



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA  
COLEGIADO DO CURSO DE FARMÁCIA - COFAR**



**ANA CAROLINA DE ARAÚJO**

**DESPRESCRIÇÃO DE BENZODIAZEPÍNICOS:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**MONOGRAFIA DE GRADUAÇÃO EM  
FARMÁCIA**

**Ouro Preto, 2022**

**ANA CAROLINA DE ARAÚJO**

**DESPRESCRIÇÃO DE BENZODIAZEPÍNICOS:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.**

**Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Juliana Figueira da Silva**

**Ouro Preto  
Escola de Farmácia –  
UFOP 2022**

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

A663d Araújo, Ana Carolina de.  
Desprescrição de benzodiazepínicos [manuscrito]: uma revisão  
integrativa. / Ana Carolina de Araújo. - 2022.  
38 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Figueira da Silva.  
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola  
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Receptores de GABA-A. 2. Redução da Medicação. 3. Protocolos  
médicos. I. Silva, Juliana Figueira da. II. Universidade Federal de Ouro  
Preto. III. Título.

CDU 615.214

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
REITORIA  
ESCOLA DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



## FOLHA DE APROVAÇÃO

Ana Carolina de Araújo

### Desprescrição de benzodiazepínicos: Uma revisão integrativa

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista

Aprovada em 29 de agosto de 2022

#### Membros da banca

Profa. Dra. Juliana Figueira da Silva - Orientador(a) Universidade Federal de Ouro Preto  
Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos - Universidade Federal de Ouro Preto  
Profa. Dra. Nancy Scardua Binda - Universidade Federal de Ouro Preto

Juliana Figueira da Silva, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 08/09/2022



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Figueira da Silva, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 08/09/2022, às 16:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0395231** e o código CRC **C3982841**.

*Este trabalho é dedicado a minha família,  
que sempre acreditou no meu potencial.*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus, por ter me colocado exatamente onde estou e por todo caminho que trilhei para chegar até aqui. Aos meus pais José Ailton e Joana, por não medirem esforços para que eu alcance meus sonhos e por me apoiarem em todos os momentos, eu amo vocês. Ao Arthur e a Suellen, meus queridos irmãos, por serem os melhores amigos que eu poderia ter. À família Araújo, em especial Vó Silica (em memória), Vô Vanico, Tia Fia e Tio Nico (em memória), por me apoiarem e, apesar da distância, sempre estarem presentes. Ao André, por todo carinho e companheirismo, teria sido muito mais difícil sem o seu suporte. Aos meus tantos amigos com os quais tive o prazer de compartilhar momentos únicos durante a graduação. À República Quarto Crescente, meu lar em Ouro Preto, por me acolher e fazer parte de quem sou hoje, todos esses anos foram incríveis, eu não mudaria nem uma vírgula dos meus dias nessa casa. À República UPA por toda parceria, abrigo e por me escolherem para fazer parte dessa irmandade. À professora Juliana por todo o suporte e paciência comigo, e por fim, à Universidade Federal de Ouro Preto, em especial à Gloriosa Escola de Farmácia, pelo ensino público, gratuito e de qualidade.

*“A persistência é o caminho do êxito.” (Charles Chaplin)*

## RESUMO

Os benzodiazepínicos (BZDs) são medicamentos sedativos-hipnóticos, que atuam através da depressão do sistema nervoso central (SNC), utilizados especialmente para os transtornos de ansiedade e insônia. Seu uso a curto prazo é seguro, mas, tratamentos de longa duração podem causar problemas ao paciente, como tolerância, abstinência e dependência. Entretanto, já foi demonstrado que, pacientes que conseguem interromper o uso de BZDs por mais de cinco semanas, apresentam melhoras na ansiedade e na qualidade de vida. Diante disso, este estudo teve como objetivo descrever e discutir a efetividade dos principais protocolos de desprescrição de BZDs descritos na literatura, a fim de identificar um protocolo eficaz, confortável e com maior adesão do paciente. Buscou-se por artigos que abordavam de forma clara metodologias, intervenções e/ou protocolos para a desprescrição de BZDs, sendo encontrados 828 artigos e, após a leitura e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 11 artigos para esta revisão integrativa. Todos os artigos incluídos propuseram a redução gradual acompanhada ou não de medidas adjuvantes para a retirada da dose de BZDs. As medidas adjuvantes propostas foram uso de fármacos como suporte (n=2); intervenções educacionais e visitas de acompanhamento (n=3); Terapia cognitivo-comportamental (TCC) (n=4); eletroacupuntura (n=1) e uso de melatonina (n=1). Nos estudos que propunham a redução gradual combinada com o uso adjuvante de fármacos a taxa de sucesso foi significativa. As intervenções com TCC apresentaram diferentes resultados com taxas de interrupção do uso entre 77% e 13%. As intervenções educacionais e visitas de acompanhamento resultaram em um modesto, mas significativo benefício quando comparadas ao cuidado habitual. Já as intervenções que propuseram o uso de melatonina e eletroacupuntura, não conseguiram indicar conclusivamente que essas medidas adjuvantes são efetivas na descontinuação do uso de BZDs. Em relação à redução gradual, os estudos utilizaram diferentes estratégias, mas o estudo que adotou o menor tempo na redução gradual foi também o que apresentou os piores resultados. Concluiu-se ao final da revisão que para a desprescrição de BZDs recomenda-se que a redução gradual dure em média 10 semanas para doses usuais, sendo que a retirada dos primeiros 50% pode ocorrer em intervalos menores, enquanto os 50% restantes requerem um maior intervalo de estabilização da dose entre as retiradas. Além disso, medidas adjuvantes como o uso de fármacos e a TCC, quando combinadas em uma intervenção bem estruturada, podem aumentar a taxa de sucesso na retirada de BZDs.

**Palavras-chaves:** Benzodiazepínicos. Desprescrição. Intervenções. Protocolo

## ABSTRACT

Benzodiazepines (BZDs) are sedative-hypnotic drugs, which act through central nervous system (CNS) depression, used especially for anxiety and insomnia disorders. Its short-term use is safe, but long-term treatments can cause problems for the patient, such as tolerance, withdrawal and dependence. However, it has already been shown that patients who manage to discontinue the use of BZDs for more than five weeks show improvements in anxiety and quality of life. Therefore, this study aimed to describe and discuss the effectiveness of the main protocols for deprescription of BZDs described in the literature, in order to identify an effective, comfortable protocol with greater patient compliance. We searched for articles that clearly addressed methodologies, interventions and/or protocols for the deprescription of BZDs, and 828 articles were found and, after reading and applying the inclusion and exclusion criteria, 11 articles were selected for this integrative review. All articles included proposed a gradual reduction with or without adjuvant measures for the withdrawal of the dose of BZDs. The adjuvant measures proposed were the use of drugs as support (n=2); educational interventions and follow-up visits (n=3); Cognitive-behavioral therapy (CBT) (n=4); electroacupuncture (n=1) and use of melatonin (n=1). In studies that proposed a gradual reduction combined with the adjuvant use of drugs, the success rate was significant. Interventions with CBT showed different results with discontinuation rates between 77% and 13%. Educational interventions and follow-up visits resulted in a modest but significant benefit when compared to usual care. Interventions that proposed the use of melatonin and electroacupuncture, on the other hand, failed to conclusively indicate that these adjuvant measures are effective in discontinuing the use of BZDs. Regarding the gradual reduction, the studies used different strategies, but the study that adopted the shortest time in the gradual reduction was also the one that presented the worst results. It was concluded at the end of the review that for the deprescription of BZDs, it is recommended that the gradual reduction lasts an average of 10 weeks for usual doses, and the withdrawal of the first 50% can occur at shorter intervals, while the remaining 50% require a longer dose stabilization interval between withdrawals. In addition, adjunctive measures such as drug use and CBT, when combined in a well-structured intervention, can increase the success rate in withdrawing BZDs.

