

INTERVENÇÕES NO USO PROLONGADO DE BENZODIAZEPÍNICOS: UMA REVISÃO.

Melquides Raimundo Feitosa de Carvalho¹; Evaldo Teles Rodrigues¹; Adriana Maria Fernandes de Oliveira Golzio^{2}.*

1. Discentes do curso de Medicina, Centro de Formação de Professores (CFP). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).
2. Farmacêutica. Professora Doutora. Departamento de Tecnologia de Alimentos. Centro de Tecnologia e Desenvolvimento Regional. Universidade Federal da Paraíba (UFPB). *Correspondência: adrianamfoliveira@gmail.com.

RESUMO

Benzodiazepínicos são fármacos com efeitos sedativos e hipnóticos, empregados no tratamento de insônia e transtornos de ansiedade. Esse trabalho se propôs a realizar um levantamento bibliográfico atualizado sobre intervenções para descontinuar o uso de benzodiazepínicos. O método escolhido foi a revisão de artigos, utilizando os descritores *benzodiazepine* e *long term*, nas bases de dados PubMed e SciELO. Os filtros escolhidos foram texto completo disponível, idioma (inglês, espanhol e português), espécie humana. Artigos anteriores ao ano de 2011 não foram considerados. Pelos critérios escolhidos e leitura dos resumos foram selecionadas 10 publicações, as quais abordaram intervenções, estudos epidemiológicos e a percepção dos profissionais de saúde. O uso prolongado de benzodiazepínicos resulta de fatores como: perfil do paciente, do profissional, problemas pessoais, doenças crônicas, estratégias limitadas de intervenção. As estratégias para descontinuação incluem: uso de cartas, consultas domiciliares, terapia cognitivo-comportamental e medicamentos como melatonina. O uso prolongado de benzodiazepínicos é uma situação de risco e condutas são necessárias para melhorar a qualidade de vida do paciente. Mesmo com uma quantidade razoável de estudos envolvendo essa temática, a descontinuação de benzodiazepínicos continua a ser um desafio, principalmente para médicos da atenção primária. Existem intervenções simples baseadas em tecnologias leves, na comunicação entre médico e paciente, com bons resultados na descontinuação de benzodiazepínicos.

Descritores: Receptores de GABA-A, Efeitos em Longo Prazo, uso de medicamentos.

INTERVENTION IN PROLONGED USE OF BENZODIAZEPINES: REVIEW

ABSTRACT

Benzodiazepines are drugs with sedative and hypnotic effects commonly used to treat insomnia and anxiety disorders. *Objective:* This article aims to do an update literature review about interventions to discontinue the use of benzodiazepines. *Material and methods:* The method consists in a review study, using the descriptors: benzodiazepine, long, term; the databases consulted were PubMed and SciELO. The filters chosen were: complete text available, language (english, spanish, portuguese), human species. Articles before 2011 were not considered. *Results:* Ten articles were selected according to the criteria and abstract reading. The chosen publications included interventions, epidemiologic studies and health professionals' perception. Long term use factors include: patient profile, professional profile, personal problems, chronic diseases, limited strategies for intervention. Discontinuation strategies include: letters sent by doctor, home consultation, cognitive-behavioral therapy, drugs (melatonin). *Conclusion:* Long term use of benzodiazepines is a risk situation and interventions are required for better patient's quality of life. Despite the reasonable amount of studies about this theme, discontinuation of benzodiazepines remains a challenge, especially for primary care doctors. There are simple interventions based on light technologies and between doctor-patient communication, presenting good results in discontinuation of benzodiazepines.

Descriptors: GABA-A Receptors, Long-term effects, medication use.

INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos (BZD) compõem uma classe de medicamentos com efeitos sedativos e hipnóticos, empregada no tratamento de insônia e transtornos de ansiedade, e como adjuvante no tratamento da abstinência do álcool e da esquizofrenia; também são usados como relaxantes musculares, anticonvulsivantes e na indução anestésica (1,2,3).

