

Dependência química induzida pelo uso de benzodiazepínicos na senescência

Chemical dependency induced by the use of benzodiazepines in senescence

Dependencia química inducida por el uso de benzodiazepinas en la senescência

Recebido: 26/10/2021 | Revisado: 05/11/2021 | Aceito: 06/11/2021 | Publicado: 10/11/2021

Adrielle Aquino da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9572-4946>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: aquinoadrielle@gmail.com

Gabriel Oliveira de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9168-074X>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: gabriel.souza@uniltonlins.edu.br

Resumo

Devido aos efeitos sedativos e tranquilizante os idosos utilizam por tempo além do recomendado, ocasionando muitas vezes efeitos indesejados, como é o caso da dependência. Em torno disso, o objetivo deste trabalho por meio de revisão, foi levantar as causas da toxicologia e dependência, além do entendimento sobre o manejo da retirada do fármaco. Metodologia: Foram utilizadas as plataformas SCIELO, LILICS, MEDLINE/PUBMED e livro, onde passaram por critérios de exclusão e inclusão, resultando em 35 estudos incluídos. Resultado e Discussão: Os BZDs são medicamentos no geral seguros, porém se utilizados por curtos prazos, sendo os mais recomendados para idosos a utilização de BZDs com meia vida curta. A grande parte da toxicologia são cognitivos e psicomotores, além da dependência. Para o manejo da dependência são utilizados a redução gradual ou auxílio com outras classes medicamentosas. Considerações finais: O presente estudo mostra de forma objetiva e clara a toxicologia nos idosos, dependência e manejo da dependência, sendo umas das dificuldades para o manejo o aparecimento de sintomas que se parecem com o retorno das causas para o início da terapia medicamentosa.

Palavras-chave: Benzodiazepínicos em idosos; Toxicologia dos benzodiazepínicos; Dependência na senescência.

Abstract

Due to the sedative and tranquilizer effects, the elderly use for longer than recommended, causing many unwanted effects, such as dependence. Around this, the objective of this work, by means of review, was to raise the causes of toxicology and dependence, in addition to understanding the management of drug withdrawal. Methodology: The SCIELO, LILICS, MEDLINE/PUBMED platforms and book were used, where they went through exclusion and inclusion criteria, resulting in 35 included studies. Results and Discussion: BZDs are generally safe drugs, but if used for short periods, being the most recommended for the elderly the use of BZDs with a short half-life. The great part of toxicology is cognitive and psychomotor, besides dependence. For the management of dependence, gradual reduction or assistance with other drug classes are used. Final considerations: The present study shows objectively and clearly the toxicology in the elderly, dependence and management of dependence, is one of the difficulties for the management the appearance of symptoms that resemble the return of the causes for the beginning of drug therapy.

Keywords: Benzodiazepines in the elderly; Benzodiazepines toxicology; Dependence on senescence.

Resumen

Debido a los efectos sedantes y tranquilizantes, los ancianos lo usan durante más tiempo de lo recomendado, lo que a menudo provoca efectos no deseados, como la adicción. En torno a esto, el objetivo de este trabajo, a través de una revisión, fue plantear las causas de la toxicología y la adicción, además de comprender el manejo de la abstinencia de drogas. Metodología: se utilizaron SCIELO, LILICS, MEDLINE/PUBMED y plataformas de libros, donde pasaron por criterios de exclusión e inclusión, resultando en 35 estudios incluidos. Resultados y discusión: Las BZD son generalmente medicamentos seguros, pero si se usan por períodos cortos, lo recomendado para los ancianos es el uso de BZD con una vida media corta. Gran parte de la toxicología es cognitiva y psicomotora, además de la adicción. Para manejar la dependencia, se utiliza la reducción gradual o la asistencia con otras clases de drogas. Consideraciones finales: El presente estudio muestra de manera objetiva y clara la toxicología en el anciano, la dependencia y el manejo de la dependencia, siendo una de las dificultades para el manejo la aparición de síntomas que asemejan el retorno de causas para el inicio de la farmacoterapia.

Palabras clave: Benzodiazepinas en los ancianos; Toxicología de las benzodiazepinas; Dependencia de la senescencia.

