

BENZODIAZEPÍNICOS

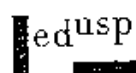
QUATRO DÉCADAS DE EXPERIÊNCIA

Márcio Antonini Bernik

coordenador



Farmacêutica



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Benzodiazepínicos / Márcio A. Bernik (coordenador). – São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1999.

Vários autores.

ISBN: 85-314-0537-8

1. Benzodiazepínicos 2. Benzodiazepínicos – Uso terapêutico I. Bernik, Márcio Antonini.

99-3962

CDD-615.7882

NLM-QV 86

Índices para catálogo sistemático:

1. Benzodiazepínicos : Ação fisiológica e terapêutica :
Farmacologia : Ciências médicas 615.7882

Direitos reservados à

Edusp – Editora da Universidade de São Paulo
Av. Prof. Luciano Gualberto, Travessa J, 374
6º andar – Ed. da Antiga Reitoria – Cidade Universitária
05508-900 – São Paulo – SP – Brasil Fax (0xx11) 818-4151
Tel. (0xx11) 818-4008 / 818-4150
www.usp.br/edusp – e-mail: edusp@edu.usp.br

Printed in Brazil 1999

Foi feito o depósito legal

15. POTENCIAL DE ABUSO DE BENZODIAZEPÍNICOS

*Ronaldo Laranjeira**
*Luís André Castro***

INTRODUÇÃO

O potencial de abuso dos benzodiazepínicos (BZDs), culminando com a síndrome de dependência, é um fenômeno clínico relativamente recente. Foi somente a partir de meados dos anos 70, quando os primeiros estudos clínicos evidenciaram o desenvolvimento de dependência e sintomas de abstinência em doses terapêuticas, que se passou a considerar o risco de os BZDs induzirem o paciente a abuso ou dependência. Mesmo assim, durante algum tempo considerava-se a própria dependência uma complicação rara. Nessa época, o diazepam tornou-se em pouco tempo o BZD mais vendido dentro da classe dos sedativos, hipnóticos e ansiolíticos, chegando a liderar o *ranking* das medicações mais prescritas nos Estados Unidos entre 1972 e 1978 (Hanson & Venturelli, 1995). Muito dessa relutância em aceitar o potencial de abuso dos BZDs deve-se ao perfil benigno de seus efeitos adversos, o que os torna uma droga segura em relação a barbitúricos e outros sedativo-hipnóticos. No come-

* Coordenador da Unidade de Pesquisas em Álcool e Drogas, Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica da Universidade Federal de São Paulo.

** Médico Psiquiatra da Unidade de Pesquisas em Álcool e Drogas, Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica da Universidade Federal de São Paulo.

Quando os pacientes adquirem tolerância a algum desses efeitos, em geral procuram os médicos com o objetivo de persuadi-los a lhes prescrever o BZD ou, então, compram ilegalmente o medicamento (Hanson, 1995). Os usuários crônicos de BZDs podem ser classificados em quatro tipos principais (King, 1994):

