

**FAMENE- FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA  
RESIDENCIA DE MEDICINA DE FAMILIA E COMUNIDADE**

**JOÃO ANTÔNIO ALVES GONÇALVES**

**ABUSO DOS BENZODIAZEPINICOS E PROCESSO DE DESMAME DOS  
USUÁRIOS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**JOÃO PESSOA - PARAÍBA  
2022**

JOÃO ANTÔNIO ALVES GONÇALVES

**ABUSO DOS BENZODIAZEPINICOS E PROCESSO DE DESMAME DOS  
USUÁRIOS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Residência (TCR) apresentado ao Programa de Residência em medicina da família e comunidade, realizado na FAMENE, como requisito parcial para obtenção do título de Médico da família.

**Orientadora:** Layza de Souza Chaves Deininger.

PARAÍBA/2022

JOÃO ANTÔNIO ALVES GONÇALVES

**ABUSO DOS BENZODIAZEPINICOS E PROCESSO DE DESMAME DOS  
USUÁRIOS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Residência (TCR) apresentado ao Programa de Residência em medicina da família e comunidade, como requisito parcial para obtenção do título de Médico da família, por uma comissão examinadora formada pelos seguintes professores:

---

Profa. Dra. Layza de Souza Chaves Deininger  
Professora Orientadora - FAMENE

---

Profa. Dra. Kerle Dayana Tavares de Lucena  
Professora Examinadora - FAMENE

---

Profa. Cristina Maria Lira Batista Seixas  
Professora Examinadora - FAMENE

João Pessoa, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

NOTA: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradeço à Deus, pois sem ele nada seria possível.*

*Agradeço aos meus pais (Evandro Alves Gonçalves e Francisca Nubia Gonçalves) pelo dom da vida e por todo ensinamento.*

*Agradeço a minha orientadora (Layza de Souza Chaves Deininger), por toda orientação e apoio em minha formação.*

*Agradeço a minha coordenadora da residência (Cristina Maria Lira Batista Seixas) por todo esforço dado para que eu pudesse finalizar meu curso.*

## RESUMO

**Objetivo:** descrever os resultados com maior evidência disponíveis na literatura sobre o abuso no uso dos benzodiazepínicos e o processo de desmame. **Métodos:** trata-se de uma revisão sistemática da literatura. Foi realizada pesquisa nos bancos de dados PubMed, EMBASE, Scopus, Cochrane Library, SciELO, e LILACS, para estudos publicados até 2 de fevereiro de 2022. Foram utilizados os seguintes descritores utilizando o Booleano AND: Benzodiazepine; Discontinuing long-term; Drug tapering; Withdrawal. Os seguintes filtros foram utilizados para chegar ao resultado final esperado: “Randomized Controlled Trial”; “Randomized Clinical Trial”; “Meta-Analysis”; “Systematic Reviews”; “Clinical Trial”. **Resultados:** Segundo a estratégia de busca, foram encontrados 238 estudos com os descritores supracitados, os quais foram novamente avaliados segundo seu desenho e relevância conforme os filtros do tipo de estudo e critérios de inclusão. Ao final restaram 29 estudos completos que descreveram os sintomas e mecanismos de retirada dos benzodiazepínicos, dos quais, 9 trabalhos seguiram os critérios de nível de evidência para análise estatística. **Conclusão:** Os anticonvulsivantes têm evidências de suporte de pequenos relatos de casos; a carbamazepina mostra algum potencial para auxiliar a conclusão da redução gradual e reduzir a gravidade da abstinência. Essas conclusões devem ser consideradas à luz de uma série de inconsistências entre os estudos na literatura. Os resultados deste artigo de revisão destacam a necessidade de pesquisas adicionais sobre estratégias ideais para facilitar a redução bem-sucedida de benzodiazepínicos. **Palavras-chave:** Benzodiazepínicos; Descontinuar a longo prazo; Redução de drogas; desmame; retirada.

## **ABSTRACT**

**Objective:** to describe the results with the most evidence available in the literature on abuse in the use of benzodiazepines and the weaning process. **Methods:** this is a systematic literature review. PubMed, EMBASE, Scopus, Cochrane Library, SciELO, and LILACS databases were searched for studies published until February 2, 2022. The following descriptors were used using the Boolean AND: Benzodiazepine; Discontinuing long term; Drug tapering; Withdrawal. The following filters were used to arrive at the expected final result: "Randomized Controlled Trial"; "Randomized Clinical Trial"; "Meta-Analysis"; "Systematic Reviews"; "Clinical Trial". **Results:** According to the search strategy, 238 studies were found with the aforementioned descriptors, which were again evaluated according to their design and relevance according to the filters of the type of study and inclusion criteria. In the end, there were 29 complete studies that described the symptoms and mechanisms of benzodiazepine withdrawal, of which 9 studies followed the level of evidence criteria for statistical analysis. **Conclusion:** Anticonvulsants have supporting evidence from small case reports; carbamazepine shows some potential to aid completion of tapering and reduce the severity of withdrawal. These conclusions must be considered in light of a number of inconsistencies between studies in the literature. The results of this review article highlight the need for additional research on optimal strategies to facilitate successful benzodiazepine taper.

