

Utilização de Benzodiazepinas: Um grave problema de saúde pública

SUMÁRIO

1. Portugal é dos países que apresenta maior utilização de BZD, sendo o consumo nacional (96 DHD) muito superior ao de outros países europeus, como a Itália (53 DHD), a Noruega (62 DHD) e a Dinamarca (31 DHD).
2. Os benefícios das BZD são limitados no tempo e o prolongar do tratamento condiciona riscos acrescidos, incluindo a dependência, síndrome de abstinência, risco de quedas e acidentes e alterações na memória, entre outros.
 - a. Os idosos são mais suscetíveis aos efeitos adversos das BZD.
 - b. As BZD de semi-vida mais curta apresentam um maior potencial de adição.
3. A melhor estratégia para a redução das complicações associadas às BZD é preventiva, evitando a sua prescrição inadequada, através da seleção criteriosa dos doentes e o cumprimento escrupuloso dos esquemas terapêuticos aprovados.
 - a. As BZD devem utilizar-se na dose mínima eficaz, em monoterapia e apenas em tratamentos curtos de perturbações agudas.
 - b. A duração de tratamento não deverá ultrapassar as 4 semanas na insónia e as 12 semanas na ansiedade, incluindo, em ambas as situações, o desmame.
4. Os tratamentos devem ser reavaliados sistematicamente e sempre que atingidos os objetivos terapêuticos ou os tempos máximos de tratamento preconizados deve ser programada a sua suspensão.
5. É recomendada, como metodologia de descontinuação das BZD de longa duração, a associação da suspensão gradual da BZD a consultas de MGF de seguimento e a estratégias de intervenção mínima.
 - a. O envolvimento do doente, informando-o sobre os objetivos, perfil de segurança e limitações temporais do uso de BZD é fundamental no sucesso desta estratégia.

1. INTRODUÇÃO

As benzodiazepinas (BZD) são medicamentos que atuam como ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, sendo um dos grupos farmacológicos mais prescritos na atualidade.^{1,2,3}

Apesar de percecionadas como muito eficazes e bem toleradas, os efeitos secundários que originam em utilizações mais prolongadas, e a tolerância e dependência que causam, tornam o elevado consumo de BZD um grave problema de saúde pública.^{1,4,5}

As BZD atuam potenciando a ação inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) na neurotransmissão.

A maioria das BZD é metabolizada a nível hepático, via citocromo P450 (oxidação) ou por conjugação. A última via é preferível no doente idoso, dado ser menos afetada por alterações relacionadas com o envelhecimento que possam conduzir a maior toxicidade.^{1,2}

As BZD diferem quanto ao tempo de semivida. As BZD de semivida curta são úteis como hipnóticas, evitando o efeito de sedação diurna comum às de maior semivida que apresentam vantagens na ansiedade generalizada (Tabela 1).

CORPO REDATORIAL:

António Faria Vaz (Coordenador), Ana Sofia Magalhães, António Lourenço, João Costa, Mara Guerreiro, Nadine Ribeiro

Utilização de Benzodiazepinas: Um grave problema de saúde pública

DCI	INDICAÇÃO	METABOLISMO	DCI	INDICAÇÃO	METABOLISMO
Ação curta (<8 horas)			Ação longa (> 24 horas)		
Brotizolam	Hipnótico	Oxidação	Flurazepam	Hipnótico	Oxidação
Midazolam	Hipnótico	Oxidação	Clorazepato dipotássico	Ansiolítico	Oxidação
Triazolam	Hipnótico	Oxidação	Clorodiazepóxido	Ansiolítico	Oxidação
Ação intermédia (8-24h)			Diazepam	Ansiolítico	Oxidação
Loprazolam	Hipnótico	Conjugação	Halazepam	Ansiolítico	Oxidação
Oxazepam	Ansiolítico	Conjugação	Cetazolam	Ansiolítico	Oxidação
Alprazolam	Ansiolítico	Oxidação	Clobazam	Ansiolítico	Oxidação
Bromazepam	Ansiolítico	Oxidação	Clozazolam	Ansiolítico	Conjugação
Lorazepam	Ansiolítico/Hipnótico	Conjugação	Mexazolam	Ansiolítico	Oxidação
Estazolam	Hipnótico	Oxidação	Loflazepato de etilo	Ansiolítico	Conjugação
Temazepam	Hipnótico	Conjugação	Prazepam	Ansiolítico	Conjugação