**Key-words:** Benzodiazepines. Deprescription. Interventions. Protocol

## **LISTA DE TABELAS E QUADROS**

Tabela 1 – Principais medicamentos benzodiazepínicos	15
Tabela 2 – Sinais e sintomas da síndrome de abstinência por BZD	18
Quadro 1 - Identificação e delineamento dos estudos incluídos na revisão	26
Quadro 2- Métodos de retirada de BZDs adotados nos estudos	27
Quadro 3 - Descrição das intervenções e resultados	29

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

BZDs	Benzodiazepínicos
BVS	Biblioteca virtual em saúde
Cl <sup>-</sup>	Íon Cloreto
GABA	Gama-aminobutírico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBE	Prática Baseada em Evidências
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
PubMed	National Institute of Health
SNC	Sistema Nervoso Central
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVO</b>	<b>24</b>
2.1 Geral	24
2.2 Específicos	24
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>25</b>
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>34</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>38</b>

# 1 INTRODUÇÃO

Com os avanços no conhecimento da química orgânica e da medicina, compostos químicos começaram a ser sintetizados com o objetivo de induzir o sono, promover sedação e aliviar as aflições do dia a dia. Neste contexto, no início do século XX, os sais de brometo foram introduzidos na prática clínica como ansiolíticos, mas rapidamente, os quadros de intoxicação causados pela liberação dos íons bromo, levaram à redução do consumo dessa substância. Com a redução do consumo, os sais de brometo foram gradativamente sendo substituídos pelos barbitúricos. Inicialmente, os barbitúricos se mostraram eficazes como hipnóticos e ansiolíticos, entretanto provocavam sérios efeitos indesejáveis, além de dependência e síndrome de abstinência. Houve então a tentativa de substituição dos barbitúricos por outras substâncias, mas sem sucesso, até que em 1957, com a descoberta ocasional do clordiazepóxido, deu-se início a “era dos benzodiazepínicos” (BERNIK; SOARES; SOARES, 1990; ALMEIDA, 2015).

Os BZDs (benzodiazepínicos) são sedativos-hipnóticos que atuam gerando efeitos sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e miorelaxantes através da depressão do sistema nervoso central (SNC) e por isso são utilizados em diversos distúrbios (FIRMINO et al., 2011). Eles foram descobertos na década de 1950 por Leo Sternbach, doutor que trabalhava para Hoffmann na La Roche, através da síntese quase acidental do composto clordiazepóxido, que já em sua fase de experimentação pré-clínica se mostrou um poderoso tranquilizante com efeitos anticonvulsivantes e anti agressivos, além de possuir baixa toxicidade (BERNIK, 1999). O clordiazepóxido, assim como outros congêneres, foram aprovados para uso e lançados no mercado na década de 1960, alcançando grande popularidade à época (AZEVEDO; ARAÚJO; FERREIRA, 2016).

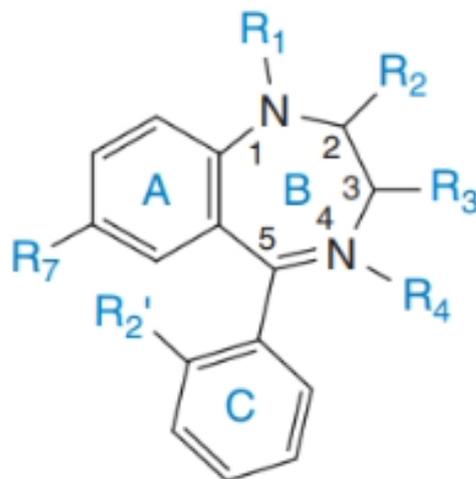
Devido a sua grande eficácia e segurança, quando comparados à medicamentos mais antigos e tóxicos, como os barbitúricos por exemplo, o uso e a prescrição dos BZD foram fortemente encorajados (KAPCZINSKI et al., 2001) e, na década de 1970 já eram os medicamentos mais prescritos para os transtornos de ansiedade e de outras doenças do SNC. Entretanto, na década de 1980, ocorreu uma discreta redução na prescrição dos BZDs, por serem trazidos à luz os riscos de dependência e efeitos colaterais decorrentes do uso prolongado destes medicamentos (NUNES; BASTOS, 2016).

A diminuição no consumo e na prescrição dos BZDs teve continuidade no início da década de 1990, quando importantes organizações internacionais, incluindo a OMS (Organização Mundial da Saúde), chamaram atenção quanto à falta de controle e ao uso indiscriminado de substâncias psicotrópicas. Mas apesar dos alertas e da diminuição do consumo, ocorridos nas décadas de 1980 e 1990, os BZDs seguem entre os medicamentos mais prescritos e utilizados em todo o mundo, estimando-se que de todos os medicamentos psicotrópicos prescritos, aproximadamente 50% sejam BZDs (NUNES; BASTOS, 2016).

No Brasil, os BZDs são a terceira classe mais prescrita, estimando-se que 2% da população seja usuária crônica e que cerca de 5,6% já os tenha utilizado ao menos uma vez na vida. De acordo com Fiorelli, 2016, o grupo que mais consome esses fármacos no país é o de mulheres adultas, onde o consumo pode ser de duas a três vezes maior, quando comparado com os homens, além disso, o consumo tende a aumentar com a idade sendo prevalente entre os idosos. (NORDON, HÜBNER, 2009)

As principais aplicações farmacológicas dos BZDs são na redução da ansiedade e agressividade, na sedação e indução do sono, na redução do tônus muscular e da coordenação e como anticonvulsivante (RANG et al., 2015). Embora já tenham sido utilizados em transtornos psiquiátricos no passado, atualmente são utilizados principalmente no tratamento dos transtornos de ansiedade, insônia e crises convulsivas (SANTOS, 2017).

**FIGURA 1** - Estrutura básica dos BZDs



Fonte: (BRUTON; HILAL-DANDAN, 2018)

A estrutura química básica dos BZDs, representada pela Figura 1, é formada por um anel aromático (A) fundido a um anel de sete membros de 1,4 diazepina (B), com grupos de substituição, sendo um deles o grupo 5-arila (C). Existem aproximadamente 20 compostos disponíveis para uso clínico que apesar de apresentarem ligeiras distinções em relação à seletividade, apresentam fundamentalmente semelhanças em seus efeitos farmacológicos. O que difere o perfil de atividade dos BZDs são as diferenças em seu comportamento farmacocinético (RANG et al., 2015).

Apesar de os BZDs apresentarem divergências em sua farmacocinética e alguns medicamentos da classe serem absorvidos mais lentamente, a maioria dos BZDs apresenta seu pico de concentração cerca de 1 hora após a administração oral. A duração do tempo de ação, ou meia-vida plasmática, dos BZDs também pode variar, sendo classificados em compostos de ação longa, intermediária, curta e muito curta (NASTASY et al., 2002). Os fármacos de meia-vida curta ou muito curta são preferíveis nos tratamentos de insônia, enquanto que os de ação intermediária a longa são utilizados para os transtornos de ansiedade, portanto, essa diferença é considerada no momento da escolha do BZDs para a condição em que o paciente se encontra. A tabela 1, a seguir, traz alguns dos principais benzodiazepínicos e sua classificação em relação ao tempo de meia vida plasmática, bem como suas indicações.

Outra característica importante dos BZDs é a alta lipossolubilidade, que confere a esses medicamentos uma boa distribuição tecidual fazendo com que atravessem com facilidade a barreira hematoencefálica. Por outro lado, podem também atravessar a barreira placentária, levando a possíveis anomalias congênitas, além de passarem para o leite materno, causando sedação no recém nascido (RANG et al., 2015).

O metabolismo acontece pela via hepática, onde os BZDs são biotransformados em metabólitos mais hidrossolúveis que são eliminados através da urina. Os padrões e as taxas de metabolismo são dependentes das particularidades de cada fármaco, portanto a meia-vida de eliminação pode variar entre os diferentes medicamentos da classe (KATZUNG; TREVOR, 2017).