**Keywords:** Benzodiazepines; Long-term discontinue; Drug Reduction; weaning; withdrawal.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Número de artigos segundo o desenho do estudo.....	6
---	---

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**LILACS** – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da saúde

**MEDLINE** – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

**MeSH** – *Medical Subject Headings*

**PB** – Paraíba

**SciELO** – *Scientific Electronic Library Online*

**ECR** – Ensaio clínico randomizado

**MINORS** - Índice Metodológico para Estudos Não-randomizados.



## SÚMARIO

<b>Introdução</b> .....	1
<b>Objetivo</b> .....	4
<b>Métodos</b> .....	5
<b>Resultados</b> .....	7
<b>Literatura</b> .....	16
<b>Discussão</b> .....	21
<b>Conclusão</b> .....	24
<b>Referências</b> .....	25

## 1. INTRODUÇÃO

Os transtornos de ansiedade são um dos transtornos psiquiátricos mais frequentes encontrados na população geral. Nos últimos 40 anos, os medicamentos benzodiazepínicos têm sido o tratamento de referência para transtornos de ansiedade, devido seus potentes efeitos ansiolíticos, seu rápido início de ação e sua boa tolerabilidade geral (PENG *et al.*, 2022; GALLO *et al.*, 2021).

Além disso, os benzodiazepínicos, como por exemplo clonazepam, alprazolam e o diazepam, que são os mais prescritos na atenção primária, também são eficazes no tratamento da insônia aguda, mas expõem os pacientes a muitas reações adversas a medicamentos (YAMAMOTO *et al.*, 2021; MORERA-FUMERO *et al.*, 2020).

Em primeiro lugar, sua atividade ansiolítica está associada a um efeito sedativo, caracterizados por diminuição da vigilância, desempenho psicomotor, sonolência e memória deficiente (BALON *et al.*, 2020; KUBOVÁ *et al.*, 2019). Isso traz um risco aumentado de quedas, acidentes de trabalho e acidentes de trânsito (IGLESIA-LARRAD *et al.*, 2020).

Em segundo lugar, o uso prolongado de benzodiazepínicos pode levar a o desenvolvimento de dependência de benzodiazepínicos devido mudanças adaptativas nas vias neuroquímicas quais essas drogas atuam no cérebro (SOYKA *et al.*, 2019; ROWAN-ROBINSON *et al.*, 2019).

Benzodiazepina dependência pode ser revelada pelo surgimento de uma síndrome de abstinência transitória, caracterizada por agitação, ansiedade e

distúrbios do sono, quando as tentativas são feitas para descontinuar os benzodiazepínicos. Esses sintomas são angustiantes para o paciente e frequentemente levam a uma retornar ao uso de benzodiazepínicos (VORSPAN *et al.*, 2018).

À luz dessas desvantagens, a prática médica atual, muitas vezes consagrada em recomendações oficiais de prescrição, tende a limitar o uso de benzodiazepínicos no tratamento de transtornos de ansiedade, restringindo a prescrição a regimes de curta duração (seis meses), propondo alternativas de tratamento de primeira linha para sujeitos ativos, como certos antidepressivos, ou pelo uso de medicamentos não farmacológicos (BALON *et al.*, 2020; KUBOVÁ *et al.*, 2019).

Além disso, os pacientes que receberam benzodiazepínicos por muitos anos podem se beneficiar mais com sua interrupção que com a continuidade desse medicamento. O uso de benzodiazepínicos na comunidade frequentemente vai além da gestão médica rigorosa de transtorno de ansiedade generalizada e a extensão do uso inapropriado de benzodiazepínicos no continente Americano e Europeu é estimado como alto (PENG *et al.*, 2022; GALLO *et al.*, 2021).

Do ponto de vista da saúde pública, essa alta prevalência do uso de benzodiazepínicos aumenta os riscos associados aos efeitos sedativos dessas drogas e seu desmame pode levar a sintomas de retirada que necessitem de atenção hospitalar. Neste sentido, o Ministério da Saúde de diversos países, como a França, identificou redução de uso injustificado de benzodiazepínicos na comunidade como principal objetivo de saúde na atenção terciária (CHAPOUTOT *et al.*, 2021).

## 2. OBJETIVO

Descrever os resultados com maior evidência disponíveis na literatura sobre o abuso no uso dos benzodiazepínicos e o processo de desmame.

### 3. MÉTODOS

As diretrizes do PRISMA foram seguidas para realizar esta revisão sistemática da literatura. Foi realizada pesquisa com os mesmos descritores e nos bancos de dados PubMed, EMBASE, Scopus, Cochrane Library, SciELO, e LILACS, para estudos publicados até 2 de fevereiro de 2022. Foram utilizados os seguintes descritores: *Benzodiazepine*; *Discontinuing long-term*; *Drug tapering*; *Withdrawal*. Os seguintes filtros foram utilizados para chegar ao resultado final esperado: "Randomized Controlled Trial"; "Randomized Clinical Trial"; "Meta-Analysis"; "Systematic Reviews"; "Clinical Trial".

Os estudos encontrados foram submetidos aos seguintes critérios de inclusão: Estudos relacionados ao tema proposto; Estudos com nível de evidência I – II para análise estatística; Estudos com nível de evidência I – IV para composição de literatura; Estudos publicados em revistas indexadas; Artigos nos idiomas: inglês, espanhol e português; Pesquisas realizadas em humanos; Artigos disponíveis na versão completa. Os critérios de exclusão foram: Estudos de relato de caso simples ou metodologia com baixa confiabilidade.

Foram coletados os seguintes dados: Desenho do estudo; Objetivo e desfecho do estudo. As avaliações de qualidade foram realizadas com os critérios do Índice Metodológico para Estudos Não-randomizados (MINORS).