Tabela 1. Algumas características farmacológicas das benzodiazepinas *Adaptado das referências 2 e 4*

As BZD com metabolização por conjugação são menos afetadas por alterações relacionadas com o envelhecimento que possam conduzir a maior toxicidade, sendo preferíveis no doente idoso.

O objetivo deste boletim terapêutico é rever as recomendações de boa prática no uso de benzodiazepinas, disponibilizando as estratégias mais eficazes para promover a sua descontinuação gradual.

2. PERFIL DE SEGURANÇA DAS BENZODIAZEPINAS

De entre os efeitos secundários das BZD, os efeitos no sistema nervoso e no comportamento são os mais temidos, podendo causar sedação e alterações motoras, que originam quedas, fraturas ósseas e acidentes de viação.^{1,6,7,8} São responsáveis pelo surgimento de reações paradoxais, com irritabilidade, agitação e sintomatologia psicótica.^{1,3,4} Especialmente importante é a deterioração cognitiva que originam, com o aparecimento de amnésia anterógrada, diminuição da vigilância e confusão mental, potencialmente confundidas com a instalação de demência nos idosos.^{1,6,7,9}

Os idosos são mais suscetíveis aos efeitos adversos das BZD, sendo estes fármacos desaconselhados pela Sociedade Americana de Geriatria como primeira opção no tratamento da insónia, agitação ou delírio.¹⁰

A utilização de BZD está ainda relacionada com sintomas de privação e ansiedade “rebound”, tolerância e

dependência.¹⁴ Um estudo observacional recente relaciona-as com um aumento da mortalidade.¹¹

As reações adversas a BZD são diretamente proporcionais às doses e duração do tratamento e tanto mais frequentes quanto maior for a semi-vida do fármaco utilizado (principalmente se >24 horas), embora as BZD de semi-vida mais curta (< 8 horas) apresentem um maior potencial de adição.^{1,2,3} A utilização concomitante de outras substâncias psicoativas, como o álcool, potencia a gravidade e extensão dos seus efeitos adversos.^{2,4,7}

O perfil de segurança das BZD inclui fenómenos de tolerância, dependência e disfunção cognitiva, provocando acidentes, quedas e amnésia. Os idosos são mais suscetíveis aos efeitos adversos das BZD.

As BZD de semi-vida mais curta apresentam um maior potencial de adição.

3. UTILIZAÇÃO DE BENZODIAZEPINAS NA ARSLVT

De acordo com um estudo do INFARMED, as BZD constituem o subgrupo de psicofármacos com maior utilização, com 96 DHD*, sendo o consumo nacional muito superior ao de outros países europeus, como a Itália (53 DHD), a Noruega (62 DHD) e a Dinamarca (31 DHD).¹²

* DHD é a dose diária definida (DDD) por 1000 habitantes por dia. Corresponde à proporção da população que diariamente recebe tratamento com um dado medicamento numa dada dose média.¹²

Utilização de Benzodiazepinas: Um grave problema de saúde pública

Na Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (ARSLVT), o consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos e fármacos análogos (zolpidem) é igualmente elevado, correspondendo em 2016 a 68 DHD (em 2015 era de 70). Destas, 51 DHD corresponderam a ansiolíticos e 17 DHD a hipnóticos. A sua facturação em 2016 rondou os 15,6 milhões de euros em PVP⁺ e os 3,5 milhões de embalagens. Este consumo aumentou, nos últimos 4 anos (2013 a 2016), 2% em volume, 8% em valor PVP e 17% em valor SNS. As DCI mais prescritas em DHD foram o alprazolam (19,0%), o lorazepam (10,8%) e o diazepam (8,6%).