TABELA 1 – Principais medicamentos benzodiazepínicos

<b>Fármacos</b>	<b>Meia-vida (horas)</b>	<b>Indicações</b>
<b>Longa</b>		
Clobazam	36 - 60	Ansiedade, insônia, convulsões, crises epiléticas
Diazepam	43 +/- 13	Ansiedade, crises epiléticas, relaxamento muscular
Flurazepam	74 +/- 24	Insônia
<b>Intermediária</b>		
Clonazepam	18- 28	Ansiedade, convulsões, transtornos de pânico
Clordiazepóxido	10- 29	Ansiedade, abstinência alcoólica, pré medicação anestésica
Clozazolam	10- 30	Ansiedade, agitação
<b>Curta</b>		
Alprazolam	12- 15	Ansiedade, agorafobia, insônia
Bromazepam	10- 20	Ansiedade, agitação, insônia
Lorazepam	10-20	Ansiedade, medicação pré- anestésica
Oxazepam	6 - 10	Ansiedade, abstinência alcoólica
<b>Muito curta</b>		
Midazolam	1- 5	Insônia, ansiedade, agitação, abstinência alcoólica, medicação pré- anestésica
Triazolam	2- 4	Insônia

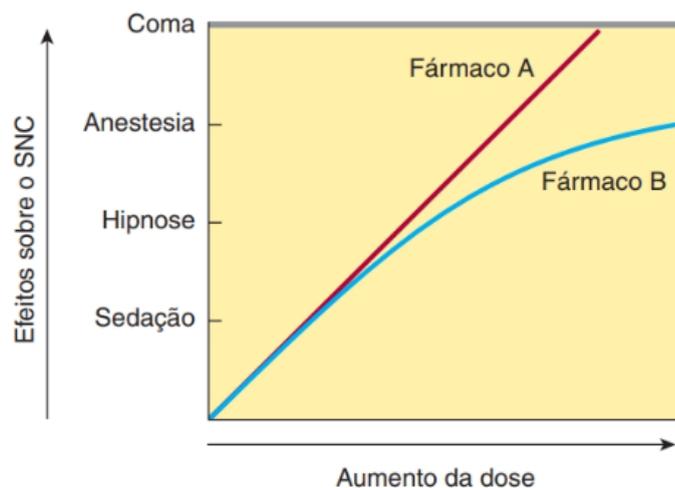
Fonte: Autoria própria

O mecanismo de ação dos BZDs é baseado na redução da propagação de impulsos excitatórios a partir do aumento dos efeitos do neurotransmissor inibitório GABA (ácido gama- aminobutírico). Este mecanismo é possível pois, os receptores GABAA, presentes nas membranas neuronais do SNC são ativados pelo GABA, quando ativados, os receptores GABAA atuam como canais iônicos de Cl<sup>-</sup> (íons cloreto) gerando a inibição da excitação celular, assim os BZDs atuam de forma alostérica positiva nestes mesmos receptores GABAA, potencializando os efeitos do neurotransmissor inibitório GABA (RANG et al., 2015). O sistema límbico, que se caracteriza por uma elevada concentração de receptores

GABAA, tem papel fundamental no controle comportamental emocional, uma vez que a inibição nas suas sinapses, causada pela modulação alostérica dos BZDs, leva ao efeito ansiolítico desejado (AMARAL; MACHADO, 2012).

Na superdosagem os BZDs são considerados seguros em relação a outros ansiolíticos/hipnóticos mais antigos, como os barbitúricos, causando sono prolongado sem, entretanto, causar depressão da respiração ou da função cardiovascular. Isso acontece por que a relação dose-resposta dos BZDs para causar efeitos anestésicos e depressão pronunciada do SNC, é muito maior do que a relação apresentada pelos barbitúricos, sendo assim, os de barbitúricos podem levar a uma depressão respiratória e conseqüentemente ao coma e à morte em uma dose muito menor do que os BZDs (KATZUNG; TREVOR, 2017). Uma representação da relação dose-resposta sobre os efeitos no SNC dos barbitúricos (A) e dos BZDs (B) está presente na Figura 2. Apesar de os BZDs serem seguros, é importante ressaltar que o uso concomitante com outros depressores do SNC, especialmente o álcool, pode causar depressão respiratória grave e até a morte do paciente (RANG et al., 2015). Para reversão dos casos de superdosagem com depressão respiratória o medicamento de escolha é o flumazenil, que tem ação direta nos receptores GABAA e compete pela ocupação dos sítios de afinidade dos BZDs, atuando como um antagonista específico (AMARAL; MACHADO, 2012).

**FIGURA 2** – Curva dose-resposta: Efeitos no SNC dos barbitúricos (A) e dos BZDs (B).



Fonte: (KATZUNG; TREVOR, 2017)

Os efeitos adversos mais comuns, principalmente nos primeiros dias, relacionados ao uso de BZDs são: sonolência diurna, piora da coordenação motora, amnésia anterógrada, tontura, zumbidos, quedas e fraturas. Além disso, existe a chamada reação paradoxal,

identificada quando o paciente apresenta exacerbada excitação, agressividade e/ou desinibição. É muito comum em crianças, deficientes mentais e idosos. Os efeitos de piora no desempenho psicomotor e cognitivo, quedas e risco de acidentes são maiores também em idosos (TEIXEIRA, 2017).

Preferencialmente, os BZDs devem ser utilizados durante o menor tempo possível na dose mínima mais eficaz, a não ser que as alternativas farmacológicas disponíveis para determinado paciente se mostrem ineficazes ou contra indicadas. Para o tratamento da ansiedade e da insônia é recomendado restringir a utilização a um prazo entre 2 a 4 semanas, não devendo exceder os 3 meses, sendo fundamental a associação do uso de BZDs a medidas não farmacológicas (ALMEIDA, 2015).

O uso destes medicamentos a curto prazo, entre duas e quatro semanas é bastante seguro e eficaz, entretanto um dos principais problemas relacionados aos BZDs é o tempo de tratamento prolongado, observado em diversos países independentemente do grau de desenvolvimento, tornando-se um objeto de preocupação em saúde pública (FIRMINO et al., 2011; FIORELLI; ASSINI, 2017). Essa preocupação se deve ao fato de que os tratamentos de longa duração, por um período superior a 6 meses, podem causar diversos problemas ao paciente, como tolerância, síndrome de abstinência e dependência, além de alterações cognitivas e psicomotoras (GUEVARA, 2014).

A tolerância, que ocorre na administração repetida por longos períodos de tempo e/ou em doses superiores às terapêuticas, é o primeiro fenômeno observado no uso crônico dos BZDs. Como os receptores têm a capacidade de se adaptar na exposição crônica, os mecanismos que levam à tolerância são relacionados a alteração na sensibilidade ou no número de receptores GABAA, modificações na ligação de GABA ao seu receptor ou mudanças na neurotransmissão em sistemas que, de alguma forma, afetam o GABA. Portanto, a tolerância resulta em uma alteração na curva dose-resposta do medicamento, fazendo com os efeitos dos BZDs sejam nitidamente diminuídos, tornando-se necessária uma concentração cada vez maior para se alcançar a mesma resposta (AMARAL; MACHADO, 2012).

A abstinência se caracteriza como o surgimento de novos sinais e sintomas que aparecem após a redução ou a descontinuação do uso de BZDs. Os sintomas podem incluir sinais menores, principalmente os psíquicos, como agitação, insônia e irritabilidade, até sinais maiores como convulsões e alucinações, e estão representados na Tabela 2. Estima-se que 50% dos pacientes que fazem uso de BZDs por mais de 12 meses evoluam com crises de abstinência dentro de 2 a 10 dias após a parada ou diminuição da dose. É importante ressaltar

que a síndrome de abstinência é diferente dos sintomas de rebote, que ocorrem quando os sintomas para os quais os BZDs foram inicialmente prescritos, retornam em uma maior intensidade. (NASTASY et al., 2002; NASTASY; RIBEIRO; MARQUES, 2008).

**TABELA 2** – Sinais e sintomas da síndrome de abstinência por BZD

<b>Sinais menores</b>		<b>Sinais Maiores</b>
<b>Físicos</b>	<b>Psíquicos</b>	
Tremores	Insônia	Convulsões
Sudorese	Irritabilidade	Alucinações
Palpitações	Dificuldade de concentração	Delirium
Letargia	Inquietação	
Náuseas	Agitação	
Vômitos	Pesadelos	
Anorexia	Disforia	
Sintomas gripais	Prejuízo da memória	
Cefaléia	Despersonalização/ desrealização	
Dores musculares		

Fonte: (NASTASY; RIBEIRO; MARQUES, 2008)

A dependência, diferentemente da tolerância e da síndrome de abstinência, trata-se de uma doença, que envolve fatores biológicos, genéticos, sociais, psicológicos e ambientais. Ela ocorre, na maior parte das vezes, em indivíduos que são expostos a tratamentos prolongados e se caracteriza pelo uso compulsivo e incontrolável do fármaco. Nos pacientes que fazem o uso de BZDs, a dependência pode ocorrer mesmo em doses terapêuticas, o que faz com que não se enquadrem nos critérios clássicos de dependência (AMARAL; MACHADO, 2012).

Vale ressaltar que, a tolerância e a síndrome de abstinência, são as manifestações iniciais do uso crônico, que ocorrem naturalmente e resultam de adaptações fisiológicas reversíveis. Já a dependência é uma doença crônica, que pode ser influenciada por fatores psicossociais e se caracteriza pela compulsão no consumo do fármaco, ainda que este apresente danos à saúde do dependente (AMARAL; MACHADO, 2012).