Esses fármacos atuam como moduladores alostéricos positivos do receptor do ácido gamaminobutírico tipo A (GABA-A), que consiste em um canal para cloreto dependente de ligante. Quando a molécula do fármaco se liga, induz a uma mudança conformacional no receptor do ácido, aumentando a passagem do íon cloreto que hiperpolariza a célula nervosa desencadeando os efeitos inibitórios (2). Sonolência, letargia, fadiga, tontura, vertigem, dificuldades na fala e na coordenação motora, visão borrada e alterações do humor são efeitos adversos atribuídos a estes fármacos; esses efeitos são influenciados pela capacidade de distribuição e de eliminação do fármaco pelo corpo (4).

Essas substâncias são metabolizadas no fígado via citocromo p450, conjugadas ao ácido glicurônico e excretadas principalmente pela via urinária. Carbamazepina e fenitoína podem interagir com os benzodiazepínicos alterando o funcionamento da enzima citocromo p450. O uso concomitante de álcool pode aumentar a sedação dessas drogas. Quando utilizado junto com opioides, os efeitos cardiovasculares e hemodinâmicos dos BZD são potencializados, assim como os seus efeitos depressores respiratórios (4).

Todos os benzodiazepínicos podem ser administrados por via oral. Com exceção do lorazepam, mais bem absorvido por via intramuscular, e do diazepam, que pode ser administrado por via intravenosa, a maioria é mais bem absorvida por via oral (6).

O uso prolongado de benzodiazepínicos está relacionado com dependência, aumento na tolerância e abuso. Estas condições se relacionam com a incidência de efeitos tóxicos, entre os quais estão: comprometimento de memória de longo prazo (provocando amnésia anterógrada), desinibição sexual, riscos na condução de veículos e *delirium* (2). Quedas e consequentes fraturas são eventos relacionados na literatura ao uso de benzodiazepínicos. Esse tipo de ocorrência é comum em idosos, inclusive por outros fatores de risco; as sequelas também são frequentes e resultam em maior impacto na qualidade de vida (7-9).

Os benzodiazepínicos são indicados em tratamentos de curta duração não excedendo 4 semanas, nas menores doses necessárias e com descontinuação mais precoce possível (1,5). A partir desse tempo, os estudos optam por diferentes períodos para avaliar o uso prolongado, em meses ou anos. Sendo assim, o presente estudo objetivou realizar um levantamento bibliográfico atualizado sobre intervenções na descontinuação no uso de benzodiazepínicos.

MATERIAL E MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, que consiste em um estudo do tipo secundário, pois as conclusões são feitas a partir dos dados de outros estudos, ditos primários (10). Os resultados obtidos foram abordados qualitativamente. Godoy (1995) classifica os estudos qualitativos em três formas: etnográfico, estudo de caso e documental; a pesquisa documental por sua vez pode consistir no fornecimento de nova interpretação para dados obtidos por outros estudos e permite que o pesquisador escolha o enfoque sobre as informações (11).

Os artigos reunidos no trabalho foram pesquisados a partir das bases de dados *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *Medical Published – services of the U.S. National Library of Medicine (PUBMED)*. Os descritores utilizados foram *benzodiazepine* e *long term*. Os critérios de seleção foram: artigos publicados nos idiomas: português, inglês ou espanhol; texto completo disponível na base de dados; período compreendido entre 2011 e 2016; estudos envolvendo a espécie humana.

Após aplicação dos filtros estabelecidos seguiu-se a leitura dos resumos para retirar os artigos que: não abordavam benzodiazepínicos como tema central e que foram publicados fora do período compreendido entre 2011 e 2016. Os artigos restantes foram separados em estudos epidemiológicos sobre o uso de benzodiazepínicos e em textos que propunham intervenções para descontinuar o uso. Os estudos epidemiológicos foram utilizados para complementar a discussão sobre o tema.

Na base PUBMED a busca realizada com os descritores resultou em 3.205 artigos. Para refinar a pesquisa foram utilizados os filtros *free full text, 5 years, humans, languages (english, spanish, portuguese)*. O resultado foi de 117 artigos. Após a leitura dos resumos foram selecionados 9 artigos, cujo tema se enquadrava no objetivo da pesquisa. Na base SciELO os descritores procurados foram *benzodiazepine long term* resultando em dois artigos, um publicado no ano 2000, automaticamente excluído da pesquisa e outro publicado em 2011 utilizado no estudo.