Por esse trabalho se tratar de um artigo de revisão sistemática, não se faz necessário submeter ao comitê de ética e pesquisa com seres humanos.

**Comentado [L1]:** Não tem anos anteriores? Tipo 10 anos? 5 anos?

**Comentado [JAAG2R1]:** Não, pq na revisão sistemática você inclui todos os artigos disponíveis, sem limite de anos, segundo os critérios de inclusão.

## 4. RESULTADOS

### Identificação dos estudos e características

Segundo a estratégia de busca, foram encontrados 238 estudos com os descritores supracitados, os quais foram novamente avaliados segundo seu desenho e relevância conforme os filtros do tipo de estudo e critérios de inclusão. Ao final restaram 29 estudos completos que descreveram os sintomas e mecanismos de retirada dos benzodiazepínicos, dos quais, 9 trabalhos seguiram os critérios de nível de evidência para análise estatística, os quais foram incluídos na Tabela 1.

Foram incluídos um total de 66.758 pacientes (Segundo soma dos artigos incluídos) com média de idade de  $45,3 \pm 10,8$ . O tempo de seguimento médio entre os estudos foi variável, de 5-60 meses. Observou-se grande heterogeneidade em relação ao desenho do estudo. A pontuação MINORS foi de 11,42. Os artigos selecionados apresentaram as seguintes características: Sete ensaios clínicos, Três meta-análises, seis revisões sistemáticas, quatro estudos biomecânicos e um estudo retrospectivo (Figura 1).

**Comentado [L3]:** Como assim? Você somou todos os estudos, de onde veio esses números se só foram artigos???. Precisa deixar claro.

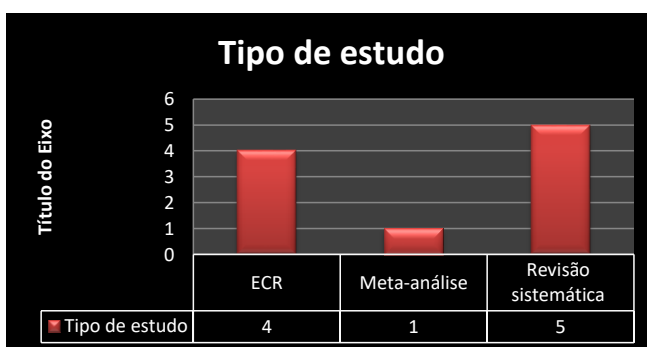


Figura 1. Número de artigos segundo o desenho do estudo.

## Avaliação clínica

A avaliação clínica foi descrita em 95% dos trabalhos incluídos. Dentre os métodos de avaliação descritos, estavam principalmente as escalas. Os sintomas de abstinência de benzodiazepina foram avaliados com Questionário de sintomas de abstinência de benzodiazepina (BWSQ). Já os sintomas de ansiedade, avaliados com a Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). Outras medidas subjetivas também foram empregadas, como satisfação do paciente e SF-36.

## Resultados clínicos

Na literatura incluída, não havia dados suficientes para relatar um tamanho de efeito agrupado para os resultados clínicos YAMAMOTO et al., 2021; INOUE et al., 2021; GALLO et al., 2021; MORERA et al., 2020., COHEN et al., 2019; BAANDRUP et al., 2018;BAANDRUP et al., 2016; BAANDRUP et al., 2016; VICENS et al., 2016; GOULD et al., 2014).

O risco de viés foi alto em todos os ensaios, exceto um. A Análise Sequencial de Testes mostrou imprecisão para todas as comparações. Para a descontinuação de benzodiazepínicos, encontramos um benefício potencial de valproato no final da intervenção (1 estudo, 27 participantes; razão de risco (RR) 2,55, intervalo de confiança de 95% (IC) 1,08 a 6,03; evidência de qualidade moderada) e de antidepressivos tricíclicos no seguimento mais longo (1 estudo, 47 participantes; RR 2,20, IC 95% 1,27 a 3,82). Encontramos efeitos potencialmente positivos nos sintomas de

**Comentado [JAAG4]:** Todos os resultados são dos artigos, por isso descrito entre parênteses a quantidade de artigo, o risco relativo e tempo de seguimento, conforme a variável descrita

abstinência de benzodiazepínicos da pregabalina (1 estudo, 106 participantes; diferença média (MD) -3,10 pontos, IC 95% -3,51 a -2,69; evidência de qualidade moderada).

As seguintes intervenções farmacológicas reduziram os sintomas de ansiedade no final da intervenção: carbamazepina (1 estudo, 36 participantes; MD -6,00 pontos, IC 95% -9,58 a -2,42), pregabalina (1 estudo, 106 participantes; MD -4,80 pontos, IC 95% -5,28 a -4,32; evidência de qualidade baixa), e captodiame (1 estudo, 81 participantes; MD -5,70 pontos, IC 95% -6,05 a -5,35; evidência de qualidade muito baixa).

Dois tratamentos farmacológicos pareceram reduzir a proporção de participantes que recaíram no uso de benzodiazepínicos: valproato (1 estudo, 27 participantes; RR 0,31, IC 95% 0,11 a 0,90; evidência de qualidade muito baixa) e ciamemazina (1 estudo, 124 participantes; RR 0,33, IC 95% 0,14 a 0,78; evidência de qualidade muito baixa).

### **Complicações**

Geralmente, os eventos adversos foram insuficientemente relatados. Especificamente, um dos ensaios com flumazenil foi descontinuado devido a reações de pânico graves.