1. *Usuários médicos* – Usuários medicados com BZDs por indicação médica, como é o caso dos pacientes portadores de doenças músculo-esqueléticas (por exemplo, os que têm espasmos musculares) e neurológicas (por exemplo, casos de epilepsia). Os usuários médicos raramente abusam ou desenvolvem dependência dos BZDs, quando comparados àqueles com insônia ou estados ansiosos. Uma possível explicação para essa observação clínica é a menor prevalência de características de personalidade e sintomas psiquiátricos entre os pacientes em tratamento por razões médicas. Além disso, existe muita controvérsia sobre se a prescrição de BZDs para determinadas condições médicas, particularmente as doenças músculo-esqueléticas, é efetiva.
2. *Usuários diurnos* – Aqueles que usam BZDs por indicações psiquiátricas, como os pacientes com ansiedade crônica (por exemplo, em casos de transtornos fóbicos). Clinicamente, os pacientes são mais jovens, não manifestam doenças físicas e usam BZDs por curto período de tempo. Supõe-se que uma forte razão para o uso prolongado de BZDs entre esses pacientes seja a gravidade dos transtornos psiquiátricos no início do tratamento.
3. *Usuários noturnos* – Usuários que apresentam alterações crônicas do sono. Estima-se que 15% dos idosos usam algum hipnótico para tratamento de insônia. É o grupo predominante dentre os quatro tipos de usuário de BZDs. Os pacientes são idosos e predominantemente do sexo feminino. Doenças físicas e estados depressivos crônicos são comuns entre eles. Além disso, costumam tomar baixas doses de BZDs. São os usuários de BZDs que mais relutam em se tratar quando desenvolvem dependência. Entretanto, quando se oferece alguma intervenção psicossocial (por exemplo, aconselhamento, terapia de relaxamento) aos pacientes, eles costumam aceitar o tratamento para descontinuar ou reduzir o uso de BZD.
4. *Poliusuários de drogas* – Usuários que compreendem um pequeno grupo de pacientes que usam de forma indiscriminada e ilícita outras drogas de abuso (por exemplo, opióides, psicoestimulantes). Esse tipo de usuário de BZDs apresentam as seguintes características clínicas: *a.* são mais jovens; *b.* usam doses altas diárias de BZDs; *c.* estão mais expostos aos BZDs; *d.* exibem vários problemas psicossociais e médicos

causados pelo abuso de drogas ilícitas. Muitas vezes a desintoxicação desses pacientes tem de ser realizada em uma unidade hospitalar, em virtude do abuso concomitante de várias drogas. Talvez sejam mais bem tratados em unidades para dependentes químicos.

Um comportamento importante dos usuários que abusam de BZDs é “procurar a droga”. Os pacientes, para adquirir o medicamento controlado, empregam várias estratégias ou artifícios quando procuram os médicos, o que torna tensa a relação médico-paciente e causa um certo desconforto ao médico por estar sendo “forçado” pelo paciente a prescrever o medicamento controlado, sem indicação clínica clara. Essa situação clínica em que o médico inicialmente se recusa a prescrever o BZD e depois muda de opinião diante da pressão do paciente, é indicativa de estarmos frente a um paciente que abusa de medicamentos controlado (Samet *et al.*, 1997).

Os principais artifícios usados pelos pacientes para conseguir a prescrição de medicamentos controlados podem ser os seguintes:

- a. adulteração de receitas médicas (por exemplo, roubar prescrições médicas; preencher receitas em branco; xerocar receitas; reescrever as receitas para eles mesmos ou, então, usar outra pessoa para reescrever as receitas médicas; modificar a dosagem do medicamento prescrito, a quantidade de comprimidos prescritos e a data da receita);
- b. diversas queixas somáticas, vagas e de origem indefinida, envolvendo sintomas ansiosos e insônia;
- c. supervalorização dos sintomas, que parece indicar a necessidade de aumentar a dosagem ou de prescrever vários medicamentos controlados;
- d. insistência, no sentido de que nenhum outro medicamento funciona, excetuando aquele com potencial de abuso;
- e. recusa da prescrição de agentes farmacológicos alternativos (por exemplo, relato de alergia a vários medicamentos);
- f. afirmação de que desenvolveu alta tolerância ao medicamento;
- g. insistência para que o médico prescreva algum medicamento controlado na primeira consulta;
- h. ameaças veladas; e
- i. bajulação e elogios, seguidos da solicitação da receita médica (“Você é o único médico que me compreende”).

Outra estratégia comumente empregada pelos pacientes que abusam de BZDs é procurar dois ou mais médicos com o objetivo de obter quan-

tidade razoável de medicamento que possa usar durante determinado período.

Os principais procedimentos para lidar com esse tipo de comportamento são: *a.* desenvolver habilidades para identificar os pacientes com dependência química; *b.* estabelecer limites acerca das indicações clínicas para a prescrição dos medicamentos controlados; e *c.* “simplesmente dizer não” sem se sentir culpado ou desconfortável ao impor limites, procurando discutir com o paciente. É importante considerar esse comportamento um sintoma subjacente à dependência química, que deve ser avaliado e tratado de forma objetiva, evitando-se prescrição. Os médicos devem ter cuidado para não considerarem esse comportamento uma agressão pessoal e, dessa forma, expressarem raiva ou indignarem-se interferindo no tratamento do paciente (Samet *et al.*, 1997).

