são indicados para pacientes com apneia obstrutiva do sono. Além disso, reduzem a curva de resposta ventilatória ao dióxido de carbono. Podem causar também uma modesta redução na pressão arterial e aumento na frequência cardíaca secundários à queda da resistência vascular periférica. [7] (QE-C)

5.3) Disfunção cognitiva

O efeito de medicamentos de uso frequente na cognição parece ser pouco valorizado, mas tem sido objeto de interesse por parte de pacientes e profissionais de saúde. [21] (QE-A) A interferência farmacológica altera a neurotransmissão em áreas responsáveis pela função cognitiva relacionada a memória, atenção, processamento de informações, velocidade psicomotora, linguagem e funcionamento executivo. [21] (QE-A)

i. Déficit de memória

A memória não é uma função única, e vários processos são afetados em graus diferentes pelos BZD. [22] (QE-B) Quanto mais complexa uma atividade

de memória, maior é o prejuízo secundário com o uso desses medicamentos. [14] (QE-C)

Pacientes avaliados após 24-48h da admissão hospitalar por *overdose* de drogas depressoras do SNC, apesar de aptos clinicamente para a alta, mostraram alterações de memória executiva que podem interferir no funcionamento diário. [23] (QE-B)

Em uma revisão sistemática, Tannebaum et al. mostraram que os BZD de ação curta causavam redução nos testes de função cognitiva nos aspectos amnésico e não amnésico, com evidência de gradiente dose-resposta. Houve resultados semelhantes para aqueles de ação intermediária. Já para os BZD de longa duração, os resultados dos estudos revisados foram inconsistentes. [21] (QE-A)

A amnésia anterógrada é definida como a perda da informação adquirida após administração de um medicamento. [16] (QE-C) É utilizada em anestesiologia para evitar lembranças desagradáveis durante procedimentos cirúrgicos e para reduzir a ansiedade dos pacientes antes desses procedimentos, mas pode ser prejudicial ao funcionamento diário de pacientes ambulatoriais. [7] (QE-C) Entretanto, não existe perda de novas informações após a eliminação total da droga. [19] (QE-C)

Um estudo de coorte com 1019 trabalhadores franceses avaliou a função cognitiva de usuários ocasionais e crônicos de BZD, e de indivíduos sem uso dessas substâncias, em 10 anos de seguimento mostrou que o uso crônico de BZD estava associado a um prejuízo na memória em longo prazo em mulheres jovens, fato que não foi observado em homens. [24] (QE-B) Estudos sobre a diferença entre gêneros nos déficits cognitivos induzidos por drogas ainda são escassos.

ii. Demência

O declínio cognitivo causado por BZD ainda é controverso. [25] (QE-B) Segundo Bierman, tanto a duração quanto a exposição cumulativa aos BZD tiveram um efeito negativo na função cognitiva dos idosos, mas os efeitos foram pequenos e podem não ser clinicamente relevantes. Por este motivo, o autor não apoia a ideia de que estas drogas causem déficit cognitivo grave. [26] (QE-B)

Entretanto, Pusstinen (2012) relatou que os BZD aumentam o declínio cognitivo em pacientes com déficit pré-existente ou demência. A piora é encontrada também na associação com antidepressivos, antipsicóticos, anticolinérgicos ou qualquer droga com efeito no SNC. [27] (QE-C)

Outro estudo analisou a associação entre BZD e demência, excluindo o efeito de variáveis de confusão, tais como insônia, depressão e ansiedade, e concluiu que o uso de BZD a partir dos 65 anos aumenta o risco de demência em 50%. [17]

O uso de BZD está associado a um pior prognóstico na doença de Alzheimer, porém, como essa classe de medicamentos é prescrita a pacientes com sintomas mais severos, para alguns autores não é possível determinar se as substâncias pioram realmente o prognóstico ou se a doença é mais avançada nos pacientes que as utilizam. [17,25] (QE-B) [27,28] (QE-C). Entretanto, Gallacher et al. através de estudo de coorte com duração de 22 anos, mostraram que a exposição precoce a BZD, independente da gravidade da doença, aumenta o risco de demência. [25] (QE-B) De fato, no estudo de Wu et al., o risco de demência diminuiu nos pacientes que se mantiveram abstêmios de BZD por tempo prolongado. [29] (QE-B)

A retirada de BZD geralmente leva à resolução dos efeitos adversos de forma lenta e estável em idosos. Em casos de uso de altas doses, a melhora pode ser mais imediata. [16] (QE-C) Outra pesquisa mostrou melhora cognitiva e afetiva após a retirada de BZD em pacientes esquizofrênicos jovens em uso de antipsicóticos de segunda geração. [30] (QE-B)