1. Introdução

Desde a década de 1960 os BZDs são utilizados na prática clínica, como substituto dos Barbitúricos, e acabaram se tornando bastante populares, pois sua ação terapêutica reduz os níveis de ansiedade, agem como anticonvulsivantes e miorrelaxantes, são utilizadas como indução de anestésicos e para tratamento de síndromes de abstinência por álcool. (Vinkers & Olivier, 2012; Danza et al., 2015). Essa classe de medicação atua no receptor ácido gama aminobutírico (GABA) inibindo a excitabilidade necessária para a sinapse entre neurônios, essa inibição ocorre quando os BZDs se ligam a subunidades α e γ do GABA e induzem a uma mudança na conformação do canal de cloreto, ocasionando a hiperpolarização do receptor, levando assim a inibição e consequentemente a redução da excitabilidade neural, ocasionando os efeitos desejados (Griffin et al., 2013).

Devido as propriedades sedativas/tranquilizantes, os idosos utilizam como estratégia para lidar com o nervosismo, como alívio dos distúrbios de sono, ansiedade e a solidão. Diante dessa sensação de alívio, os BZDs acabam se tornando “essenciais” para encarar o cotidiano (Alvarenga et al, 2014). Apesar das diretrizes de boas práticas sugerirem que a duração de uso deve ser de algumas semanas, muitas pessoas utilizam por anos, tornando o uso crônico (Gage et al., 2012).

Apesar dos BZDs serem úteis para o tratamento de insônia e ansiedade, os números de resultados adversos têm sido crescentes, principalmente em idosos, com risco de até 50% de demência (Gage et al., 2012). Além de causarem desorientação, comprometimento cognitivo e psicomotor (Lader, 2014) e quando utilizadas coadministradas com outros agentes, como medicamentos ou etanol, podem levar a uma depressão respiratória (Kang, Galuska & Ghassemzadeh, 2021).

A duração para tratamento com BZDs é aconselhado que seja limitado de 2 a 4 semana, reduzindo de forma gradual a dosagem, porém na prática o uso prolongado é observado frequentemente, o que pode acarreta dependência, que resulta em tolerância e síndrome de abstinência, se retirado o uso de forma abrupta (Canham, Gallo & Simoni, 2014; Vinckenbosch et al., 2021). A tolerância está relacionada com alterações nos receptores alvos dessa substância, levando a queda dos efeitos farmacológicos, e podem causar a abstinência que possui sintomas que podem ser confundidos com o retorno da ansiedade (Schallember & Colet, 2016).

Vale ressaltar que as crises de abstinência podem variar de acordo com o processo farmacocinético da medicação, os fármacos com meia vida longa são eliminados de forma mais lenta, ficando disponível no organismo por mais tempo, ocasionando uma crise de abstinência com poucos sintomas físicos, já os fármacos com meia vida curta, ficam disponíveis em uma pequena quantidade de tempo e causam crises com sintomas mais intensos (Katzung, Masters & Trevor, 2014).

Jacob, Raapp e Kostev (2017), relataram em seus estudos que o uso dos BZDs a longo prazo em idosos tem um aumento conforme a idade, levantando a estatística de cerca de 12,3% de idosos entre 65 - 70 anos; 15,5% para idosos de 71 - 80; 23,7% com idade de 81 - 90 e 31, 6% para idosos com mais de 90 anos. Já Torres-Bondia et al. (2020), demonstrou em sua pesquisa que 36,1% de pessoas com mais de 65 anos utilizam os BZDs a longo prazo.

Os padrões de uso prologando dos BZDs em idosos tem sido crescente, apesar da indicação do uso serem para tratamentos a curto prazo. Com a alta prevalência de uso a longo prazo dos BZDs, tende a ter um aumento significativo de dependência entre idosos e efeitos toxicológicos não desejáveis. Levando em consideração todo o contexto já exposto, tornou-se necessário o levantamento das causas da dependência, da toxicologia causadora de vários comprometimentos em idosos e acerca do manejo da dependência.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa, que segundo Botelho, Cunha & Macedo (2011), é um método específico que resume experiências anteriores ou literatura teórica, fornecendo uma compreensão mais abrangente de um assunto específico, visando analisar e sintetizar vários estudos publicados para geração de novos conhecimentos com base nos resultados dos estudos