Em suma, existem poucas evidências com nível forte sobre o tema abordado, os de maior relevância foram coletados e podem ser observados na Tabela 1, a seguir.



**Tabela 1.** Representação dos artigos coletados no estudo.

<b>ESTUDO</b>	<b>DESENHO DO ESTUDO</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>DESFECHO CLÍNICO</b>
Inoue et al (2021)	ECR	Avaliar a prevalência e fatores associados a sintomas agudos de abstinência após 24 semanas de tratamento com eszopiclona em pacientes com insônia crônica	A dependência e a baixa adesão podem contribuir para os sintomas de abstinência com o uso prolongado de BZD. Acredita-se que fornecer orientações para garantir a conformidade adequada é a melhor maneira de mitigar os sintomas de abstinência.
Gallo et al (2021)	Revisão sistemática	Revisar a literatura sobre a segurança e eficácia do flumazenil nos transtornos por uso de benzodiazepínicos e identificar lacunas na literatura.	Embora o flumazenil mostre eficácia promissora no manejo de transtornos por uso e abstinência de benzodiazepínicos, mais ensaios clínicos randomizados são necessários antes que uma recomendação definitiva possa ser feita em torno de seu uso.
Morera-Fumero	Revisão	Melatonina	A MLT tem um lugar

et al (2020)	sistemática	(MLT) e agonistas de melatonina como tratamentos para benzodiazepínicos e abstinência de hipnóticos (BZD/HYP) em pacientes com insônia primária.	no arsenal médico para tratar a suspensão/redução do consumo de BZD/HYP em pacientes com insônia primária.
Cohen et al (2019)	Revisão sistemática	Avaliar a descontinuação de drogas psicotrópicas de participantes em ensaios controlados randomizados	ECRs usam a descontinuação de drogas para estudar várias questões-chave em psicofarmacologia, mas raramente justificam como eles a implementam ou reconhecem que possíveis sintomas de abstinência podem ameaçar a validade interna. É necessário reavaliar o uso da descontinuação da droga e o reconhecimento dos sintomas de abstinência nos ECRs.
Baandrup et al (2018)	Revisão sistemática	Avaliar os benefícios e malefícios das	Dada a baixa ou muito baixa qualidade das evidências para os

---

intervenções farmacológicas para facilitar a descontinuação do uso crônico de benzodiazepínicos.	resultados relatados e o pequeno número de estudos identificados com um número limitado de participantes para cada comparação, não é possível tirar conclusões firmes sobre intervenções farmacológicas para facilitar o uso de benzodiazepínicos descontinuação em usuários crônicos de benzodiazepínicos. Devido à má notificação, os eventos adversos não puderam ser avaliados de forma confiável em todos os ensaios. São necessários mais ensaios clínicos randomizados com menor risco de erros sistemáticos ('viés') e de erros aleatórios ('jogo de azar') e relatórios melhores e completos de resultados clínicos
--	--

---

			centrados no paciente e de longo prazo. Tais ensaios devem ser conduzidos independentemente do envolvimento da indústria.
Kaltenborn et al (2017)	Revisão sistemática	Avaliar a tenodese do extensor radial longo do carpo minimamente invasiva modificada para dissociação do escafo-semilunar.	O método apresentado parece ter tanto sucesso quanto outras técnicas descritas na literatura. É menos invasivo e, portanto, mais amigável ao paciente, sem prejudicar a viabilidade de opções de resgate futuras. No entanto, a taxa de queixas pós-operatórias foi bastante elevada.
Baandrup et al (2016)	ECR	Investigar como a melatonina de liberação prolongada afeta os padrões de atividade de repouso em pacientes medicados com doença mental	Nossos dados sugerem a melatonina como um auxílio durante a retirada de benzodiazepínicos para pacientes angustiados por ciclos circadianos de atividade de repouso interrompidos. A

		grave e se a redução da dose de benzodiazepínicos está associada a alterações nos parâmetros do ritmo circadiano.	redução gradual do benzodiazepínico pode resultar em diminuição do comportamento sedentário, mas são necessárias mais pesquisas.
Baandrup et al (2016)	ECR	Avaliar se a melatonina de liberação prolongada pode facilitar a retirada do uso de benzodiazepínicos a longo prazo em pacientes com esquizofrenia ou transtorno bipolar.	A dosagem de benzodiazepina foi comparativamente baixa entre os grupos após 24 semanas de redução gradual guiada da dose. Nesse contexto, a melatonina de liberação prolongada não pareceu facilitar ainda mais a descontinuação dos benzodiazepínicos.
Vicens et al (2016)	ECR	Avaliar a eficácia de 3 anos de duas intervenções de cuidados primários prestados por GPs na cessação do uso de BZD em	As intervenções foram eficazes na cessação do uso de BZD; a maioria dos pacientes que descontinuaram em 12 meses permaneceu abstinente em 3 anos. A descontinuação do uso de BZD não teve

		usuários de longo prazo.	efeito significativo na ansiedade, depressão ou qualidade do sono.
Gould et al (2014)	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Revisar as evidências de intervenções destinadas a reduzir o uso de benzodiazepínicos em idosos.	A retirada supervisionada de benzodiazepínicos com psicoterapia deve ser considerada em idosos, embora razões pragmáticas possam exigir a consideração de outras estratégias, como revisão da medicação.

Fonte: Acervo do autor, 2022.