2. Prescrição Excessiva de BZDs

Os BZDs têm grande margem de segurança, sendo raros os casos de morte por overdose. Entretanto, isso levou muitos médicos a prescrever BZDs de forma abusiva, principalmente os de ação mais curta (tais como o diazepam, o alprazolam e o lorazepam). Acreditava-se que essa classe de medicamentos não apresentava o risco de induzir o paciente à dependência (Hanson & Venturelli, 1995).

a. Características dos Médicos

Os médicos envolvidos com prescrição excessiva de medicamentos controlados podem ser classificados nos seguintes tipos – os chamados 4D (Samet *et al.*, 1997):

- *Médicos desatualizados.* Caracterizam-se pela desinformação sobre aspectos farmacológicos das drogas psicotrópicas (particularmente os BZDs), diagnóstico e tratamento da dor crônica, estados ansiosos, insônia e abuso de drogas, os quais muitas vezes podem exigir a prescrição de algum medicamento controlado. A principal consequência dessa falta de conhecimento são os extremos prescrição excessiva ou insuficiente de medicamentos controlados. É importante que o médico, ao prescrever algum BZD, tenha condições de identificar corretamente em sua prática clínica os pacientes dependentes de drogas.
- *Médicos ludibriados* (do inglês *duped*). Compreendem os médicos que muitas vezes se “deixam enganar” pelos pacientes, em virtude da na-

tureza da relação médico-paciente, baseada na empatia e confiança mútua. Talvez uma das poucas situações clínicas em que os médicos precisam monitorizar a veracidade dos relatos dos pacientes seja naquelas em que se prescreve algum medicamento controlado.

- *Médicos desonestos*. Compreendem aqueles que fornecem receitas de medicamentos controlados em troca de pagamentos em dinheiro. Esses médicos devem ser denunciados aos órgãos responsáveis pela vigilância e pelo cumprimento das leis que regulamentam a prescrição de medicamentos psicotrópicos.
- *Médicos incapacitados* (do inglês *disabled*). São os portadores de alguma condição médica ou psiquiátrica (por exemplo, dependência química, depressão, demência e transtornos da personalidade, principalmente do agrupamento B) que procuram se manter abastecidos de medicamentos controlados mediante vários artifícios (por exemplo, perdas repetidas de seus talonários de receitas controladas). Esses médicos devem ser encaminhados aos órgãos que oferecem assistência e tratamento dos problemas relacionados com responsabilidade profissional do médico.

b. Mecanismos Envolvidos

Os principais mecanismos envolvidos na prescrição excessiva de medicamentos controlados podem ser resumidos da seguinte forma (Samet *et al.*, 1997):

- *Excessiva medicação*. Pode ser definida como a tendência dos médicos de prescrever medicamentos controlados ou não, quando os pacientes persistem em suas queixas de sintomas somáticos e vagos, principalmente diante da pressão para receitar algum medicamento que proporcione alívio imediato. Portanto, não é aconselhável prescrever medicamentos a pacientes com sintomas somáticos vagos, principalmente quando não se dispõe de critérios de indicação bem definidos e claros.
- *Onipotência hipertrofiada*. Compreende a tendência dos médicos de fazer tudo para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os médicos com essas características são facilmente manipulados pelos pacientes que abusam de medicamentos controlados.
- *Fobia de confrontação*. Ocorre principalmente quando o médico se depara com situações clínicas caracterizadas pelo confronto interpessoal. Isso pode ser comprovado pela dificuldade de muitos médicos em estabelecer limites, já que, durante sua graduação médica, foram ensinados a desenvolver habilidades que facilitem o desenvolvimento de

uma relação médico-paciente. Portanto, “dizer não” a um paciente que solicita algum BZD como medicamento é extremamente desagradável.