Os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos permanecem como o grupo de psicofármacos mais prescritos em Portugal, sendo as benzodiazepinas e seus análogos o subgrupo com maior expressão.

4. SOBRE UTILIZAÇÃO DE BENZODIAZEPINAS

Nos últimos anos múltiplos organismos por todo mundo dedicaram-se à análise da utilização das BZD, considerando, consistentemente, que a sua prescrição é excessiva nos vários contextos da prestação de cuidados, face às indicações clínicas aprovadas.^{1,2,3} Uma das explicações para os elevados valores verificados consiste na utilização destes fármacos por períodos muito superiores aos indicados.¹² Em regra, os estudos demonstram uma baixa adesão às orientações no que concerne a descontinuação gradual e insuficiente reavaliação do tratamento com BZD.^{2,13,14} Os tratamentos, quer nas indicações clínicas aprovadas, quer nas não aprovadas, são mantidos indefinidamente, potenciando a sobre utilização destes fármacos.^{2,3,13,15}

A dependência que induzem resulta frequentemente num consumo prolongado durante anos ou mesmo décadas, em contraste com as recomendações para a sua prescrição racional. Em consequência inúmeros organismos por todo mundo, incluindo a EMA, a FDA e o NICE, têm lançado campanhas direccionadas a minorar a sua utilização inadequada e, por conseguinte, os seus efeitos deletérios.^{4,5,16,17}

Em Portugal, a DGS publicou em 2011 a Norma 055 intitulada “Abordagem Terapêutica da Ansiedade e Insónia”, onde promove o uso racional destes fármacos.⁴

⁺ PVP- Preço de Venda ao Público, inclui o encargo para o Estado e para o utente

Os tratamentos, quer nas indicações clínicas aprovadas, quer nas não aprovadas, são mantidos indefinidamente, potenciando a sobre utilização destes fármacos e os seus efeitos deletérios.

5. ESTRATÉGIAS PARA O USO RACIONAL

As BZD utilizam-se principalmente no tratamento da insónia e da ansiedade. Algumas são também eficazes na perturbação de pânico, como anticonvulsivantes e relaxantes musculares, no tratamento da desintoxicação alcoólica e na síndrome de abstinência a opióides.^{1,2,3,4,6} Conhecer claramente as indicações clínicas que indiscutivelmente beneficiam da prescrição de BZD é uma ferramenta fundamental a incorporar na prática clínica diária, minimizando o impacto negativo do uso das BZD em Saúde Pública.¹¹

Orientações para a prescrição de benzodiazepinas:^{2,4,18}

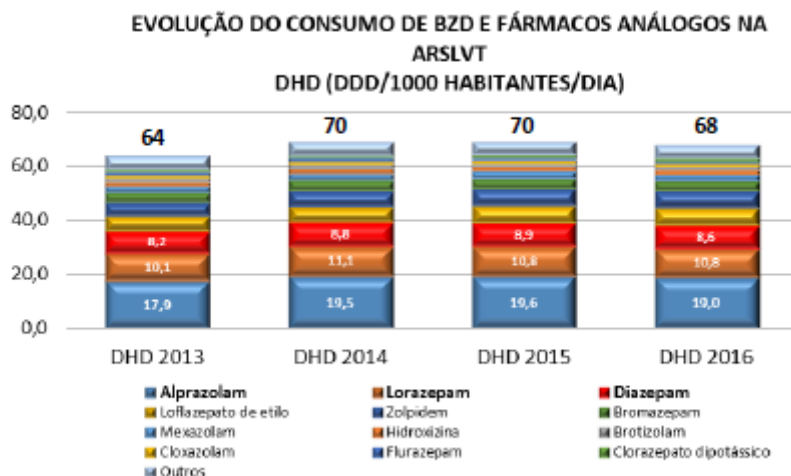
- Sempre que possível, utilize alternativas não farmacológicas (por exemplo, aconselhamento).
- Use-as somente nas indicações aprovadas.
- Explique qual o racional para a sua utilização e a duração prevista.
- Uma benzodiazepina apenas, se possível.
- Utilize a dose mínima eficaz.
- Avalie a eficácia ao fim de uma semana e regularmente após esta.
- Aumente ou diminua a dose gradualmente.
- Limite a prescrição a quatro e a doze semanas nas BZD hipnóticas ou ansiolíticas, respetivamente.
- Alerta para a possibilidade de dependência quando o uso for prolongado.
- Não administre em doentes com história de abuso de substâncias.
- Em condições crónicas, o uso intermitente breve pode ser apropriado.