6) Acidentes

A sedação e o relaxamento muscular decorrentes dos BZD, principalmente os de meia-vida curta, são o principal fator de risco para quedas e outros acidentes, especialmente nos idosos. [14, 16, 32] (QE-C) A incidência de fraturas de quadril aumenta 50% nestes usuários, especialmente quando há uso concomitante de antidepressivos ou anti-hipertensivos. [14] (QE-C)

Atividades complexas como dirigir podem ser prejudicadas com o uso de BZD. A diminuição da atenção, dos reflexos, da coordenação motora e do raciocínio torna esses medicamentos um risco para a segurança rodoviária. [33] (QE-C) De fato, uma metanálise avaliou vinte e um estudos

epidemiológicos e sessenta e nove trabalhos experimentais que estimavam o risco de acidentes automobilísticos associado à exposição a BZD, antidepressivos e opioides demonstrou associação do uso de BZD com um aumento de 60-80% no risco de acidentes de trânsito. [33] (QE-A) Os riscos são maiores início do tratamento, já que não há desenvolvimento de tolerância. Ressaltar que o uso de bebida alcoólica aumenta esse risco ainda mais. [33] (QE-A) [34] (QE-C)

7) Abuso e dependência

Descrição

i. Abuso

Os BZD são considerados drogas de abuso, tanto quando utilizados isoladamente quanto se associados a múltiplas substâncias. A seletividade do receptor da droga, associada às características individuais e ambientais, determinam o potencial de abuso destas drogas. [20] (QE-C) O abuso é uma síndrome caracterizada por um estilo de vida autodestrutivo e deterioração social devido a uma droga, além de fissura e alta taxa de recorrência do uso após descontinuação apesar de consequências negativas [34,35] (QE-C).

ii. Dependência

A dependência é um estado adaptativo induzido pelo uso crônico da droga, que se torna aparente quando a suspensão abrupta induz uma síndrome de abstinência. [35] (QE-C) É secundária à dose e duração do uso e precedida pela tolerância. [15,20] (QE-C) Ocorre em 50% dos pacientes tratados diariamente por quatro meses. [20] (QE-C) A tolerância é caracterizada por uma redução na resposta à droga com a administração repetida e pela necessidade de aumento progressivo da dose para alcançar os efeitos terapêuticos desejados. [15] (QE-C)

O Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-IV, APA 1994) utiliza como critérios para dependência sintomas cognitivos, comportamentais e psicológicos que incluem busca pela droga e preocupação em usá-la. [36] (QE-C) Os pacientes mais vulneráveis são os idosos, gestantes, crianças, usuários de álcool e drogas e pacientes com comorbidades psiquiátricas. [15] (QE-C)

A síndrome de abstinência ocorre quando há uma redução no nível sérico ou tissular da substância, desencadeando sintomas que geralmente são o oposto do efeito agudo da droga ou de certa forma mimetizam os sintomas para os quais a substância foi inicialmente utilizada. Tem duração de aproximadamente 1 a 4 semanas após a descontinuação, dependendo do tipo de droga e da susceptibilidade individual. [14] (QE-C) Em geral, a síndrome é aliviada com a readministração da substância. [15] (QE-C)

Prevenção

No tratamento da ansiedade, deve-se preferir os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina (IRSN), além de psicoterapia cognitivo-comportamental. [20] (QE-C) No caso da necessidade de alívio da ansiedade em curto prazo, como nos casos graves, associados à insônia ou sintomas psicossomáticos, os BZD com início lento e duração maior de ação são os mais indicados. [20] (QE-C) Entretanto, recomenda-se evitar o uso de BZD por mais de 4 semanas. [14] (QE-C)

As opções de retirada em pacientes crônicos são várias: redução gradual de dose, substituição por outro BZD de ação mais longa, intervenções psicoterápicas e tratamento dos sintomas da síndrome de abstinência, observando o potencial aumento do uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas. [15] (QE-C)

Recomendamos que a redução gradual do BZD ocorra em um período de 10 semanas ou que se diminua 25% da dose diária usada a cada semana, reduzindo-se a velocidade desse processo caso os sintomas de retirada se tornem severos. [14,15] (QE-E) Há relatos de farmacoterapia substitutiva com carbamazepina [30], mas as evidências ainda não dão suporte ao uso geral. [15] (QE-C) O tratamento de transtornos de humor ou ansiedade pré-existentes é imprescindível. [15] (QE-C) As psicoterapias mais estudadas para esse fim são a cognitivo-comportamental e a de grupo, que devem permanecer após a retirada completa da droga, devido ao risco de recaída. [15] (QE-C)

8) Conclusão

Os BZD são drogas úteis em anestesiologia e para o tratamento em curto prazo de transtornos de ansiedade, epilepsia, insônias primárias e secundárias. Entretanto, os efeitos adversos são frequentes, potencialmente graves e a eficácia em longo prazo é questionável. É necessário considerar o risco-benefício na prescrição destes medicamentos, avaliar alternativas terapêuticas e discutir com os pacientes crônicos a importância da retirada.