## 5. LITERATURA

Os benzodiazepínicos exibem seus efeitos através do sistema nervoso central e tratam uma variedade de condições através de suas propriedades ansiolíticas, anticonvulsivantes e hipnóticas. O uso a longo prazo de benzodiazepínicos permanece controverso (PENG *et al.*, 2022); muitos pacientes requerem descontinuação devido à redução da eficácia do medicamento, e o desenvolvimento de um distúrbio sedativo ou efeitos colaterais indesejados. Os efeitos adversos observados podem incluir desinibição, agressividade e overdose, particularmente quando os benzodiazepínicos são combinado com álcool ou outras drogas (JONES *et al.*, 2011).

Em um estudo com 65.912 pacientes no hospital e na comunidade práticas assistenciais, os diagnósticos mais frequentes associados à prescrição de benzodiazepínicos foram depressão e outros transtornos por uso de substâncias. Além disso, indivíduos com álcool, tabaco ou outros diagnósticos de transtorno por uso de substâncias eram mais propensos a receber grandes doses ( $\geq 30$  mg de equivalentes de diazepam diariamente) em relação àqueles sem esses diagnósticos (KROLL *et al.*, 2016).

### **Desmame dos benzodiazepínicos**

Para uma parcela substancial de pessoas que tomam benzodiazepínicos a longo prazo, a descontinuação pode ser difícil (PENG *et al.*, 2022). A interrupção abrupta de benzodiazepínicos geralmente resulta em menores taxas de sucesso de retirada e efeitos colaterais mais graves quando comparados com afunilamentos mais lentos (CANTOPHER *et al.*, 1990). No entanto, descontinuação bem-sucedida pode resultar em melhora da memória, funcionamento cognitivo geral e equilíbrio, particularmente em adultos mais velhos (LADER *et al.*, 2009).

Estratégias propostas para cessação de benzodiazepina incluíram um esquema de redução de dose semanal de 25% (VOSHAAR *et al.*, 2003), retirada guiada por sintomas (quatro semanas a 12 meses) (CHAPOUTOT *et al.*, 2021), redução gradual em um oitavo da dose diária a cada duas semanas, e mudança para um benzodiazepínico com meia-vida mais longa para minimizar os sintomas de ruptura (DENIS *et al.*, 2006).

Uma redução semanal de 25% da dose foi a estratégia de redução mais frequentemente investigada e demonstrou resultados superiores (como definida

pela proporção de participantes que descontinuam com sucesso o uso de benzodiazepínicos) quando em comparação com estudos que investigam estratégias alternativas de redução de dose semanal (VOSHAAR *et al.*, 2003). A retirada guiada por sintomas também demonstrou eficácia, com até 70% dos pacientes experimentando uma cessação bem sucedida contínua por um período de até três anos após supervisão na descontinuação (ASHTON, 1987).

No entanto, muitas pessoas ainda lutam não apenas para completar uma redução gradual, mas também permanecer livre de benzodiazepinas a longo prazo. Fatores associados ao afunilamento e os resultados pós-redução incluem a duração do uso de benzodiazepínicos, tipo de benzodiazepínicos usado, condições psiquiátricas concomitantes, uso de outra substância, aumento associado de estratégias e esquemas de redução de benzodiazepínicos (LADER *et al.*, 2009; LADER & KYRIACOU, 2016; SOYKA, 2017; VOSHAAR *et al.*, 2006b).

A descontinuação de benzodiazepínicos após uso prolongado pode ser complicada por sintomas de abstinência de benzodiazepínicos e um retorno ou exacerbação dos níveis pré-tratamento de ansiedade (ansiedade de rebote), que muitas vezes resulta em descontinuação fracassada (PENG *et al.*, 2022; GALLO *et al.*, 2021).

Embora uma redução lenta de benzodiazepínicos possa mitigar alguns desses sintomas, muitos pacientes experimentam sofrimento grave durante a descontinuação, destacando a necessidade de tratamentos para ajudar na redução bem-sucedida de benzodiazepínicos (YAMAMOTO *et al.*, 2021; INOUE *et al.*, 2021; GALLO *et al.*, 2021; MORERA *et al.*, 2020., COHEN *et al.*, 2019;



BAANDRUP et al., 2018; BAANDRUP et al., 2016; BAANDRUP et al., 2016; VICENS et al., 2016; GOULD et al., 2014)..

Uma das maiores metanálises de estratégias de aumento examinaram 21 estudos, incluindo um total de 1.261 participantes com uso de benzodiazepínicos por pelo menos três meses (VOSHAAR *et al.*, 2006A). Os resultados indicaram que estratégias de descontinuação de benzodiazepínicos usando imipramina tiveram taxas de sucesso significativamente maior do que outros tipos de abordagens. Além disso, a carbamazepina demonstrou maior taxa de sucesso de descontinuação aproximando-se da significância ( $p=0,06$ ); trazodona não mostrou efeito estatisticamente significativo sobre a probabilidade de descontinuação de benzodiazepina bem sucedida.

Todavia, neste momento, não há diretrizes de tratamento de consenso sobre o uso de medicamentos adjuvantes para auxiliar na conclusão das reduções de benzodiazepínicos e outros estudos de estratégias de tratamento farmacológico produziram resultados mistos. Essas estratégias incluem o uso de antidepressivos, ansiolíticos serotoninérgicos, anticonvulsivantes, betabloqueadores, progesterona e antagonistas de benzodiazepina (PENG *et al.*, 2022; GALLO *et al.*, 2021).