Nesse contexto, de uso incorreto, bem como de efeitos adversos ocasionados pelos

BZDs, se faz necessário desprescrever. A prática de desprescrição é um processo no qual se modifica e/ou se descontinua as terapias desnecessárias, inefetivas, inseguras, ou inadequadas para o paciente. É feito de forma colaborativa entre os diferentes níveis de atenção necessários (médicos, farmacêuticos, psicólogos, terapeutas ocupacionais, etc.) e o paciente. Importante ressaltar que, a desprescrição é tão ou mais importante que a prescrição, pois os prejuízos aos pacientes são tão notáveis que essa deveria ser uma parte essencial do tratamento (ROSSI et al., 2020).

A desprescrição dos BZDs deve acontecer de maneira gradual e nunca abrupta, para que os riscos de dependência e abstinência sejam minimizados, empregando-se de 6 a 8 semanas na redução da dose até que o uso seja interrompido. É importante ressaltar que, antes do início da interrupção é necessário dialogar com paciente para entender o grau de conhecimento e consciência do mesmo, preparando-o para a retirada (NUNES; BASTOS, 2016).

Em relação aos sintomas de retirada é possível afirmar que são determinados pela capacidade do indivíduo de tolerá-los e que um período entre quatro e oito semanas é suficiente para que sejam atenuados. Estudos já demonstraram que a maioria dos sintomas observados durante a retirada são leves e incluem ansiedade, insônia e inquietação, raramente ocorrendo convulsões ou outro sintoma grave (MANTOVANI; QUAGLIATO, 2019).

O método mais utilizado e reconhecido, em relação à eficácia, para a desprescrição de BZDs é a retirada gradual da dose, que tem como principais vantagens a fácil execução e o baixo custo (NASTASY; RIBEIRO; MARQUES, 2008). Dentro da redução gradual existem diferentes estratégias, que podem variar entre reduções semanais, a cada 3 dias ou progressivas, a depender do tratamento proposto pelo médico (ALMEIDA, 2015).

Assim como a retirada gradual, o tempo de meia-vida dos BZDs tem uma papel importante na interrupção do uso, pois, já foi demonstrado que taxas de recaída e sintomas graves de abstinência são maiores em usuários de BZDs de meia-vida curta em comparação com usuários de BZDs de meia-vida longa quando na retirada abrupta. Essas diferenças não foram significativas quando a interrupção do fármaco foi feita de forma gradual (ALMEIDA, 2015), mas, ainda assim, é aconselhado que haja a substituição de fármacos de meia-vida curta por fármacos de meia-vida longa para os pacientes que têm dificuldades em finalizar a redução gradual (NASTASY; RIBEIRO; MARQUES, 2008). Isso acontece porque a dependência está diretamente relacionada à farmacocinética destes fármacos, sendo que, quanto maior a lipossolubilidade e menor o tempo de meia-vida, maior é o potencial de

dependência e mais severos são os sintomas de retirada (AMARAL; MACHADO, 2012).

Existem ainda diversas medidas farmacológicas, não farmacológicas e de princípios de atendimento que vêm sendo estudadas para auxiliar no manejo da retirada dos BZDs, incluindo orientações em relação à higiene do sono, relaxamento, TCC (terapia cognitivo-comportamental), além do uso de anti-histamínicos, antidepressivos, melatonina, e uma série de outros fármacos.

Vale ressaltar que o ambiente ambulatorial é o mais adequado, pois permite que mudanças farmacológicas e psicológicas sejam acompanhadas e que o devido suporte seja oferecido ao paciente (NASTASY; RIBEIRO; MARQUES, 2008; MANTOVANI; QUAGLIATO, 2019).

Um dos motivos para o insucesso na interrupção do uso de BZDs é a crença dos pacientes de que não conseguirão viver com a mesma qualidade de vida após a retirada do fármaco. Isso acontece devido às altas taxas de dependência e principalmente pelos sintomas associados à retirada, o que desmotiva os pacientes (ALMEIDA, 2015). Mas, já foi demonstrado que, pacientes que conseguem interromper o uso de BZDs por mais de cinco semanas, apresentam melhoras significativas na ansiedade e na qualidade de vida, uma vez que os efeitos da retirada são mínimos e breves. Por isso é muito importante, para a adesão do paciente, que o protocolo de desprescrição seja assertivo (NASTASY; RIBEIRO; MARQUES, 2008).

Atualmente, considera-se que cada clínico tenha em média 50 pacientes dependentes de benzodiazepínicos, e que destes, 50% desejam descontinuar o uso. Portanto, tendo em vista os efeitos negativos associados ao uso de BZDs e os benefícios alcançados com a interrupção, se fazem necessários protocolos bem estabelecidos para a retirada desses medicamentos buscando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes, bem como a redução dos efeitos de longo prazo (NASTASY et al., 2002).

Diante disso, a proposta deste estudo visa descrever e discutir a efetividade dos principais protocolos de desprescrição de BZDs descritos na literatura. A fim de identificar um protocolo que seja mais eficaz e confortável para o paciente, gerando uma maior adesão na retirada (desmame) e menor incidência de efeitos associados à abstinência.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Geral**

Avaliar protocolos de desprescrição de benzodiazepínicos descritos na literatura.

### **2.2 Específicos**

Identificar os protocolos atualmente utilizados para desprescrição de BZDs.

Descrever a efetividade dos protocolos de desprescrição de BZDs.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica. A escolha dessa metodologia se deu pois, em termos de revisão, a integrativa apresenta uma abordagem mais extensa, permitindo a inclusão de diferentes estudos para entendimento e aprofundamento da questão analisada (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A revisão integrativa é um método de pesquisa que busca agrupar e sintetizar, de forma estruturada, resultados de pesquisa sobre um determinado tema e é observada na literatura desde 1980. É uma das ferramentas utilizadas na Prática Baseada em Evidências (PBE), que busca soluções na tomada de decisão em relação à prática clínica (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A revisão foi elaborada em seis etapas, conforme descrito por Souza, Silva e Carvalho em 2010, a saber: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados encontrados e por fim apresentação da revisão integrativa. O tema norteador da revisão foi a busca por protocolos ou intervenções na desprescrição de BZDs descritos na literatura.

Após a definição da questão norteadora, buscou-se artigos indexados nas bases eletrônicas de dados em saúde National Institute of Health (PubMed), Portal de periódicos Capes e Biblioteca virtual em saúde (BVS).

Para a busca foram utilizados descritores sistematizados através de operadores booleanos com a seguinte estratégia: benzodiazepines OR "receptors, gaba-A"OR "z drugs"AND deprescriptions OR deprescribing OR "drug tapering"OR discontinuation OR withdrawal AND guideline OR method OR protocol OR intervention. A busca também foi realizada nos idiomas Português e Espanhol. A fim de se refinar a pesquisa para obtenção dos melhores resultados, a busca através dos descritores foi restringida apenas ao título, resumo e palavras-chave das publicações.

Os critérios de inclusão e exclusão para a seleção de artigos foram definidos e dessa forma foram incluídos artigos que (a) estivessem disponíveis eletronicamente na íntegra e de forma gratuita, (b) fossem escritos nos idiomas inglês, português, ou espanhol e (c) abordassem a desprescrição de BZDs acompanhada ou não de intervenções adicionais. Foram excluídos artigos de revisão sistemática, integrativas, narrativas e de escopo, meta análise,

artigos em duplicidade na mesma ou entre as bases usadas e literatura cinza. Nesta etapa da busca a ferramenta Mendeley foi de grande valia.