3. *Uso Prolongado*

O uso prolongado de doses altas de BZDs para o tratamento de transtornos psiquiátricos primários (estados ansiosos e alterações do sono, principalmente as queixas de insônia), que compreende períodos acima de quatro a seis semanas, pode levar ao desenvolvimento de tolerância, abstinência e conseqüentemente dependência, particularmente quando se prescrevem doses elevadas de BZDs de alta potência e de meia-vida curta – midazolam, lorazepam, alprazolam e triazolam (Friedman *et al.*, 1996; Hanson & Venturelli, 1995). Os BZDs devem ser usados por períodos curtos sob supervisão médica rigorosa, especialmente nos casos mais graves.

Segundo os limites impostos pelo FDA, a prescrição de doses acima de 4 mg/dia de alprazolam ou 40 mg/dia de diazepam é um procedimento de risco no que se refere ao desenvolvimento de abuso de BZDs, exceto no caso de pacientes com transtorno de pânico, que podem se beneficiar de dosagens duas a três vezes superiores às preconizadas pelo FDA para tratamento dos estados ansiosos crônicos. As doses consideradas seguras, ou seja, em que o risco de abuso é pequeno, podem ser exemplificadas pelas seguintes dosagens diárias: 5 mg/dia de lorazepam, 2 mg/dia de alprazolam, 4 mg/dia de clonazepam, 20 mg/dia de diazepam e 60 mg/dia de oxazepam. Outro critério clínico que pode ser adotado é a prescrição de doses de BZDs inferiores à metade da dosagem máxima sugerida pelo FDA (Frances & Miller, 1998; Samet *et al.*, 1997). Os pacientes que usam BZDs abusiva e exclusivamente (por exemplo, de 20 mg/dia a 100 mg/dia de diazepam) podem manifestar três padrões de uso típicos, que compreendem: *a.* uso de doses altas de BZDs, ingeridas de uma só vez; *b.* uso de doses altas várias vezes ao longo do dia; *c.* uso de BZDs sob a forma de *binges* (Frances & Miller, 1998).

4. *Inespecificidade da Síndrome de Abstinência*

Os sinais e sintomas de abstinência de BZDs podem mimetizar condições médicas (por exemplo, alguns sintomas são similares aos da gripe) e psiquiátricas para as quais foram prescritos, além de serem subjetivos em sua apresentação e intensidade. Alguns critérios clínicos podem ser empregados para auxiliar o diagnóstico diferencial de abstinência de

BZDs com o reaparecimento da ansiedade, tais como a seqüência temporal dos sintomas de abstinência e uma tríade de manifestações clínicas representadas pela disforia, hiperacusia e gosto metálico na boca, que podem ser sugestivos de uma síndrome de abstinência (Laranjeira & Nicastri, 1996). Ao suspender-se o BZD, os pacientes poderão evoluir da seguinte forma (Friedman *et al.*, 1996):

Tabela 1
Diagnóstico Diferencial dos Benzodiazepínicos

	Seqüência Temporal			Tríade sintomática
	Início	Intensidade máxima	Evolução	
Abstinência de BZDs	2 a 3 dias	7 dias	Redução progressiva após 7 dias.	Disforia, hiperacusia e gosto metálico.
Reaparecimento dos estados ansiosos	7 dias	14 dias	Evolução persistente.	Reaparecimento dos sintomas iniciais.

- *Aparecimento dos sintomas iniciais* (por exemplo, ataques de pânico). Após a suspensão do BZD, os sintomas iniciais são indistinguíveis daqueles que indicaram a prescrição do BZD.
- *Sintomas rebote* (por exemplo, insônia de rebote). Ocorrem após a descontinuação do BZD, particularmente os de meia-vida curta (triazolam) e intermediária (lorazepam). O paciente pode evoluir, apresentando piora da ansiedade, insônia, ataques de pânico e outros sintomas originais, os quais retornam com maior intensidade. Entretanto, a “reação de rebote” não é uma característica específica da dependência, podendo ocorrer mesmo após uma única dose de BZD.
- *Abstinência de BZDs*. A duração e a gravidade da síndrome de abstinência de BZDs dependem dos seguintes fatores: *a.* meia-vida do BZD, principalmente aqueles de meia-vida curta (alprazolam), cujos sintomas de abstinência se iniciam entre 24 e 72 horas, atingem um pico máximo nas primeiras 72 horas e raramente ultrapassam a quarta semana; *b.* potência do BZD, como é o caso dos agentes de alta potência, que têm maior afinidade pelos receptores de BZDs e apresentam um risco de desenvolver abstinência mais elevado; *c.* gravidade da dependência; *d.* dose do BZD, particularmente quando se empregam

doses elevadas (entretanto, o uso de doses consideradas terapêuticas também pode gerar abstinência; e *e.* tempo de exposição ao BZD.