Esta revisão encontrou 5 estudos que incluíram participantes com um diagnóstico e estatística Manual de Transtornos Mentais, Terceira Edição (DSM-III) (APA, 1980) ou Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quarta Edição (DSM-IV) (APA, 1994) diagnóstico de abuso ou dependência de benzodiazepínicos. Não havia estudos que utilizaram os critérios diagnósticos do DSM-5 (APA, 2013).

Esses estudos testaram medicamentos antiepilépticos (oxcarbamazepina, carbamazepina, pregabalina) e o antagonista benzodiazepínico flumazenil como potenciais estratégias de aumento do sucesso. A oxcarbamazepina tem sido hipotetizada para mitigar a abstinência de benzodiazepina e álcool via sua capacidade de estabilizar as membranas neurais e reduzir a transmissão glutamatérgica (KOETHE *et al.*, 2007).

Em uma pequena série de casos (N=10) de Croissant *et al.* (2008) examinando a conclusão do cone e sintomas de abstinência, indivíduos com dependência de benzodiazepínicos do DSM-IV que receberam a oxcarbamazepina foram capazes de atingir a desintoxicação de benzodiazepínicos em um intervalo de 11 a 19 dias.

O regime de redução gradual consistiu em uma conversão para equivalentes de diazepam e, em seguida, uma redução de 25% da dose de benzodiazepina a cada 2 dias para participantes em uma dose alta (> 30 mg/d diazepam equivalentes) e uma redução de 5 mg de diazepam a cada 2 dias para aqueles em uma dose baixa (até 30 mg/dia). Aqueles que preencheram os critérios para transtornos psiquiátricos adicionais (incluindo outras substâncias transtornos de uso) nos últimos 12 meses foram excluídos do estudo.

Todos os participantes negaram sintomas de abstinência medidos pelo *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Revised Version* e completaram a redução gradual de benzodiazepínicos. As limitações deste estudo incluíram uma ampla gama de uso de benzodiazepínicos entre seus participantes (média de 91 mg de diazepam equivalentes/dia, intervalo de 20-300 mg por dia), nenhum grupo de comparação com placebo, nenhum relato

de tentativas de retirada sem sucesso e falta de um período de acompanhamento definido.

A carbamazepina, outra droga antiepiléptica, é hipotetizada para reduzir a benzodiazepina sintomas de abstinência através de múltiplas vias, como por sua influência sobre a resposta do hormônio adrenocorticotrófico ao hormônio liberador de corticotrofina e norepinefrina (SOYKA *et al.*, 2019; ROWAN-ROBINSON *et al.*, 2019).

## 6. DISCUSSÃO

Nesta pesquisa os principais achados descrevem que o uso de benzodiazepínicos (alprazolam, clonazepam, diazepam) e sedativos relacionados vem aumentando. Além disso, tem havido um número crescente de novas substâncias psicoativas não regulamentadas, incluindo benzodiazepinas de *design*.

Os benzodiazepínicos possuem propriedades neurobiológicas e farmacológicas que resultam em alto potencial de uso indevido e dependência física. As opções para descontinuar o uso de benzodiazepínicos a longo prazo incluem uma redução ambulatorial de benzodiazepínicos ou gerenciamento de abstinência hospitalar em um hospital ou instalação de desintoxicação (YAMAMOTO *et al.*, 2021; INOUE *et al.*, 2021; GALLO *et al.*, 2021; MORERA *et al.*, 2020., COHEN *et al.*, 2019; BAANDRUP *et al.*, 2018; BAANDRUP *et al.*, 2016; BAANDRUP *et al.*, 2016; VICENS *et al.*, 2016; GOULD *et al.*, 2014).

A qualidade das evidências sobre medicamentos para a descontinuação de benzodiazepínicos é geralmente baixa, enquanto a terapia cognitivo-comportamental mostrou o maior benefício em termos de tratamentos comportamentais (CHAPOUTOT *et al.*, 2021). Os benzodiazepínicos também podem ter efeitos adversos significativos, aumentando o risco de overdose e morte.

O uso indevido de benzodiazepínicos é uma preocupação significativa e crescente para os prescritores. Essa classe de medicamento agora é classificada como a terceira droga ilícita ou prescrita mais comumente abusada entre adolescentes (JOHNSTON *et al.*, 2017) e adultos (*Center for Behavioral Health Statistics*, 2016). De forma alarmante, pacientes já em risco de resultados adversos de benzodiazepínicos, como transtornos por uso de substâncias e overdose potencial, tem recebido com maior frequência e em dosagens mais altas (KROLL *et al.*, 2016). Evidências sugerem que o uso de benzodiazepínicos por mais de quatro semanas resulta no desenvolvimento de algum tipo de distúrbio psicológico ou fisiológico, e dependência em aproximadamente 50% dos pacientes (de LAS CUEVAS *et al.*, 2003)

A descontinuação do benzodiazepínico pode ser um desafio significativo devido à possível retirada sintomas e recorrência de queixas psiquiátricas. Poucos medicamentos demonstraram redução consistente no uso de benzodiazepínicos e alívio dos sintomas de abstinência de benzodiazepínicos. No geral, a melatonina e a carbamazepina tiveram algum grau de evidência de apoio aumentado pela existência de pelo menos um estudo randomizado, duplo-cego. Paroxetina também tem a evidência de um estudo randomizado, mas não cego. Dado o número muito limitado de estudos, incluindo aqueles

que analisam características específicas de usuários de benzodiazepínicos, conclusões sobre aumento de estratégias promissoras não podem ser feitas com qualquer nível de certeza para qualquer um dos medicamentos revisados.