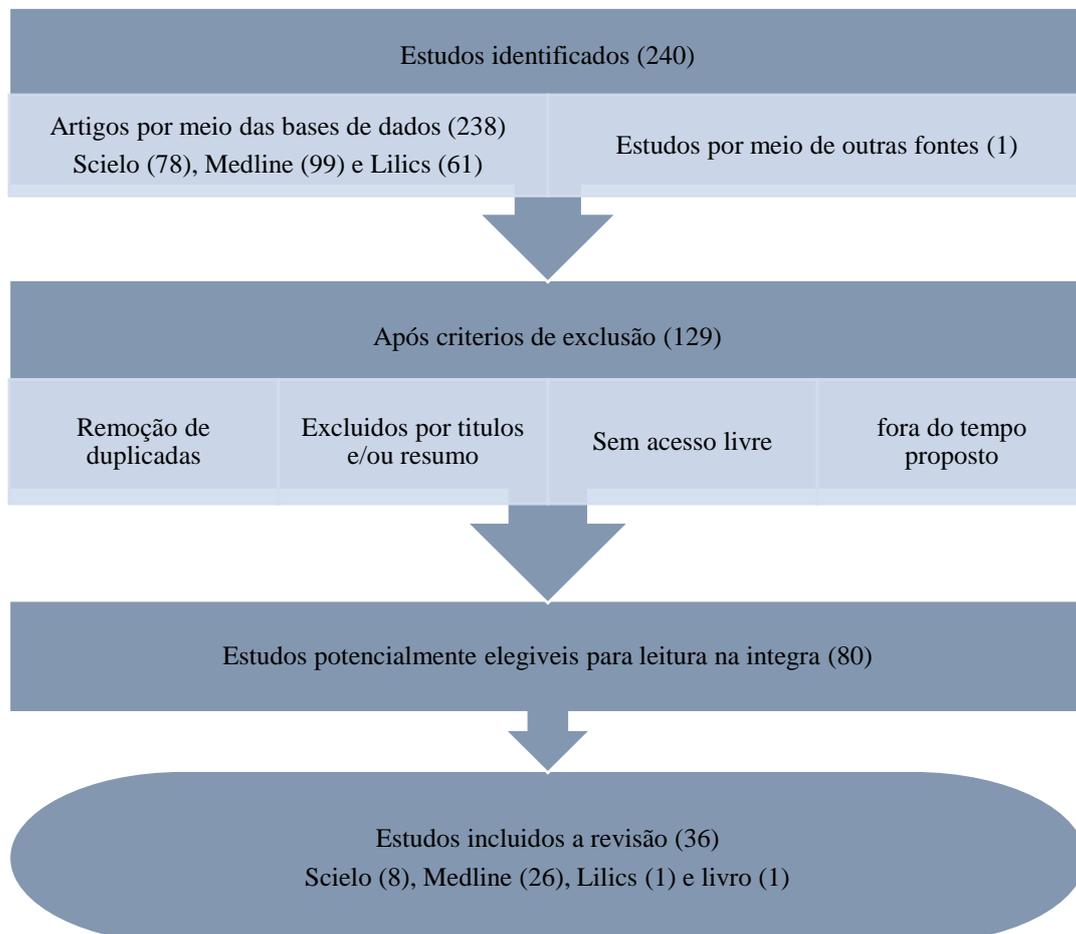
anteriores, para preparar uma revisão integrativa é necessário que as etapas sejam descritas de forma clara, etapas como a identificação do tema, estabelecimento dos critérios de exclusão e inclusão, identificação de estudos pré-selecionados e selecionados, categorização dos estudos, análise e interpretação dos resultados e apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Seguindo o método de revisão relatado, foi desenvolvida através de uma abordagem qualitativa com o tipo de pesquisa descritiva, utilizando-se de fontes secundárias para contextualizar a toxicologia dos benzodiazepínicos, a dependência do uso a longo prazo em idosos e o manejo da dependência. Para tanto, usou-se de pesquisas em livros e nas plataformas *Scientific Electronic Library Online - SCIELO*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online - MEDLINE/PUBMED* e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILICS*.

Com relação ao procedimento, foram utilizadas de forma associada os descritores: “Benzodiazepínicos”, “Mecanismo de ação” “Dependência”, “Toxicologia” e “Idosos” “Manejo Medicamentoso”, nos idiomas: português, inglês e espanhol. Os estudos obtidos na busca nos meses de agosto a outubro de 2021, passaram pelos critérios de exclusão, onde os que não preenchiam os critérios de elegibilidade foram excluídos tais como, trabalhos fora do tempo proposto (2011 a 2021), sem a temática abordada e repetidos nas bases de dados, como mostra a Figura 1.