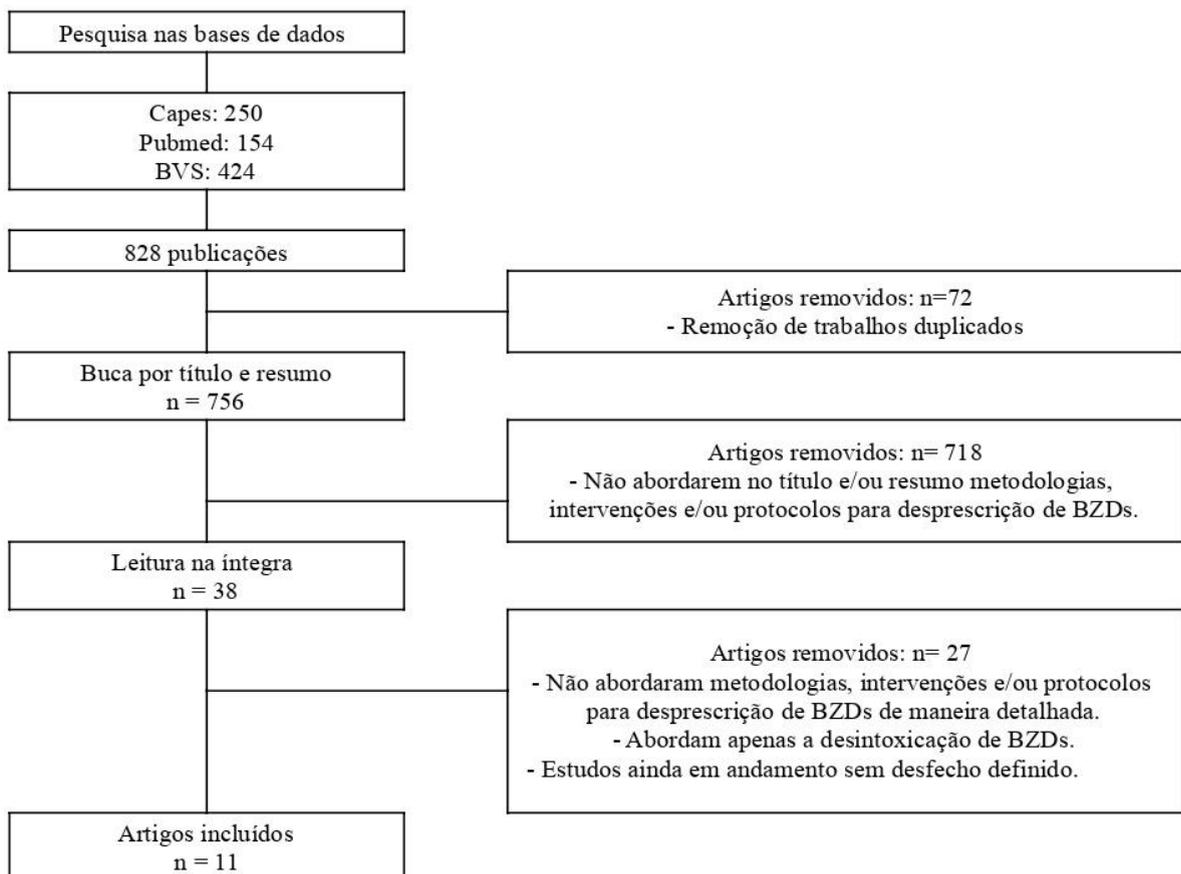
Procedeu-se então a seleção primária dos artigos obtidos, através da leitura dos títulos e resumos com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Após a seleção inicial os artigos relacionados à questão norteadora foram lidos na íntegra e selecionados, não foram adicionados artigos através de busca manual. Os artigos que não abordavam metodologias, intervenções e/ou protocolos para desprescrição de maneira clara e explícita, bem como artigos que abordassem a desintoxicação de BZDs ou estudos ainda em andamento sem conclusão foram excluídos, totalizando um número final de 11 (doze) artigos para serem revisados.

Os artigos finalmente selecionados para a revisão tiveram seu conteúdo sintetizado em três diferentes quadros, elaboradas com ajuda da ferramenta Microsoft Excel, a fim de facilitar o manejo das informações para a discussão. No quadro 1, foram dispostas informações de identificação dos artigos selecionados, no quadro 2 informações sobre os métodos utilizados para retirada da dose de BZDs, e no quadro 3, foram descritas as intervenções e os resultados de cada artigo.

## 4 RESULTADOS

A primeira etapa deste trabalho foi a elaboração da questão de pesquisa ou pergunta norteadora, com o objetivo de se entender mais sobre as metodologias de desprescrição de BZD e o sucesso das mesmas. Após definida a questão de pesquisa, foram escolhidas três bases de dados para a amostragem na literatura, sendo elas Pubmed, Portal de Periódicos Capes e BVS. No total foram encontrados 828 artigos, sendo 154 (18,6%) na base de dados Pubmed, 250 (30,2%) no Portal de Periódicos Capes e 424 (51,2%) na Biblioteca Virtual em Saúde.

**FIGURA 3** – Etapas de seleção para estruturação da revisão.



Fonte: Autoria própria

As publicações encontradas foram conferidas em relação à duplicidade, e 72 artigos foram excluídos por estarem duplicados na mesma ou entre base de dados, 718 artigos foram descartados após a leitura do título e resumo, por não abordarem intervenções para desprescrição de BZDs, restando 38 artigos para a leitura na íntegra. Durante a leitura integral

dos artigos escolhidos através do título e resumo foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos e 27 artigos foram excluídos por não abordarem metodologias, intervenções e/ou protocolos para desprescrição de BZDS de maneira clara e explícita, por abordarem apenas a desintoxicação de BZDs ou por serem estudos ainda em andamento sem desfecho definido, resultando, por fim, em 11 artigos selecionados para a presente revisão (Figura 3).

O Quadro 1, a seguir, apresenta os 11 artigos selecionados, que foram identificados com siglas de (A01) a (A11). Para a construção do quadro foram extraídas as seguintes informações: título do artigo, autores e ano de publicação, além de país de realização e delineamento do estudo.

As datas de publicação dos estudos variaram entre os anos de 2001 e 2019, com um artigo por ano em 2001 (A10); 2006 (A11); 2007 (A07); 2012 (A01); 2014 (A02); 2016 (A05) e 2019 (A06) e dois artigos por ano em 2003 (A03 e A09) e 2010 (A04 e A08).

Em relação a unidade de análise, quatro estudos foram realizados na Espanha (A01, A02, A05 e A11); um no Canadá (A03); um nos Estados Unidos (A04); dois na Holanda (A07 e A09); um na China (A06); um no Brasil (A08) e na Finlândia (A10).

Ao todo foram sete ensaios clínicos randomizados controlados (A03, A04, A06, A09, A10, A11); dois ensaios clínicos randomizados do tipo cluster (A02 e A05); um estudo pseudo experimental antes-depois (A01); um ensaio clínico randomizado controlado por placebo (A07) e um estudo prospectivo aberto (A08).

Dos artigos selecionados para esta revisão, quatro (A01, A03, A04 e A08) não apresentaram informações acerca do recorte de tempo para a realização do estudo. Os demais apresentaram como data de realização do estudo os anos de 1995 a 1999 (A10); 1998 a 2001 (A09); 2001 a 2004 (A11 e A07), 2010 a 2012 (A02), 2013 a 2014 (A05) e 2015 a 2017 (A06).

**QUADRO 1:** Identificação e delineamento dos estudos incluídos na revisão

<b>Artigo</b>	<b>Título, Autor e ano</b>	<b>País de realização e delineamento do estudo</b>
<b>A01</b>	Analysis of a benzodiazepine withdrawal program managed by primary care nurses in Spain, Lopez-Peig et al, 2012.	Espanha, Estudo pseudo experimental antes-depois.
<b>A02</b>	Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomized controlled trial in primary care, Vicens et al, 2014.	Espanha, Ensaio clínico randomizado controlado tipo cluster.
<b>A03</b>	Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive behavioral therapy combined with gradual tapering: a randomized trial, Baillargeon et al, 2003.	Canadá, Ensaio clínico randomizado controlado.
<b>A04</b>	Efficacy of CBT for benzodiazepine discontinuation in patients with panic disorder: Further evaluation, M.W. Otto et al, 2010.	EUA, Ensaio clínico randomizado controlado.
<b>A05</b>	Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomized trial in primary care, Vicens et al, 2016.	Espanha, Ensaio clínico randomizado tipo cluster.
<b>A06</b>	Electroacupuncture for tapering off long-term benzodiazepine use: A randomized controlled trial, W.-F. Yeung et al, 2019.	China, Ensaio clínico randomizado controlado.
<b>A07</b>	Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial, Vissers et al, 2007.	Holanda, Ensaio clínico randomizado controlado por placebo.
<b>A08</b>	Tapering Clonazepam in Patients With Panic Disorder After at Least 3 Years of Treatment, Nardi et al, 2010.	Brasil, Estudo prospectivo aberto.
<b>A09</b>	Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive behavioral therapy: three-condition, randomized controlled trial, Oude Vosha Ar et al, 2003.	Holanda, Ensaio clínico randomizado controlado.
<b>A10</b>	Treatment of out-patients with complicated benzodiazepine dependence: comparison of two approaches, Vormaa et al, 2001.	Finlândia, Ensaio clínico randomizado controlado.
<b>A11</b>	Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomized trial in family practice, Vicens et al, 2006.	Espanha, Ensaio Clínico randomizado controlado.