Os 10 artigos selecionados incluem 5 publicações sobre intervenções para descontinuação, 3 estudos epidemiológicos sobre uso prolongado, 1 artigo sobre terapêutica de insônia, abordando outros fármacos que podem ser utilizadas e 1 artigo sobre a percepção de médicos com relação ao uso de BZD. As principais informações encontradas são discutidas nos tópicos que seguem.

RESULTADOS

USO PROLONGADO DE BENZODIAZEPÍNICOS

A dependência é uma condição importante associada ao uso prolongado de benzodiazepínicos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define dependência utilizando como critérios: forte desejo para o uso do fármaco; dificuldade em controlar a ingestão; presença de síndrome de abstinência quando o uso é reduzido ou cessado; tolerância, que consiste no uso de doses cada vez maiores para obter o mesmo efeito da substância; abdicar de prazeres alternativos ou interesses em prol do uso da substância; persistência no uso mesmo estando ciente dos danos causados ao organismo, que no caso dos benzodiazepínicos, são exemplificados pelo comprometimento cognitivo (12).

Fármacos hipnóticos são bem indicados para queixas relativas ao sono, cujo curso é agudo, principalmente quando refratárias às recomendações não-farmacológicas. No entanto, esse tipo de queixa também ocorre em curso crônico relacionado à comorbidades clínicas e psiquiátricas, principalmente transtornos do humor e o uso associado de medicamentos seria mais indicado para manejo desses problemas (13). Essa é uma situação comum no âmbito da atenção básica e com frequência os usuários iniciam ou prolongam o uso do fármaco sem consultar a opinião profissional.

O uso de benzodiazepínicos melhora a qualidade e o tempo de sono com redução dos despertares noturnos, no entanto os efeitos adversos podem ser cinco vezes mais comuns e os riscos (inclusive do uso indiscriminado) podem não justificar a prescrição, como ocorre em pacientes com idade superior a 60 anos (14).

Efeito residual durante o dia, quedas, amnésia e insônia rebote estão relacionado com essa classe de fármacos. A insônia rebote é definida como piora na qualidade do sono em um período de duas noites após descontinuação; varia diretamente em relação à dose, resulta principalmente de medicamentos de ação curta ou intermediária (15). O uso concomitante de outras substâncias depressoras potencializa os efeitos, devendo ser observado e evitado.

Identificar pacientes mais suscetíveis ao uso indiscriminado de benzodiazepínicos otimiza as intervenções realizadas: sexo feminino; uma ou mais doenças crônicas; depressão, problemas com sono e uso de antidepressivos; baixos níveis de educação; doença física crônica ou limitação funcional (16).

O sexo do indivíduo como fator de risco foi discutido em outros estudos: embora o uso prolongado seja mais frequente em mulheres, observa-se que as queixas de ansiedade e insônia que requerem tratamento medicamentoso é mais frequente nesse grupo. A procura por serviços de saúde também é maior pelas mulheres e por isso o uso prolongado pode ser considerado similar para ambos os sexos (17,18).

Essas informações estão em concordância com o que diz a literatura; o médico, ao conhecer esses dados, pode intervir de maneira integral e singular nos problemas do paciente, aumentando a resolutividade e diminuindo a prescrição indiscriminada de fármacos com potencial tóxico.

O perfil do médico que prescreve o tratamento também é importante. O pensamento médico sobre o assunto é ambivalente, mas existe tendência crescente em prescrever benzodiazepínicos com cautela. Fatores que aumentam a frequência de prescrições incluem: insegurança do profissional para lidar com vulnerabilidades sociais e assuntos pessoais dos usuários; prescrição de medicamentos por médicos da atenção secundária; medo de desagradar o usuário; solução rápida para os problemas apresentados; ceticismo sobre intervenções não-farmacológicas e comportamentais (19).

INTERVENÇÕES PARA DESCONTINUAÇÃO DOS FÁRMACOS

Considerando a elevada exposição a riscos de efeitos secundários, potencialmente adversos, dessa classe de medicamentos, considerar a descontinuação, também conhecida como “desmame”, faz-se imprescindível. Dessa forma, o papel do clínico geral, quem mais prescreve benzodiazepínicos, é primordial (1).