Os critérios de inclusão foram: Artigos coerentes ao tema disposto, publicados dentro do tempo estabelecido, estudos completos e de acesso livre. Desda forma deu-se seguimento da revisão com base na elaboração de quadro sinóptico contendo: *Ano, autor, título, objetivos e principais resultados*.

Figura 1. Fluxograma de critérios de exclusão e inclusão.



Fonte: Autores (2021).

3. Resultados e Discussão

Diante dos resultados encontrados após os critérios de exclusão e inclusão, desenvolveu-se um quadro com as características dos principais artigos selecionados, como descrito a seguir no Quadro 1:

Quadro 1. Características dos artigos analisados.

AUTOR, ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Vinckencosch <i>et al.</i> , 2021	Na explorative approach to understanding individual differences in driving performance and neurocognition on long-term benzodiazepine users	Explorar o papel da intoxicação aguda e das queixas clínicas.	Os usuários de BZDs tiveram desempenho pior em tarefas de velocidade de resposta, velocidade de processamento e atenção sustentada.
Lukacisino vá <i>et al.</i> , 2021	The prevalence and prescribing patterns of benzodiazepines and Z-drugs in older nursing home residents in diferente European contries and Israel: retrospective results from the eu shelter study	Determinar e comparar a prevalência e os padrões de prescrição de BZDs/Z-drogas em residentes de lares de idosos.	A prevalência variou de 44,1% em Israel a 14,5% na Alemanha. Os BZDs frequentemente prescritos foram Lorazepam, Oxazepam e Brotizolam, enquanto que os Z-drogas foram representados principalmente por Zopiclona e Zolpidem.
Benini <i>et al.</i> , 2021	Continuous infusion of flumazenil in the management of benzodiazepines detoxification.	Confirmar a eficácia do Flumazenil na redução da síndrome de abstinência dos BZDs.	Identificaram que as concentrações séricas de Flumazenil diminuíram após 4 dias de tratamento, concluindo que a infusão elastomérica de Flumazenil para desintoxicação de BZDs é um dispositivo viável para manter as concentrações adequadas, constantes e toleradas para a redução.
Tseng <i>et al.</i> , 2019	Benzodiazepines, Z-hypnotics, and risk of dementia: special considerations of half-lives and concomitante Use	Investigar a associação entre BZDs ou z-hipnóticos e o risco de demência, além de testar a hipótese de que as diferentes meia-vidas podem impactar no risco de demência.	Identificaram que os BZDs de curta ação e Z-hipnóticos estavam associados a um maior risco de demência do que os usuários de longa ação, com risco ainda mais intensificado para usuários de 2 ou mais BZDs ou Z-hipnóticos.
Baandrup <i>et al.</i> , 2018	Pharmacological interventions for benz	Avaliar os benefícios e malefícios das intervenções farmacológicas para facilitar a descontinuação do uso	As seguintes intervenções com Carbamazepina, Pregabalina, Captodiame, Paroxetina e Flumazenil, reduzem os sintomas de ansiedade e abstinências tem evidências de qualidades baixas, não sendo possível uma conclusão firme sobre as intervenções farmacológicas para a facilitação da descontinuidade.
Fluyau; Revadigar; MAnobianco, 2018	Challenges of the pharmacological management of benzodiazepine withdrawal dependence and discontinuation	Revisão acerca do manejo farmacológico da descontinuação dos BZDs, ampliando a eficácia e os riscos de dependência,	A eficácia desses medicamentos não é robusta, apesar de serem relativamente seguros, alguns deles tem um índice terapêutico estreito, efeitos colaterais graves e potencialmente fatais.
Schalleberger; Colet, 2016	Assessnebt of dependence and anxiety among benzodiazepine users in a provincial municipality in Rio Grande do Sul, Brazil	Avaliação dos níveis de dependência e ansiedade em usuários dessas drogas no sistema público de saúde.	A avaliação da dependência indicou que mais da metade dos usuários eram dependentes de BZDs e a maioria apresentava um grau severo de ansiedade.
Janhsen; Roser; Hoffmann, 2015	The problems of long-term treatment of Withdrawal	Fornecer uma visão geral das taxas de abuso e dependência de BZDs e Z-hipnóticos, além de explicar como realizar o tratamento de abstinência e discutir a prática de prescrição.	As estimativas do número de usuários de BZDs variam de 128mil a 1,6 milhões na Alemanha. Para o tratamento ambulatorial da abstinência a recomendação é que haja uma troca por uma dose equivalente de outro BZD com efeito prolongado, sendo reduzido semanalmente.
Gage <i>et al.</i> , 2014	Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study	Investigar a relação entre o risco da doença de Alzheimer e a exposição aos BZDs	Houve uma associação aumentada com a densidade de exposição, e com a meia-vida do medicamento, principalmente com os BZDs de longa ação.
Gage <i>et al.</i> , 2012	Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study	Avaliar a associação entre o uso de BZDs e o incidente de demência	Durante o acompanhamento de 15 anos em pacientes com idade média de 78,2 anos, o uso de BZDs foram associados a riscos aumentados de demência.
Filho <i>et al.</i> , 2011	Utilização de BZDs por idosos de uma estratégia de saúde da família: implicações para enfermagem	Verificar e analisar a utilização dessa classe medicamentosa por idosos cadastrados em uma unidade de estratégia da família do município de Diamantina - MG.	Destacaram-se a faixa etária de 71 a 75anos, do gênero feminino e com escolaridade incompleta de primeiro grau. Os medicamentos mais utilizados foram: Diazepam, Clonazepam, Bromazepam e Alprazolam.