Fonte: Autoria própria

Para um melhor entendimento das metodologias propostas para a retirada dos BZDs, independente do uso de adjuvantes, algumas informações foram sintetizadas. Com a síntese das informações, foi elaborada a Quadro 2, que contém: a dose diária média utilizada pelos participantes no início do estudo, método utilizado na retirada dos BZDs, tempo total empregado para retirada da dose e informações acerca da troca dos BZDs de meia-vida curta por meia vida-longa.

**QUADRO 2:** Método de retirada de BZDs adotados nos estudos.

Artigo	Dose diária média inicial	Redução da dose	Intervalo entre reduções	Tempo total para retirada	Troca por meia vida longa?
A01	10.4 mg de diazepam (eq)	25%	2- 4 semanas	De 8 a 16 semanas	Opcional
A02*	< 10 mg de diazepam (eq) (71 % dos participantes)	10 a 25%	2-3 semans	De 8 a 30 semanas.	Opcional
A03	6,3 mg de diazepam (eq)	25%	1-2 semanas	De 4 a 8 semanas.	Não
A04	2,4 mg de alprazolam	> 2 mg: 0,25 mg	2 dias	5 a 9 semanas	Não
		< 2 mg: 0,125 mg	2 dias		
	1,3 mg de clonazepam	> 1 mg: 0,25 mg	4 dias		
		≤ 1 mg: 0,25 mg	8 dias		
A05*	< 10 mg de diazepam (eq) (71 % dos participantes)	10 a 25%	2-3 semanas	De 8 a 30 semanas.	
A06	8,6 mg de diazepam (eq)	Primeira metade da dose: 25%	1 semana	De 3 a 4 semanas.	Não
		Segunda metade da dose: 25%	3-4 dias		
A07	Doses baixas (66% dos participantes).	75%, 50%, 25%, 12.5% e 0%	2 semanas	10 semanas	Sim
A08	2,7 mg de clonazepam	> 1 mg: 0,5 mg	2 semanas	De 10 a 20 semanas.	Não
		≤ 1 mg: 0,25 mg	1 semana		
A09	6,2 mg de diazepam (eq)	25 % **	1 semana	De 4 a 5 semanas.	Sim
A10	45 mg de diazepam (eq) grupo de redução combinada e 30 mg no grupo de redução isolada.	10%	1 semana	10 semanas.	Não
A11	10 mg de diazepam (eq)	10 a 25%	2 semanas	De 14 a 20 semanas	Não

\* Mesmo estudo avaliado em intervalos de tempos diferentes, sendo A02 após 12 meses de intervenção e A05 após 36 meses. \*\* Opção de na última semana dividir em duas reduções de 12,5%. (eq) Corresponde a doses equivalentes de diazepam.

Fonte: Autoria própria

Em relação a dose diária média inicial, observou-se que em oito estudos (A01, A02, A03, A05, A06, A09, A10 e A11) foi dada pela dose ou equivalência da dose de diazepam, que variou entre 6,3 mg a 45 mg; No estudo (A04), que somente incluiu pacientes fazendo uso de Alprazolam e Clonazepam, as doses médias foram de 2,4 mg e 1,3 mg, respectivamente. No estudo (A07) foi utilizada uma métrica diferente dos demais (dada pelo quociente entre a dose diária prescrita e a dose diária definida), onde os pacientes foram divididos nas categorias de baixo, médio e alto uso, sendo que a maior parte dos pacientes (66%) se enquadraram na categoria de baixo uso. E por último, no artigo (A08) a dose média diária foi de 2,7 mg de clonazepam.

Também foi possível observar que em todos os estudos o método proposto para a retirada da dose foi a redução gradual, combinada ou não com outros métodos adjuvantes. De maneira geral as estratégias de redução gradual, bem como o tempo total para a retirada, variaram bastante entre os estudos, uma vez que, na maior parte deles (exceto em A07 e A10), havia uma flexibilidade dos intervalos entre as reduções. De acordo com o representado no quadro 2, é possível observar que o menor intervalo adotado entre as reduções foi de 3-4 dias e que os maiores intervalos ficaram entre três e quatro semanas, a redução proposta era majoritariamente de 10 ou 25% da dose inicial, variando entre os intervalos de tempo já descritos.

Em dois estudos (A07 e A09) houve a troca de BZDs de meia-vida curta por BZDs de meia-vida longa, e em outros três estudos (A01, A02, A05) essa troca era opcional, a depender do clínico ou do paciente. No estudo (A08), os pacientes incluídos faziam uso de Clonazepam (meia-vida longa). O estudo (A04) somente incluiu pacientes que faziam uso de Alprazolam (meia-vida curta) e clonazepam (meia-vida longa) e os demais estudos (A03, A06, A10 e A11) não fizeram troca dos BZDs já utilizados pelos pacientes.

As intervenções propostas nos estudos e os resultados, foram descritos no quadro 3. De maneira geral, verificou-se que diferentes medidas adjuvantes foram combinadas à redução gradual nas intervenções propostas pelos estudos, sendo elas: uso de fármacos no manejo dos sintomas associados à retirada, mediante necessidade do paciente (A01 e A08); intervenções educacionais e visitas de acompanhamento feitas por médicos da família ou clínicos gerais (A02, A05 e A11); TCC (A03, A04, A09 e A10); eletroacupuntura (A06) e uso melatonina (A07).

**QUADRO 3:** Descrição das intervenções e resultados.

Artigo	Intervenção	% de participantes que conseguiram interromper o uso de BZD após intervenção
A01	Redução gradual + suporte opcional de hidroxizina e/ou valeriana.	80,4%
A02*	Redução gradual + visitas de acompanhamento	45%
	Redução gradual + instruções por escrito	
	Grupo controle (sem intervenção).	15%
A03	Redução gradual + TCC	77%
	Redução gradual isolada	38%
A04	Redução gradual + TCC	56%
	Redução gradual + técnicas de relaxamento	31%
	Redução gradual isolada.	40%
A05*	Redução gradual + visitas de acompanhamento	41%
	Redução gradual + instruções por escrito	39%
	Grupo controle (sem intervenção).	26%
A06	Redução gradual + eletroacupuntura	9%
	Redução gradual + acupuntura placebo	11%
A07	Redução gradual + melatonina	40%
	Redução gradual + placebo	
A08	Redução gradual.+ suporte opcional com outra medicação (mirtazapina; carbamazepina)	69%
A09	Redução gradual + TCC	58%
	Redução gradual isolada	62%
	Grupo controle (sem intervenção).	21%
A10	Redução gradual + TCC	13%
	Redução gradual isolada	27%
A11	Redução gradual + conselhos padronizados e visitas de acompanhamento	45%
	Grupo controle (sem intervenção).	9%

\* Mesmo estudo avaliado em intervalos diferentes, A02 após 12 meses de intervenção e A05 após 36 meses.

Fonte: Autoria própria

Em relação aos resultados, em ambos os estudos que propunham a redução gradual combinada com o uso de fármacos como adjuvantes (A01 e A08), a maior parte dos pacientes

(64 % e 68,9%, respectivamente) conseguiu descontinuar o uso de BZDs. Dois artigos (A03 e A10), que compararam a retirada gradual associada com TCC à retirada gradual isolada, tiveram resultados distintos. Enquanto em um deles (A03) a TCC se mostrou benéfica na descontinuação de BZDs pelos pacientes, no outro (A10), nenhuma diferença significativa entre os grupos foi observada. Um dos artigos (A04) demonstrou que a retirada gradual associada à com TCC teve uma eficácia significativa quando comparada com a retirada gradual isolada e mais significativa ainda quando comparada com um tratamento com técnicas de relaxamento individual. Outro artigo, que também abordou a TCC (A09), demonstrou que a redução gradual teve uma maior taxa de sucesso na descontinuação de BZDs quando comparada com a não intervenção. Entretanto, a adição de TCC na intervenção de retirada gradual, não aumentou o sucesso no tratamento.

Os artigos (A02) e (A05), que se tratavam do mesmo estudo mas com recortes de tempo diferentes, demonstram que visitas de acompanhamento e instruções por escrito aos pacientes podem ser mais eficazes que os cuidados da rotina habitual de acompanhamento por clínicos, e que este resultado se manteve ao longo de 36 meses.

O estudo (A11) demonstrou que a retirada gradual associada com conselhos personalizados e visitas quinzenais do médico da família estão associados com um maior sucesso na descontinuação do uso de BZDs quando comparado ao cuidado usual, onde os pacientes são apenas informado sobre as vantagens de se interromper o uso crônico de BZDs.