Entre os sintomas decorrentes da abstinência estão ansiedade, insônia, pesadelos, comprometimento da memória e concentração, espasmos musculares, fotofobia, hiperacusia e sensação de perda de peso. A presença desses sintomas deve ser considerada quando se inicia a descontinuação, acarretando menor dano possível ao paciente (13).

Algumas estratégias têm sido relatadas e vêm se mostrando eficazes na descontinuação de BZD, entre elas: intervenção educacional reforçada pelo envio de cartas de apoio e monitoramento aos pacientes; utilização de medicamentos que prolongam a liberação de melatonina; o manejo através de visitas do clínico geral e a terapia psicológica, a mais efetiva entre todas (20-22).

A primeira estratégia é baseada em uma sequência de elementos da atenção primária para a redução de hipnóticos. Entre os elementos abordados nessa fase estão: a explicação do funcionamento do fármaco e o período de duração do tratamento; abordagem dos efeitos colaterais; questionamentos ao paciente sobre a possibilidade de redução da dose e incluir conselhos sobre a redução ou cessação do uso do benzodiazepínico, redução essa que deve ser vagarosa e gradual, em torno de 25% da dosagem por semana.

Existem estudos que procuram avaliar a eficácia de métodos complexos para descontinuação em longo prazo. Vicens et al (2011) propõem a comparação entre dois métodos: o primeiro consiste em visita inicial ao paciente aplicando entrevista estruturada e seguimentos com visitas a cada duas ou três semanas; seguimento no qual o paciente recebe instruções para reduzir o uso de maneira autônoma. Ambos os métodos são terapêuticos não farmacológicos; caso o segundo método consiga maiores resultados também é benéfico no sentido de corresponsabilidade entre pacientes e profissionais (1).

As terapias não farmacológicas para descontinuação são direcionadas para determinados pacientes (22). Motivação, compreensão dos efeitos do uso prolongado e suporte familiar devem ser avaliados quando se opta por esses tratamentos. Terapia cognitivo-comportamental e psicoterapia também foram mencionadas como opções não farmacológicas. Em pacientes com alto grau de dependência a associação entre métodos medicamentosos e não-medicamentosos, melhoraria os resultados (14).

No caso da introdução de medicamentos que prolongam a liberação de melatonina, países europeus vêm mostrando uma acentuada queda no consumo de benzodiazepínicos, com valores que chegam a 31,7% de baixa no consumo desses fármacos (23). A melatonina é um hormônio naturalmente produzido pela glândula pineal localizada no sistema nervoso central, cuja secreção depende de estímulos luminosos em uma via que inclui o núcleo supraquiasmático hipotalâmico. Este hormônio controla o ciclo circadiano do organismo, estabelecendo períodos de sono e vigília; as expectativas são de que a terapêutica baseada em melatonina ajude a regular o funcionamento do ciclo em pacientes com queixas de insônia e ansiedade, melhorando a qualidade de vida com menores efeitos adversos (15).

Um dos estudos utilizados nessa revisão consiste em ensaio clínico, ainda não concluído, que propõe o uso de melatonina de liberação prolongada para terapia de substituição em pacientes esquizofrênicos sob uso de benzodiazepínicos, em comparação com grupo placebo. Se os resultados de estudos como este forem

satisfatórios, representarão mais uma opção terapêutica no tratamento de diversas desordens orgânicas e psíquicas que provocam desordens no sono e causam transtornos de ansiedade (20).

Entre os tratamentos farmacológicos não existe evidência quanto ao uso de flumazenil para descontinuação e benzodiazepínicos. O flumazenil é utilizado em casos de descontinuação abrupta de benzodiazepínicos para controlar o efeito rebote que ocorre (14).

O uso de benzodiazepínicos, benefícios e riscos, precisam ser discutidos entre médicos e pacientes, tendo em vista a natureza crônica da insônia e os riscos da utilização prolongada dessas drogas. A duração do uso e as precauções devem ser acordadas para evitar desfechos clínicos perigosos (15).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso continuado de benzodiazepínicos causa uma série de reações adversas que comprometem substancialmente a qualidade de vida dos pacientes. A descontinuação no uso dos benzodiazepínicos vai resultar na melhora cognitiva do paciente, refletida nos aspectos neurocognitivos e psicofisiológicos; aumento da qualidade de vida, devido ao posterior desaparecimento das reações adversas; melhora na qualidade do sono e no funcionamento social.