Quadro 1
Características Clínicas da Síndrome de Abstinência de Benzodiazepínicos

Sinais e Sintomas Físicos	Sinais e Sintomas Psíquicos
Ataxia; tinido; mioclonias; hiperatividade autonômica (ex.: sudorese ou taquicardia acima de 100 bpm); náuseas e vômitos; tremores grosseiros das mãos, língua e pálpebras; hipotensão postural ou ortostática; diplopia; hipersensibilidade à luz, a sons e a odores; hipersensibilidade tátil; convulsões tônico-clônico generalizadas; cefaléia; tontura; tensão muscular; letargia, fraqueza ou mal-estar geral; anorexia; perda de peso; rubor facial; dores musculares; sensação de calor e frio; gosto metálico.	Ansiedade; alucinações ou ilusões visuais, táteis ou auditivas transitórias; delírios (ex.: delírios paranóides); agitação ou excitação psicomotora; despersonalização; desrealização; agorafobia; ataques de pânico; delirium; depressão; irritabilidade; apatia; disforia; indisposição; prejuízos de memória; dificuldade de concentração; insônia; pesadelos.

5. Histórico de Abuso de Drogas

Os pacientes que apresentam antecedentes de abuso de álcool e drogas tendem a experimentar os efeitos farmacológicos dos BZDs como “reforçadores”, o que não ocorre com os indivíduos normais, ansiosos ou que não apresentam histórico de abuso de drogas. Entretanto, alcoolistas e usuários de drogas em geral não abusam apenas de BZDs por causa de seus efeitos euforizantes, porque sua capacidade reforçativa é fraca quando comparada à dos opiáceos, psicoestimulantes e barbitúricos de ação intermediária. Portanto, os mecanismos envolvidos no desenvolvimento dessa dependência cruzada entre as drogas de abuso lícitas ou ilícitas ainda são desconhecidos (Frances & Miller, 1998):

- a. *Opióides.* O uso de BZDs por usuários de opióides é freqüente, já que esta combinação pode potencializar seus efeitos reforçadores. Os usuários crônicos de heroína relatam que os BZDs costumam contrabalançar o fenômeno da tolerância ao diminuir a quantidade necessária de opiáceos para conseguir os efeitos desejados (Hanson & Venturelli, 1995).
- b. *Cocaína.* Os BZDs (alprazolam e lorazepam) podem reduzir o *crashing* após o uso de grande quantidade de cocaína (Hanson & Venturelli,

- 1995). Alguns usam os BZDs (triazolam) para tratar a insônia que acompanha a abstinência de cocaína (Frances & Miller, 1998).
- c. *Álcool*. Estima-se que 21% dos alcoolistas utilizam com frequência os BZDs ao perceberem que seus efeitos farmacológicos são agradáveis. Outro fator comum da associação de BZDs com drogas depressoras do SNC (particularmente o etanol) é a obtenção mais rápida dos “efeitos reforçadores”, o que pode ser extremamente perigoso, em virtude da sinergia dessas duas substâncias psicoativas. Os alcoolistas também costumam abusar dos BZDs para aliviar a síndrome de abstinência alcoólica ou “ressaca” do dia anterior. Outros usam ansiolíticos para criar um estado de intoxicação sem desagradável hálito etílico (Hanson & Venturelli, 1995).
- d. *Alucinógenos e Psicoestimulantes*. Os usuários de drogas com potencial de abuso (principalmente os psicoestimulantes, o LSD e outros alucinógenos) costumam consumir BZDs para atenuar os sintomas desagradáveis da síndrome de abstinência (Hanson & Venturelli, 1995).