As BZD devem utilizar-se na dose mínima eficaz, em monoterapia e apenas em tratamentos curtos de perturbações agudas.

A duração de tratamento não deverá ultrapassar as 4 semanas na insónia e as 12 semanas na ansiedade, estando incluídos em ambos os períodos o desmame.

Utilização de Benzodiazepinas: Um grave problema de saúde pública

Gráfico 1.



I. RAZÕES PARA SUSPENDER AS BENZODIAZEPINAS^{2,4,6,18}

- Prevenir a indução de tolerância, deixando de ser eficazes na situação para a qual foram prescritas.
- Prevenir a dependência, resultando a sua descontinuação em sintomas de abstinência, o que conduz à sua manutenção a longo prazo apenas para evitar esses sintomas.
- Prevenção de efeitos adversos, tais como deficiência cognitiva e psicomotora, depressão, irritabilidade, perda de concentração e embotamento emocional.
- Reduzir o risco de quedas nos idosos.
- Reduzia o risco de acidentes durante a condução.
- Prevenir complicações associadas a potenciais interações com outros medicamentos, como os opióides, e com o álcool.

II. ABSTINÊNCIA: A PRINCIPAL DIFICULDADE NA CESSAÇÃO DO USO DE BENZODIAZEPINAS

A suspensão de benzodiazepinas pode induzir as seguintes complicações:

- Recorrência do transtorno original
- Sintomas *rebound* - duram alguns dias
- Síndrome de abstinência

Cessar o uso de BZD pode ser relativamente fácil para muitas pessoas, mas 30% a 40% das pessoas que tomam BZD nas quantidades prescritas por mais de um mês experimentarão sintomas significativos de abstinência após cessação abrupta. Os sintomas têm início geralmente um a dois dias após a redução da dose de uma BZD de ação curta ou cinco a sete dias para uma BZD de ação prolongada. A gravidade e duração é variável, assim como o tipo de sintomas.^{2,18,19}

Os sintomas de abstinência não ocorrem necessariamente em todas as pessoas, nem acontecerão ao mesmo tempo. Tipicamente, são constantes nas fases iniciais do processo, tornando-se, posteriormente, intermitentes. Ocorrem geralmente durante seis a oito semanas; alguns doentes experimentam sintomas durante menos de duas semanas, uma minoria de doentes experimentarão sintomas intermitentemente durante meses. Indivíduos que tomam mais do que o equivalente a 50mg de diazepam por dia estão em risco de convulsões e/ou alucinações por abstinência.