A descontinuação súbita desses fármacos precipita manifestações de abstinência e não é recomendada. O declínio gradual do uso dos benzodiazepínicos é um desafio para os profissionais da área da saúde, familiares e pacientes. Algumas das técnicas mais eficazes para a cessação do uso foram: aconselhamento através do envio de cartas referenciadas pelo profissional médico, consultas domiciliares, terapia cognitivo comportamental e prescrição de medicamentos que prolongam a liberação do hormônio melatonina.

A descontinuação do uso de benzodiazepínicos continua a ser um desafio, principalmente para médicos da atenção primária; a quantidade de artigos que propõem soluções para esse problema é pequena e por isso são necessárias mais propostas de intervenções.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vicens C, Bejarano F, Sempere E, Mateu C, Fiol F, Socias I, et al. Comparative efficacy of two primary care interventions to assist withdrawal from long term benzodiazepine use: a protocol for a clustered, randomized clinical trial. *BMC Fam Pract.* 2014; 204 (6): 471-9.

2. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* 2013; 13: 214-23
3. Firmino KF et al. Utilização de benzodiazepínicos no Serviço Municipal de Saúde de Coronel Fabriciano, Minas Gerais. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2012; 17 (1): 157-166
4. Fox C, Liu H, Kaye AD. Antianxiety agents. In: Manchikanti L, Trescot AM, Christo PJ, Falco FJE. *Clinical aspects of pain medicine and interventional pain management: a comprehensive review.* Paducah, KY: ASIPP Publishing, 2011: 543-52.
5. Willems IAT, Gorgels WJM, Oude Voshaar RC, Mulder J, Lucassen PLBJ. Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. *Fam Pract. Ago.* 2013; 30 (4): 404-10.
6. Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani, ERJ, Duncan MS, Giugliani C. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências.* 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
7. Herings RM, Stricker BH, De Boer A, Bakker A, Stumans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 1801-7.
8. Pariente A, Dartiques JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging.* 2008; 25(1): 61-70.
9. Ray WA, Thapa PB, Gideon P. Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48(6): 682-5.
10. Campana AO, Padovani CR, Iaria CT, Freitas CBD, De Paiva SAR, Hossne WS. *Investigação científica na área médica.* 1ª ed. São Paulo: Manole; 2001
11. Godoy AS. Introdução à pesquisa qualitativa e suas possibilidades. *Rev adm empres.* 1995; 35(2): 57-63.
12. Organização Mundial de Saúde. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Disponível em: <http://www.who.int/substance_abuse/terminology/en/>. Acesso em: 1 mar. 2015
13. National Institutes of Health. State of the science conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults, June 13-15, 2005. *Sleep.* 2005; 28:1049-1057.
14. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77(2): 295-301.
15. Roehrs T, Roth T. Insomnia pharmacotherapy. *Neurotherapeutics.* 2012; 9(4): 728-38.
16. Sonnenberg CM, Bierman EJM, Deeg DJH, Comijs HC, Van Tilburg W, Beekman ATF. Ten-year trends in benzodiazepine use in the dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2012; 47:293-301.
17. Frésan A, Minaya O, Cortés-López JL, Ugalde O. Características demográficas y clínicas asociadas a la dependencia a benzodiazepinas en pacientes psiquiátricos. *Salud Ment.* 2011; 34(2), 103-9.
18. Albayrak O, Krug S, Scherbaum N. Sex-specific aspects of addiction. *MMW Fortschr Med.* 2007; 149:29-32.

19. Sirdifield C, Anthierens S, Creupelandt H, Chipchase SY, Christiaens T, Siriwardena AN. General practitioners' experiences and perceptions of benzodiazepine prescribing: systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract.* 2013; 14:191.
20. Baandrup L, Fagerlund B, Jennum P, Lublin H, Hansen JL, Winkel P, et al. Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia: a randomized clinical trial - the smart trial protocol. *BMC Psychiatry.* 2011; 11:160.
21. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs.* 2009; 23 (1): 19-34.
22. Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2011; 61 (590): 573-78.
23. Clay E, Falissard B, Nicholas M, Toumi M. Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and z-drugs consumption in nine european countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(4): 1-10.

Recebido: setembro / 2015

Aceito: julho / 2016