É importante notar que muitos dos efeitos descritos são relativamente modestos em magnitude ou estão presentes para algumas, mas não todas, medidas de resultados. Em particular, poucos estudos encontraram suporte para a eficácia de medicamentos adjuvantes tanto para o alvo grupo de sintomas (por exemplo, insônia, ansiedade) e resultados de redução gradual de benzodiazepínicos. Um ponto de relevância desta revisão é a necessidade de pesquisas adicionais sobre estratégias ideais para facilitar redução bem-sucedida de benzodiazepínicos (CHAPOUTOT *et al.*, 2021; YAMAMOTO *et al.*, 2021; INOUE *et al.*, 2021; GALLO *et al.*, 2021; MORERA *et al.*, 2020., COHEN *et al.*, 2019; BAANDRUP *et al.*, 2018; BAANDRUP *et al.*, 2016; BAANDRUP *et al.*, 2016; VICENS *et al.*, 2016; GOULD *et al.*, 2014).

Além das intervenções farmacológicas, a terapia cognitivo-comportamental tem demonstrado consistentemente benefícios duradouros quanto a redução gradual dos benzodiazepínicos (OTTO *et al.*, 2010; SPIEGEL *et al.*, 1994) e deve ser considerado quando disponível. A pesquisa contínua sobre estratégias de potencialização farmacológica é necessária para melhorar o sucesso da descontinuação de benzodiazepínicos em populações heterogêneas em que este afunilamento apresenta um desafio significativo.

## 7. CONCLUSÃO

Os estudos foram heterogêneos em relação à seleção da amostra, tamanho da amostra e medidas de desfecho. Medicamentos direcionados à insônia produziram resultados mistos. Da mesma forma, estudos de agentes direcionados a sintomas de ansiedade demonstraram achados inconsistentes na redução da ansiedade, melhora nos sintomas de abstinência ou aumento das taxas de conclusão de benzodiazepínicos.

Os anticonvulsivantes têm evidências de suporte de pequenos relatos de casos; a carbamazepina mostra algum potencial para auxiliar a conclusão da redução gradual e reduzir a gravidade da abstinência.

Essas conclusões devem ser consideradas à luz de uma série de inconsistências entre os estudos na literatura. Os resultados deste artigo de revisão destacam a necessidade de pesquisas adicionais sobre estratégias ideais para facilitar a redução bem-sucedida de benzodiazepínicos.

## 8. REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association, 1980. Diagnostic and statistical manual, third edition. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
2. American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
3. American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American Psychiatric Association, Arlington, VA.
4. Ashton, H., 1987. Benzodiazepine withdrawal: Outcome in 50 patients. *Br. J. Addict.* 82, 665–671.
5. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 15;3(3):CD011481.
6. Baandrup L, Fasmer OB, Glenthøj BY, Jennum PJ. Circadian rest-activity rhythms during benzodiazepine tapering covered by melatonin versus placebo add-on: data derived from a randomized clinical trial. *BMC Psychiatry.* 2016 Oct 13;16(1):348.
7. Baandrup L, Lindschou J, Winkel P, Gluud C, Glenthøj BY. Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in

- patients with schizophrenia or bipolar disorder: A randomised, placebo-controlled, blinded trial. *World J Biol Psychiatry*. 2016 Oct;17(7):514-24.
8. Balon R, Starcevic V. Role of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:367-388.
  9. Cantopher, T., Olivieri, S., Cleave, N., Edwards, J.G., 1990. Chronic benzodiazepine dependence. A comparative study of abrupt withdrawal under propranolol cover versus gradual withdrawal. *Br. J. Psychiatry* 156, 406–411.
  10. Chapoutot, M., Peter-Derex, L., Bastuji, H., Leslie, W., Schoendorff, B., Heinzer, R., Siclari, F., Nicolas, A., Lemoine, P., Higgins, S., Bourgeois, A., Vallet, G. T., Anders, R., Ounnoughene, M., Spencer, J., Meloni, F., & Putois, B. (2021). Cognitive Behavioral Therapy and Acceptance and Commitment Therapy for the Discontinuation of Long-Term Benzodiazepine Use in Insomnia and Anxiety Disorders. *International journal of environmental research and public health*, 18(19), 10222.
  11. Cohen D, Recalt A. Discontinuing Psychotropic Drugs from Participants in Randomized Controlled Trials: A Systematic Review. *Psychother Psychosom*. 2019;88(2):96-104.
  12. Croissant, B., Grosshans, M., Diehl, A., Mann, K., 2008. Oxcarbazepine in rapid benzodiazepine detoxification. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 34, 534–540.
  13. de la Iglesia-Larrad JI, Barral C, Casado-Espada NM, de Alarcón R, Maciá- Casas A, Vicente Hernandez B, Roncero C. Benzodiazepine abuse, misuse, dependence, and withdrawal among schizophrenic



- patients: A review of the literature. *Psychiatry Res.* 2020 Feb;284:112660.
14. de las Cuevas, C., Sanz, E., de la Fuente, J., 2003. Benzodiazepines: More “behavioural” addiction than dependence. *Psychopharmacology* 167, 297–303.
  15. Denis, C., Fatséas, M., Lavie, E., Auriacombe, M., 2006. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005194.
  16. Gallo AT, Hulse G. Pharmacological uses of flumazenil in benzodiazepine use disorders: a systematic review of limited data. *J Psychopharmacol.* 2021 Mar;35(3):211-220.
  17. Gallo, A. T., & Hulse, G. (2021). Pharmacological uses of flumazenil in benzodiazepine use disorders: a systematic review of limited data. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 35(3), 211–220.
  18. Ghosh A, Mahintamani T, Choudhury S, Sharma N, Das S. The Effectiveness of
  19. 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. *Br J Psychiatry.* 2014 Feb;204(2):98-107.
  20. Inoue Y, Takaesu Y, Koebis M. Prevalence of and factors associated with acute withdrawal symptoms after 24 weeks of eszopiclone treatment in patients with chronic insomnia: a prospective, interventional study. *BMC Psychiatry.* 2021 Apr 14;21(1):193.