MEDIDAS PREVENTIVAS

O uso racional dos BZD compreende as seguintes medidas preventivas:

- a. tratar a síndrome clínica para a qual o BZD foi indicado;
- b. associar intervenções não-farmacológicas (por exemplo, tratamentos psicossociais), quando for o caso;
- c. reconsiderar o diagnóstico nos casos de resposta terapêutica insignificante ou, então, quando é necessário aumentar a dose ou manter o BZD por tempo mais prolongado do que inicialmente estimado;
- d. monitorizar o uso abusivo do BZD;
- e. considerar os riscos e benefícios de um tratamento com BZD;
- f. excluir abuso de outras drogas subjacentes à condição clínica ou psiquiátrica antes de prescrever alguma medicação controlada;
- g. registrar e documentar na ficha de evolução, especificando-se o diagnóstico clínico, as indicações clínicas e a evolução do tratamento;
- h. identificar os principais artifícios para obter prescrições de BZDs, recusando-os com firmeza e calma (Friedman *et al.*, 1996; Samet *et al.*, 1997).

Na maioria dos casos, a síndrome de dependência de BZDs ocorre insidiosamente ao longo de anos. Em geral, os pacientes são tratados cro-

nicamente por causa de algum sintoma ansioso ou queixa de insônia. Quando se tenta suspender o BZD, os sintomas de abstinência são interpretados pelos médicos como indício de agravamento do quadro clínico, o que os leva a restituir o medicamento. Nesse intervalo de tempo, o paciente desenvolve tolerância aos efeitos farmacológicos e, conseqüentemente, é necessário aumentar a dose do BZD, perpetuando o processo de dependência. Portanto, o paciente passa a incorporar o medicamento em todas as suas atividades sociais e profissionais, desenvolvendo novas crenças, expectativas e atitudes que reforçam esse círculo vicioso. Quando se constata que o paciente desenvolveu grave dependência e se decide iniciar um esquema de redução gradual do BZD, já é tarde demais em virtude da complexidade do tratamento desse tipo de dependência (Hanson & Venturelli, 1995). Dessa forma, antes de prescrever algum BZD para o tratamento ou alívio sintomático de estados ansiosos e insônia, deve-se procurar outras alternativas terapêuticas, tais como:

- a. agentes farmacológicos que não pertencem à classe dos BZDs (antidepressivos, buspirona e hidroxizina);
- b. intervenções psicossociais, tais como intervenções psicoterápicas (por exemplo, terapia cognitivo-comportamental, treinamento de relaxamento e treinamento de assertividade) e grupos de auto-ajuda;
- c. combinação de intervenções farmacológicas e psicossociais (Frances & Miller, 1998; Samet *et al.*, 1997).

Quadro 2

Tratamentos Alternativos dos Estados Ansiosos e da Insônia

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)	Buspirona
Transtorno de Pânico Insônia	ISRS Zolpidem Antidepressivos sedativos (amitriptilina e trazodone) Anti-histamínicos sedativos

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FRANCES, R. J. & MILLER, S. I. *Clinical Textbook of Addictive Disorders*. 2. ed. New York. The Guilford Press, 1998.
- FRIEDMAN, L.; FLEMING, N. F.; ROBERTS, D. H. & HYMAN, S. E. *Source Book of Substance Abuse and Addiction*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996.

- HANSON, G. & VENTURELLI, P. J. *Drugs and Society*. 4. ed. Boston, Jones and Bartlett Publishers, 1995.
- KING, M. B. "Long-Term Benzodiazepine Users: A Mixed Bag". *Addiction*, 89:1367-1370, 1994.
- LARANJEIRA, R. R. & NICASTRI, S. "Abuso e Dependência de Álcool e Drogas". In: ALMEIDA, O. P.; DRACU, L. & LARANJEIRA, R. R. *Manual de Psiquiatria*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996.
- SAMET, J. H.; O'CONNOR, P. G. & STEIN, M. D. *Clínicas Médicas da América do Norte: Abuso de Álcool e de Outras Drogas*. 1. ed. Rio de Janeiro, Interlivros, 1997.