Os sintomas comuns associados à descontinuação de BZD estão listados na tabela 2.²⁰

III. QUAIS OS GRUPO DE DOENTES ONDE O USO DE BENZODIAZEPINAS É MAIS PROBLEMÁTICO?

1. Nos que se consideram incapazes de parar a toma dos seus medicamentos por receio em lidar com os sintomas de abstinência.
2. Nos que experimentam tolerância aos efeitos farmacológicos, manifestada através de sintomas de abstinência na cessação ou pela necessidade referida pelo doente em aumentar a dose para manter o controle.
3. Naqueles com risco acrescido para os efeitos secundários da utilização prolongada de BZD. A depressão e a perturbação das funções psicomotora, cognitiva e de memória são problemas que geralmente ocorrem, podendo manifestar-se nos idosos como pseudodemência e trauma devido a quedas.
4. Nos doentes que propositadamente ingerem doses de BZD muito superiores às prescritas, para conseguir o efeito de intoxicação. São doentes, em regra,

CORPO REDATORIAL:

António Faria Vaz (Coordenador), Ana Sofia Magalhães, António Lourenço, João Costa, Mara Guerreiro, Nadine Ribeiro

Utilização de Benzodiazepinas: Um grave problema de saúde pública

joventes, muitas vezes consumidores concomitantes de outras drogas. Estes cidadãos deverão ser referenciados para as instituições que intervêm nos comportamentos aditivos e dependências (DICAD).

O alprazolam encontra-se referenciado como uma BZD a monitorizar, devido a preocupações sobre o seu potencial de abuso e toxicidade

Tabela 2. Sintomatologia associada à síndrome de abstinência às benzodiazepinas *Adaptado da referência 20*

SINTOMAS GERAIS Tendem a ocorrer com a descontinuação de qualquer fármaco do tipo depressor do sistema nervoso central (incluindo álcool).	SINTOMAS ESPECÍFICOS PARA A DESCONTINUAÇÃO DE BZD
Ansiedade, ataques de pânico, depressão e agorafobia	Gosto metálico
Distúrbios do sono	Distorção da audição - sons parecem anormalmente elevados ou estranhos
Irritabilidade, dificuldade de concentração e na memória	Sentimentos de despersonalização e irrealidade
Tremores gerais	Visão distorcida - o doente pode sentir que está a ver através de um véu
Sudorese	Sensação de olfato e toque aumentados e distorcidos
Náuseas, perda de apetite, perda de peso	Dor, rigidez e espasmos musculares, particularmente na face e no couro cabeludo, que podem resultar em dores de cabeça e espasmos musculares
Convulsões (se dose de BZD superior ao equivalente a 50mg de diazepam por dia)	Pensamentos e sentimentos paranóicos

6. ESTRATÉGIAS PARA A DESCONTINUAÇÃO DAS BENZODIAZEPINAS

Diferentes estudos e meta-análises demonstraram mais-valias de distintas magnitudes para as diferentes estratégias de intervenção de descontinuação das BZD. No entanto, muitas destas requerem o uso intensivo de recursos, dificultando a sua aplicação na prática clínica diária.^{2,13-15,19,21-24}

A estratégia com maior nível de evidência tem por base a suspensão gradual da BZD durante várias semanas ou meses.²⁴

As estratégias de **intervenção mínima** incluem a realização de consulta médica única, o envio de cartas personalizadas apelando a cessação das BZD ou a disponibilização de ferramentas que promovam a educação do doente. Podem ser utilizadas de forma isolada ou em conjunto e apresentam uma taxa de sucesso entre 18%-22%.^{2,13-15,19,21-23}

As intervenções que recorrem a **consultas de seguimento com o médico de medicina geral e familiar**, onde é discutido com o doente os benefícios da suspensão gradual da medicação e como esta será realizada e acompanhada, apresentam resultados de sucesso bastante variáveis, entre os 24% e os 62%.^{3,5,13}

Todas as estratégias anteriores poderão ainda ser reforçadas com recurso a fármacos de apoio ou a técnicas psicoterapêuticas cognitivo-comportamentais. No entanto, dado o limitado benefício que aportam face à complexidade

que integram e da menor evidência que apresentam, estas últimas deverão reservar-se para casos de elevada dependência.^{2,13,14,19,22,24}

A associação da suspensão gradual da BZD a consultas de MGF de seguimento e a estratégias de intervenção mínima constitui uma alternativa eficaz e eficiente, com resultados demonstrados na cessação e/ou redução da utilização destes medicamentos em utilizadores de longa duração, sendo a recomendada por este Boletim.