O estudo (A06), que avaliou a eficácia do uso de eletroacupuntura com adjuvante no tratamento de retirada de BZDs, demonstrou que o método não apresenta vantagens em relação à descontinuação, nem em relação à diminuição dos efeitos da dependência. Mas, houve uma significativa redução do consumo de BZDs (cerca de 40%), tanto no grupo tratado quanto no controle.

Por fim, no estudo que avaliou se a administração de melatonina facilitaria a interrupção do uso de BZDs (A07), os resultados não indicaram conclusivamente que a melatonina é útil no tratamento de descontinuação, uma vez que, tanto o grupo tratado, quanto o grupo controle (placebo), tiveram as mesmas taxas de descontinuação pelos pacientes após um ano de acompanhamento.

## 5 DISCUSSÃO

Fazendo uma comparação entre os Quadros 2 e 3, observou-se que os quatro estudos que obtiveram as maiores taxas de sucesso, com mais de 60% dos participantes conseguindo interromper o uso de BZDs, em pelo menos um dos grupos de intervenções (A01; A03; A08 e A09), tiveram uma importante característica em comum. Em todos eles, a estratégia de redução gradual da dose consistia, com algumas pequenas variações, em reduções de 25% da dose inicial a cada 2 semanas em média. Esse esquema de redução, também já foi adotado por Pinto (2014), demonstrando sucesso. Enquanto que, no estudo que apresentou os piores resultados (A06) em ambas as intervenções que propôs, o esquema de redução foi mais rápido, consistindo em uma redução de 25% a cada semana para a primeira metade da dose, seguida por uma redução também de 25%, mas desta vez, a cada 3 ou 4 dias para a metade restante da dose.

Nos estudos mencionados no parágrafo anterior, as intervenções que demonstraram maior sucesso na descontinuação do uso de BZDs, foram a redução gradual combinada com tratamento farmacológico adjuvante, a redução gradual combinada com TCC e a redução gradual isolada. Segundo Almeida (2015), o uso de diversos fármacos como adjuvantes na retirada de BZDs já foram testados, apresentando diferentes resultados, mas nesta revisão, ambos os estudos que basearam a intervenção no uso adjuvante de fármacos (A01 e A08), demonstraram sucesso. Nos estudos (A03 e A09) os autores compararam a retirada gradual isolada à redução gradual combinada com TCC, mas os resultados encontrados divergiram, sendo que no estudo (A03) a intervenção combinada teve melhores resultados e no estudo (A09) a redução gradual isolada apresentou maior sucesso. Em relação a redução gradual isolada, já foi demonstrado que são eficazes na descontinuação do uso de BZDs, mas que o sucesso da retirada completa depende da estratégia adotada para a redução (SCHWEIZER; RICKELS, 1998).

Na intervenção do artigo (A01) foi proposto o uso da hidroxizina, que trata-se de um anti-histamínico com efeitos sedativos que podem auxiliar na melhora da ansiedade, e foi demonstrado sucesso. Este resultado sustenta que a hidroxizina é um importante adjuvante na melhora da ansiedade, bem como na diminuição dos efeitos relacionados à retirada (LEMOINE; TOUCHON; BILLARDON, 1997). Já no estudo (A08) em que os participantes eram pacientes com síndrome do pânico assintomáticos, os fármacos adjuvantes foram o

anticonvulsivante carbamazepina que, de acordo com a literatura, já demonstrou eficácia na descontinuação dos BZDs e também no tratamento da síndrome do pânico, uma vez que melhora a função gabaérgica (ALMEIDA, 2015) e a mirtazapina, um antidepressivo que, de acordo com Chandrasekaran (2008), facilita a retirada de BZDs devido a suas propriedades hipnóticas.

Em relação à efetividade das medidas adjuvantes, foi possível avaliá-la em quatro estudos (A03, A04, A09 e A10) que compararam a taxa de sucesso da redução gradual isolada com a taxa de sucesso de medidas adjuvantes associadas à redução gradual. Coincidentemente, em todos estes estudos, a intervenção proposta era a TCC, mas, apesar disso, os resultados em relação à efetividade foram bastante distintos.

Em dois estudos (A03 e A04), a combinação de TCC com redução gradual foi mais bem-sucedida que o método isolado, demonstrando que a TCC é uma eficaz medida adjuvante na interrupção do uso de BZDs, mas, em contrapartida, nos estudos (A09 e A10) a redução isolada se mostrou mais efetiva que o método combinado. O estudo (A09), que apesar de ter demonstrado significativo sucesso em ambas as intervenções, concluiu que a TCC tem valor limitado quando comparada à redução gradual isolada, uma vez que não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de intervenção. Já no estudo (A10) a intervenção combinada obteve um resultado abaixo dos 20%, o que é considerado como clinicamente irrelevante (LOPEZ-PEIG et al., 2012)), enquanto na redução gradual isolada, 27% dos participantes conseguiram descontinuar o uso. Este resultado diverge do que já vem sendo descrito na literatura, pois, de acordo com Baillargeon et al. (2003), as terapias comportamentais são tratamentos eficazes quando utilizados de maneira complementar na retirada de benzodiazepínicos, então, avaliando o estudo (A10) o que pode ter levado a este resultado, além das altas doses de BZDs consumidas pelos pacientes ao início do estudo, é um viés encontrado na variação da dose média entre os dois grupos, sendo que no grupo de redução gradual isolada a dose média inicial era um terço menor do que dose do grupo onde ocorreu a intervenção combinada (30 v. 45 mg).

Nos estudos que abordaram intervenções educacionais e/ou visitas de acompanhamento combinadas com a redução gradual (A02, A05 e A11), todos conduzidos pelo mesmo autor, os resultados foram bastante semelhantes. No primeiro estudo (A11), Vicens et al. (2006) demonstrou que cerca de 45% dos pacientes que receberam conselhos padronizados e visitas de acompanhamento conseguiram descontinuar o uso de BZD, contra 9,1% do grupo onde não houve intervenção. Já em um segundo estudo (A02),

Vicens et al. (2014) encontrou resultados bastante semelhantes aos do primeiro estudo, mas desta vez, concluiu que as intervenções educacionais eram tão efetivas quanto visitas de acompanhamento, entretanto menos demoradas. Estes achados vão de encontro ao que já foi descrito por Parr et al. (2009), intervenções psicológicas, como a educação do paciente, resultam em um pequeno, mas significativo benefício quando comparadas ao cuidado habitual.

O estudo que avaliou o uso de melatonina como adjuvante na desprescrição de BZDs (A07), demonstrou que os achados não indicam conclusivamente que a melatonina é útil na descontinuação de BZDs, apesar de a redução média na dose ter sido maior no grupo que fez seu uso. Esse resultado difere do que já foi relatado por Garfinkel et al. (1999), que demonstrou os benefícios no uso de melatonina para desprescrição de BZDs em pacientes com insônia. Os autores sugerem que mais estudos são necessários, com foco na dose diária de melatonina dada ao paciente.

Por fim, o estudo que apresentou a menor taxa de sucesso foi o de Yeung et al. (2019) (A06), que avaliou a eficácia do uso de eletroacupuntura como adjuvante no tratamento para retirada de BZDs em usuários crônicos. Nele, tanto o grupo tratado quanto o grupo controle tiveram taxas de descontinuação abaixo dos 20%, o que é considerado como clinicamente irrelevante (LOPEZ-PEIG et al., 2012). Os autores atribuem as baixas taxas de descontinuação ao curto cronograma de desprescrição, que consistiu em uma redução de 25% a cada semana nas duas primeiras, e para os 50% restantes redução de 25% a cada 3-4 dias. Isso pode ser justificado pois, a retirada dos primeiros 50% da dose acontece de maneira mais fácil para o paciente, já os outros 50% restantes podem requerer um maior prazo para que a interrupção do uso seja sustentada, além disso, recomenda-se que a o esquema de redução dure de 6 a 8 semanas (NASTASY; RIBEIRO; MARQUES, 2008).

Fazendo uma comparação entre os estudos e intervenções, as métricas encontradas para descontinuação de BZDs variaram bastante, sendo que a intervenção que teve o maior sucesso resultou em 80,4% dos pacientes descontinuando a dose, enquanto na intervenção que obteve menor sucesso, apenas 9,17% dos pacientes descontinuaram o uso de BZDs. Apesar das variabilidades nos resultados é possível perceber que as medidas adjuvantes são ferramentas poderosas no que diz respeito à taxa de sucesso na descontinuação de BZDs, além disso, equipes multidisciplinares, com diferentes profissionais acompanhando os pacientes, têm mais facilidade de identificar as necessidades dos pacientes e indicar uma terapia adjuvante de acordo com a necessidade, como aconteceu nos estudos A01 e A08.