Sumário de Recomendações e Conclusões

- 1) Os BZD são prescritos há mais de 50 anos e apresentam efeitos ansiolíticos, hipnóticos e anticonvulsivantes. Apesar de suas vantagens (segurança) em relação aos antigos fármacos hipnóticos, seu uso ampliado e, muitas vezes, por longos anos trouxe à tona sérios problemas relacionados a efeitos adversos, abuso e dependência. [1-5] (QE-C)
- 2) Como ansiolíticos, os BZD devem ser usados por tempo limitado, entre 4-6 semanas. (**GRADE 2B**) Pacientes com quadros mais graves e não responsivos à terapia habitual podem prolongar tratamento com BZD. Cuidados especiais devem ser tomados com idosos (usar doses menores), indivíduos com histórico de abuso a fármacos psicotrópicos, e em gestantes/lactentes uma vez que BZD passam através da placenta e para o leite materno. [5-10] (QE-C)
- 3) Como hipnóticos, os BZD podem ser utilizados para sedação durante procedimentos médicos diagnósticos ou terapêuticos, ou para conter quadros de agitação psicomotora. (**GRADE 2B**) Habitualmente, BZD não devem ser usados para tratamento de insônia (**GRADE 2B**), pois induzem tolerância e dependência em longo prazo e comprometem o sono REM. [2,6] (QE-C)
- 4) Como anticonvulsivantes, os BZD são recomendados para tratamento da crise aguda (convulsão), por via parenteral, sendo indicados diazepam, lorazepam e midazolam. (**GRADE 2B**) Para uso crônico em epilepsia, o clobazam é o melhor representante da classe, pois tem alto

- poder antiepiléptico e pequena ação ansiolítica/sedativa, causando menos dependência e tolerância. [12,13] (QE-C)
- 5) Os efeitos adversos associados ao uso de BZD ocorrem frequentemente e ganham maior importância quando a terapia se prolonga além de poucas semanas. Sedação (especialmente com o uso diurno da droga), depressão respiratória (em altas doses de BZD) e déficit cognitivo são exemplos de eventos adversos e merecem atenção especial pelos danos que podem provocar. [14,16] (QE-C) [21] (QE-A) [22] (QE-B)
 - 6) Os danos cognitivos associados aos BZD têm sido demonstrados mais recentemente, em especial déficit de memória e demência, e relacionam-se ao uso prolongado desses fármacos. Deficit de memória parece associar-se mais aos BZD de duração de ação curta e média. [21] (QE-A) A associação entre BZD e demência ainda não está completamente esclarecida, mas estudos sugerem risco aumentado de demência entre usuários de BZD com idade acima de 65 anos ou que estão em uso de outras drogas com efeito psicotrópico. [17] (QE-B) [27] (QE-C)
 - 7) Em pacientes com doença de Alzheimer, pesquisas recentes demonstraram pior prognóstico naqueles mantidos em uso de crônico de BZD. [25,29] (QE-B)
 - 8) Acidentes estão associados positivamente ao uso de BZD, e orientações de alerta devem ser feitas sobre isto: quedas e fraturas associadas às quedas, principalmente em idosos e naqueles em uso associado de antidepressivos e anti-hipertensivos [14,16] (QE-C); acidentes de trânsito, especialmente no início do tratamento com BZD ou quando há ingestão associada de bebida alcoólica. [33] (QE-A) [32] (QE-C)
 - 9) A dependência ao BZD é conhecida e pode ser prevenida pela limitação do uso a um período 4 a 6 semanas. Entretanto, uma vez instalada, deve ser abordada através de estratégias que reduzam o tempo de uso da droga, bem como impeçam o aparecimento dos sintomas relacionados à sua retirada. Redução gradual da dose de BZD, farmacoterapia substitutiva e intervenções psicoterapêuticas são opções potencialmente eficazes. [14,15,20] (QE-C)