- Johnston, L.D., O'Malley, P.M., Miech, R.A., Bachman, J.G., Schulenberg, J.E. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975-2016: Overview, key findings on adolescent drug use. Ann Arbor Institute for Social Research, The University of Michigan, Ann Arbor.
21. Jones, K.A., Nielsen, S., Bruno, R., Frei, M., Lubman, D.I., 2011. Benzodiazepines- Their role in aggression and why GPs should prescribe with caution. *Aust. Fam. Physician* 40, 862–865. Jul 1;212:107994.
22. Koethe, D., Juelicher, A., Nolden, B.M., Braunwarth, W.-D., Klosterkötter, J., Niklewski, G., Wodarz, N., Klatt, J., Burtscheidt, W., Gaebel, W., Markus Leweke, F., 2007. Oxcarbazepine--efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter pilot study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 31, 1188–1194.
23. Kroll, D.S., Nieva, H.R., Barsky, A.J., Linder, J.A., 2016. Benzodiazepines are prescribed more frequently to patients already at risk for benzodiazepine-related adverse events in primary care. *J. Gen. Intern. Med.* 31, 1027–1034.
24. Kubová K, Franc A, Vysloužil J, Šaloun J, Vetchý D. New approach for detoxification of patients dependent on benzodiazepines and Z-drugs for reduction of psychogenic complications. *Ceska Slov Farm.* 2019 Summer;68(4):139-147.
25. Lader, M., Kyriacou, A., 2016. Withdrawing benzodiazepines in patients with anxiety disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 18, 8.

26. Lader, M., Tylee, A., Donoghue, J., 2009. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 23, 19–34. limited using benzodiazepines?]. *Presse Med.* 2018 Oct;47(10):892-898.
27. Morera-Fumero AL, Fernandez-Lopez L, Abreu-Gonzalez P. Melatonin and melatonin agonists as treatments for benzodiazepines and hypnotics withdrawal in Non-Benzodiazepine, Non-Barbiturate Medications for Alcohol Withdrawal Syndrome: A Rapid Systematic Review. *Alcohol Alcohol.* 2021 Aug 30;56(5):513-534.
28. Morera-Fumero AL, Fernandez-Lopez L, Abreu-Gonzalez P. Melatonin and melatonin agonists as treatments for benzodiazepines and hypnotics withdrawal in patients with primary insomnia. A systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2020 Jul 1;212:107994.
29. Otto, M.W., McHugh, R.K., Simon, N.M., Farach, F.J., Worthington, J.J., Pollack, M.H., 2010. Efficacy of CBT for benzodiazepine discontinuation in patients with panic disorder: Further evaluation. *Behav. Res. Ther.* 48, 720–727.
- patients with primary insomnia. A systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2020
30. Peng, L., Morford, K. L., & Levander, X. A. (2022). Benzodiazepines and Related Sedatives. *The Medical clinics of North America*, 106(1), 113–129.
31. Rowan-Robinson K. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Int J Evid Based Healthc.* 2019 Jun;17(2):143-144.

32. Soyka M, München B. Therapie der Benzodiazepinabhängigkeit [Treatment of benzodiazepine dependence]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2019 Apr;87(4):259-270.
33. Soyka, M., 2017. Treatment of benzodiazepine dependence. *N. Engl. J. Med.* 376, 1147–1157.
34. Spiegel, D.A., Bruce, T.J., Gregg, S.F., Nuzzarello, A., 1994. Does cognitive behavior therapy assist slow-taper alprazolam discontinuation in panic disorder? *Am. J. Psychiatry* 151, 876–881.
35. Vicens C, Sempere E, Bejarano F, Socias I, Mateu C, Fiol F, Palop V, Mengual M, Folch S, Lera G, Basora J, Leiva A. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. *Br J Gen Pract.* 2016 Feb;66(643):e85-91.
36. Voshaar, R.C.O., Couvée, J.E., van Balkom, A.J.L.M., Mulder, P.G.H., Zitman, F.G., 2006a. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: Meta analysis. *Br. J. Psychiatry* 189, 213–220.
37. Voshaar, R.C.O., Gorgels, W.J., Mol, A.J., van Balkom, A.J., Mulder, J., van de Lisdonk, E.H., Breteler, M.H., Zitman, F.G., 2006b. Predictors of long-term benzodiazepine abstinence in participants of a randomized controlled benzodiazepine withdrawal program. *Can. J. Psychiatry Rev.* 51, 445–452.
38. Yamamoto M, Inada K, Enomoto M, Habukawa M, Hirose T, Inoue Y, Ishigooka J, Kamei Y, Kitajima T, Miyamoto M, Shinno H, Nishimura K, Ozone M, Takeshima M, Suzuki M, Yamashita H, Mishima K. Current state of hypnotic use disorders: Results of a survey using the Japanese

version of Benzodiazepine Dependence Self-Report Questionnaire.  
Neuropsychopharmacol Rep. 2021 Mar;41(1):14-25.