No Anexo I e II a este boletim são fornecidas ferramentas adicionais de suporte à descontinuação gradual das BZD.

O Anexo I "Estratégias para a descontinuação de Benzodiazepinas" destina-se a auxiliar os médicos no tratamento de doentes que cessam o uso de benzodiazepinas.

O Anexo II, dirigido ao cidadão, é um folheto denominado "Razões para parar a toma de calmantes (benzodiazepinas)" e procura ajudar os doentes a decidir se devem cessar as benzodiazepinas que tomam, apresentando estratégias de auxílio para lidar com a abstinência.

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse que possam influenciar avaliações objectivas e o conteúdo científico desta publicação.

Utilização de Benzodiazepinas: Um grave problema de saúde pública

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lader M. Benzodiazepines revisited - will we ever learn? *Addiction* 2011;106:2086-2109
2. Andía A, Romero I. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*. Vol. 22, Nº 2 Abr-Jun 2014.
3. Montes Gómez E. et al. Uso adecuado de Benzodiazepinas en insomnio y ansiedad. *Boletín Canario de Uso Racional del Medicamento del SCS*. Vol. 6 Nº 1 · Octubre 2014
4. Direção Geral de Saúde. NOC N.º 055/2011 atualizada a 21/01/2015. Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos.
5. Vicens C y Fiol F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008; 32: 52-57
6. Ribeiro N, Faria Vaz A. Utilização de benzodiazepinas: Estratégias para o seu uso racional. *Boletim do CIM; ROF* 117 Out/Dez 2015.
7. Barker J, Greenwood M, Jackson M, Crowe F. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a metaanalysis. *CNS Drugs* 2004; 18: 37-48.
8. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JSB, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L and Petri H. Potencial 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
9. Billioti de Gage S, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study *BMJ* 2012;345:e6231
10. AGS choosing wisely workgroup. American geriatrics society identifies five things that healthcare providers and patients should question. *JAGS* 2013;61:622-31
11. Weich S, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014; 348:g1996
12. Furtado C. Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012). Edited by INFARMED. 2013
13. Smith AJ and Tett SE. Improving the use of benzodiazepines –Is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. *BMC Health Services Research* 2010;10:321
14. Mugunthan K, McGuire T and Glasziou P. Minimal intervencions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of General Practice* 2011;DOI: 10.3399/ bjgp11X593857
15. Cormack MA, Sweeney KG, Hughes-Jones H and Foot GA. Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *British Journal of General Practice* 1994;44:5-8
16. European Medicines Agency. Summary of product characteristics for benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics. 1994. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003774.pdf. [Acedido a 03.11.2015]
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guideline Number 113. Generalized anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: management in primary, secondary and community care (partial update). NICE 2011
18. Rull G, Harding M, Huins H. Benzodiazepine Dependence. *Rev Out* 2014. Disponível em: <http://m.patient.media/pdf/215.pdf?v=636221004600287062>; acedido a 27.02.2017
19. Guaiana G, Barbui C. Discontinuing benzodiazepines: best practices. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2016 Jun;25(3):214-6. 26818890.
20. Benzodiazepines: Information for GPs. Department for Health and Ageing, Government of South Australia. August 2014. Disponível em: <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/dbd6d500407749f193d6bb222b2948cf/Benzodiazepines+-+GPs+2017.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=dbd6d500407749f193d6bb222b2948cf>; acedido a 27.02.2017
21. Haute Autorite de sante. Ministere des Affaires sociales et de la sante. Troubles du sommeil: stop a la prescription systematique de somniferes chez les personnes agees
22. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 11; 5:CD009652.
23. Gould RL, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: Meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*, 2014, 204(2), 98-107.
24. Soyka M. Treatment of benzodiazepine dependence. *N Engl J Med* 2017; 376:1147-1157.