Referências

1. Sternbach, LH. The Benzodiazepine Story. *Journal of Medicinal Chemistry* 1979;22(1):1-7.
2. Quarantini LC, Nogueira LB, Rocha M, Netto LR, de Sena EP. Ansiolíticos Benzodiazepínicos. Em: Sena ED, Miranda-Scippa A, Quarantini LC, Oliveira IR. *Psicofarmacologia Clínica*; 3 ed. Rio de Janeiro, MedBook, 2011, pp. 261-272.
3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC. v.2, 2011, 9p.
4. Firmino KF, Abreu MHNG, Perini E, Magalhães SMS. Utilização de benzodiazepínicos no Serviço Municipal de Saúde de Coronel Fabriciano, Minas Gerais. *Ciências Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, Jan. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.org/pdf/csc/v17n1/a18v17n1.pdf>. Acesso em 28/02/2012.
5. Sadock BJ, Sadock VA. Terapias Biológicas – Benzodiazepínicos. Em: *Compêndio de Psiquiatria – Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*; 9 ed. Porto Alegre, Artmed, 2007.
6. Stahl SM. *Psicofarmacologia – Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*; 3 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2010.
7. Saari TI, Uusi-Oukari M, Ahonen J, Olkkola KT. Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. *Pharmacological Reviews* 2011; 63:243–67.
8. Tan KR, Rudolph U, Luscher C. Hooked on benzodiazepines: GABA A receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosc* 2011;34(4):188-97.
9. Veena Shivnath. Benzodiazepine and Hypnotic Guidelines. East London NHS 1-18 2010. Disponível em: http://www.eastlondon.nhs.uk/about_us/medicine_policies.asp>. Acesso em: 28/02/2013.
10. Guidelines for the use of benzodiazepines in office practice in the state of Maine. 2008. Disponível em: <http://www.benzos.une.edu/documents/prescribingguidelines3-26-08.pdf>>. Acesso em: 28/02/2013.
11. Tasker RC. Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus. *Arch Dis Child* 1998;79:78-83.
12. Portaria SAS/MS no. 492, de 23/09/2010. Disponível em: <http://portal.saude>.

[gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_epilepsia .pdf](http://gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_epilepsia.pdf). Acesso em: 18/02/12.

13. Betting LE, Kobayashi E, Montenegro MA, et al. Tratamento da epilepsia – consenso dos especialistas brasileiros. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(4):1045-1070.
14. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol* 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x>. Acesso em 27/02/2013.
15. Authier N, Balayssac D, Sautereau M, et al. Benzodiazepine dependence: Focus on withdrawal syndrome. *Ann Pharmacs Françaises* 2009;67(6):408-13.
16. Lader M. Benzodiazepines revisited—will we ever learn? *Addiction* 2011;106(12):2086-109.
17. de Gage SB, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e6231. doi: 10.1136/bmj.e6231.
18. Arbanas G, Arbanas D, Dujam K. Adverse effects of benzodiazepines in psychiatric outpatients. *Psychiatr Danub* 2009; 21;103–7.
19. Buffett-Jerrott SE, Stewart SH. Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 45-58.
20. el-Guebaly N, Sareen J, Stein MB. Are there guidelines for the responsible prescription of benzodiazepines? *Can J Psychiatry* 2010;55(11):709-14.
21. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, et al. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging* 2012; 29(8): 639-58.
22. Rich JB, Svoboda E, Brown GG. Diazepam-induced prospective memory impairment and its relation to retrospective memory, attention, and arousal. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2006; 21: 101–8.
23. Dassanayake TL, Michie PT, Jones A, et al. Cognitive impairment in patients clinically recovered from central nervous system depressant drug overdose. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(4):503-10.
24. Boeuf-Cazou O, Bongue B, Ansiau D, et al. Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: the VISAT cohort. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1045–52.
25. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol*

Community Health 2012;66:869-73.

26. Bierman EJM, Comijs HC, Gundy CM, et al. The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning in older persons: good, bad or indifferent? *Intern J Geriatric Psychiatry* 2007;22:1194–200.
27. Puustinen J, Nurminen J, Vahlberg T, et al. CNS medications as predictors of precipitous cognitive decline in the cognitively disabled aged: a longitudinal population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2012;2:57–68.
28. Rosenberg PB, Mielke MM, Han D, et al. The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. *Intern J Geriatr Psychiatry* 2012;27(12):1248-57.
29. Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19(2):151-9.
30. Kitajima R, Miyamoto S, Tenjin T, et al. Effects of tapering of long-term benzodiazepines on cognitive function in patients with schizophrenia receiving a second-generation antipsychotic. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:300–6.
31. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JSB, et al. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large european countries and the United States. *Calcif Tissue Int* 2012;91:24–31.
32. Coutinho D, Vieira DN, Teixeira HM. Condução sob influência de benzodiazepinas e antidepressivos - Prescrição médica e abuso. *Acta Medica Port* 2011;24:431- 8.
33. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Safety* 2011;34((2):125-56.
34. Lader M. Dependence and withdrawal: comparison of the benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction* 2012;107:909–10.
35. Tan KR, Rudolph U, Luscher C. Hooked on benzodiazepines: GABA A receptor subtypes and addiction. *Trends Neuros* 2011;34(4):188-97.
36. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.