De acordo com Rossi et al. (2020) a desprescrição deve ser uma responsabilidade compartilhada entre os pacientes e os diferentes níveis de atenção da saúde, como médicos, enfermeiros, psicólogos, entre outros profissionais, incluindo o farmacêutico clínico, que pode auxiliar o paciente em relação à desprescrição. Essas intervenções multidisciplinares fazem parte de estratégias para a desprescrição de BZDs e, o profissional farmacêutico, pode contribuir para que a desprescrição, bem como os sintomas associados à retirada sejam mais confortáveis para os pacientes. Essa contribuição do farmacêutico, pode aparecer de diferentes formas, como por exemplo em intervenções educacionais ao paciente e também na indicação de fitoterápicos para o alívio dos sintomas associados à desprescrição.

## 6 CONCLUSÃO

Através das evidências encontradas nos estudos concluiu-se que para a desprescrição de BZDs recomenda-se que a redução gradual dure cerca de 10 semanas para doses usuais, sendo que a retirada dos primeiros 50% pode ocorrer em intervalos menores, enquanto os 50% restantes requerem um maior intervalo de estabilização da dose entre as retiradas, e que reduções graduais que ocorrem em um intervalo muito curto (menos que 4 semanas) não demonstram resultados favoráveis na interrupção do uso de BZDs.

No que se refere ao sucesso das intervenções, conclui-se que o uso dos fármacos hidroxizina, carbamazepina e mirtazapina como adjuvantes tem grande valor no processo de retirada dos BZDs, assim como a TCC, quando combinada numa intervenção bem estruturada.

Constatou-se ainda que, mesmo intervenções bem conhecidas e que levam ao sucesso na desprescrição de BZDs, como a TCC, podem apresentar resultados não tão favoráveis. Isso porque a interrupção do uso depende também de do esquema de redução proposta, da condição em que o paciente se encontra, bem como da dose inicial consumida, sendo de extrema importância que os problemas para os quais o BZD foi inicialmente prescrito, sejam tratados.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. S. S. *Benzodiazepinas: Da terapêutica ao abuso e dependência*. Tese (Doutorado), 2015.
- AMARAL, B. D. A.; MACHADO, K. L. *Benzodiazepínicos: uso crônico e dependência*. 2012. Centro Universitário Filadélfia, 2012.
- AZEVEDO, Â. J. P.; ARAÚJO, A. A.; FERREIRA, M. Â. F. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do sngpc e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2016. *SciELO Public Health*, v. 21, p. 83–90, 2016.
- BAILLARGEON, L. et al. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioral therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *Canadian Medical Association or its licensors*, 2003. National Library of Medicine, 2003.
- BERNIK, M. A. *Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência*. [S.l.]: EdUSP, 1999.
- BERNIK, M. A.; SOARES, M. B.; SOARES, C. N. Benzodiazepínicos padrões de uso, tolerância e dependência. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 1990. *SciELO Brasil*, v. 48, p. 131–137, 1990.
- BRUTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. AMGH, Brasil, 2018. E-book. 9788580556155.
- CHANDRASEKARAN, P. Employing mirtazapine to aid benzodiazepine withdrawal. *Singapore Med J*, 2008. v. 49, n. 6, p. e166–e167, 2008.
- FIGLIOLI, K.; ASSINI, F. L. A prescrição de benzodiazepínicos no Brasil: uma análise da literatura. *ABCS Health Sciences*, 2017. v. 42, n. 1, 2017.
- FIRMINO, K. F. et al. Fatores associados ao uso de benzodiazepínicos no serviço municipal de saúde da cidade de Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 2011. *SciELO Public Health*, v. 27, p. 1223–1232, 2011.
- GARFINKEL, D. et al. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach. *Archives of internal medicine*, 1999. American Medical Association, v. 159, n. 20, p. 2456–2460, 1999.
- GUEVARA, G. O elevado do consumo de benzodiazepínicos. *Monografia. Rio de Janeiro (RJ): Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)*, 2014. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2014.
- KAPCZINSKI, F. et al. Use and misuse of benzodiazepines in Brazil: a review. *Substance use & misuse*, 2001. Taylor & Francis, v. 36, n. 8, p. 1053–1069, 2001.
- KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. *Farmacologia Básica e Clínica-13*. [S.l.]: McGraw Hill Brasil, 2017.

- LEMOINE, P.; TOUCHON, J.; BILLARDON, M. Comparison of 6 different methods for lorazepam withdrawal. a controlled study, hydroxyzine versus placebo. *L'encephale*, 1997. v. 23, n. 4, p. 290–299, 1997.
- LOPEZ-PEIG, C. et al. Analysis of benzodiazepine withdrawal program managed by primary care nurses in Spain. *BMC Research Notes*, 2012. v. 5, 2012. ISSN 17560500.
- MANTOVANI, C. M. L.; QUAGLIATO, F. F. Uso abusivo de benzodiazepínicos: o processo de desprescrição. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 2019. v. 21, n. 3, p. 147–148, 2019.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*, 2008. SciELO Brasil, v. 17, p. 758–764, 2008.
- NARDI, Antonio E. et al. Tapering clonazepam in patients with panic disorder after at least 3 years of treatment. *Journal of clinical psychopharmacology*, v. 30, n. 3, p. 290-293, 2010.
- NASTASY, H. et al. Diretriz: Abuso e dependência dos benzodiazepínicos. *Associação Brasileira de Psiquiatria*, 2002. IAMB/CFM, 2002.
- NASTASY, H.; RIBEIRO, M.; MARQUES, A. Abuso e dependência dos benzodiazepínicos. *Projeto diretrizes*, 2008. IAMB/CFM, p. 1–10, 2008.
- NUNES, B. S.; BASTOS, F. M. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. *Saúde & ciência em ação*, 2016. v. 2, n. 2, p. 71–82, 2016.
- OTTO, Michael W. et al. Efficacy of CBT for benzodiazepine discontinuation in patients with panic disorder: Further evaluation. *Behavior Research and Therapy*, v. 48, n. 8, p. 720-727, 2010.
- PARR, J. M. et al. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction*, 2009. Wiley Online Library, v. 104, n. 1, p. 13–24, 2009.
- RANG, R. et al. *Rang & dale farmacologia*. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2015.
- ROSSI, Stephani Vogt et al. Prescrever a desprescrição: uma revisão para um círculo virtuoso. *Revista de Medicina*, v. 99, n. 4, p. 384-388, 2020.
- SANTOS, C. A. G. Descontinuação do uso indiscriminado de benzodiazepínicos entre os usuários da UBS Rasa em Ponte Nova-MG. 2017. Universidade Federal de Minas Gerais, 2017.
- SCHWEIZER, E.; RICKELS, K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1998. Wiley Online Library, v. 98, p. 95–101, 1998.
- SOUZA, M. T. d.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. d. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 2010. SciELO Brasil, v. 8, p. 102–106, 2010.
- TEIXEIRA, D. D. Uso indiscriminado de benzodiazepínicos: plano de intervenção. 2017. Universidade Federal de Minas Gerais, 2017.

VICENS, C. et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: Cluster randomized controlled trial in primary care. *British Journal of Psychiatry*, 2014. Royal College of Psychiatrists, v. 204, p. 471–479, 2014. ISSN 14721465.

VICENS, Caterina et al. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomized trial in primary care. *British Journal of General Practice*, v. 66, n. 643, p. e85-e91, 2016.

VICENS, C. et al. Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomized trial in family practice. *British Journal of General Practice*, 2006. p. 1–6, 2006. Disponível em: <http://www.healthcare.ubc.ca/calc/clinsig.html>.

VISSERS, Frans HJA; KNIPSCHILD, Paul G.; CREBOLDER, Harry FJM. Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharmacy World & Science*, v. 29, n. 6, p. 641-646, 2007.

VOSHAAR, Richard C. Oude et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioral therapy: three-condition, randomized controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, v. 182, n. 6, p. 498-504, 2003.

YEUNG, W. F. et al. Electroacupuncture for tapering off long-term benzodiazepine use: A randomized controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, 2019. Elsevier Ltd, v. 109, p. 59–67, 2 2019. ISSN 18791379.