Fonte: Autores (2021).

3.1 Relação do receptor GABA_A com os benzodiazepínicos

O principal sistema neurotransmissor de inibição rápida no cérebro é os receptores GABA_A, que são formados por cinco subunidades transmembrana, juntos formam o canal de cloreto dependente de ligante. Esses receptores GABA_A possuem subunidades típicas, sendo composta por duas subunidades α , duas β e uma subunidade γ . Para que ocorra a abertura dos canais de cloreto com carga negativa (Cl⁻) é necessário que haja uma ligação de GABA ao receptor GABA_A entre as subunidades α e β , iniciando assim um sinal inibitório (Vinkers & Olivier, 2012).

Os benzodiazepínicos atuam entre as subunidades α e γ , como moduladores alostéricos positivos (PAM) no domínio extracelular, agindo como co-agonista do GABA (Olsen, 2018), portando os BZDs ao se ligarem no seu local de ligação induzem a uma mudança na conformação do canal de cloreto, potencializando a ligação do GABA ao GABA_A, resultando em uma frequência maior dos canais, que leva uma maior entrada de íons de Cl⁻ para o meio intracelular (IC), ocasionando a hiperpolarização do meio (Griffin et al., 2013).

É importante destacar que a subunidade α possuem seis subtipos, onde os BZDs se ligam a receptores GABA_A que contenha os subtipos α_1 , α_2 , α_3 ou α_5 em combinação com a subunidades γ , não interagindo aos que contenham os subtipos α_4 e α_6 , essas subunidades com subtipos diferentes contribuem com os diferentes efeitos dos BZDs (Vinkers & Oliver, 2012). Sendo os subtipos α_2 e α_3 responsáveis pelo efeito ansiolítico, e os responsáveis pela sedação, amnesia e ataxia, são os α_1 e α_5 (Calcaterra & Barrow, 2014).

3.2 A farmacocinética dos benzodiazepínicos em idosos

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção são etapas do processo de farmacocinética em que determina o início e duração do efeito dos medicamentos no organismo, essa ação pode variar de indivíduo a indivíduo devido a fatores como doenças preexistentes e alterações fisiológicas relacionadas à idade, principalmente no processo de meia-vida de eliminação do medicamento. Os BZDs são drogas medicamentosas bem absorvidas pelo trato gastrointestinal (TGI), possuem características de lipossolubilidade, além de serem altamente ligantes a proteínas plasmáticas, essas características influenciam no processo de distribuição. Por serem ligantes as proteínas, os BZDs após distribuídos no corpo, se acumulam em áreas ricas em tecidos adiposos e em lipídios, que é o caso do Sistema Nervoso Central. Além do mais, alguns BZDs desencadeiam uma ação adicional, devido aos metabolitos ativos gerados na fase I do ciclo de metabolismos hepático dos fármacos (Griffin et al., 2013).

Já no idoso ocorre modificações em alguns processos, ocasionados pela baixa na massa magra, albumina, água corporal e pelo aumento do tecido adiposo (Danza et al., 2015), com todas essas mudanças a um aumento no volume de distribuição, diminuição do metabolismo e excreção dos BZDs (Neft et al., 2019; Dominguez, 2016).

A redução do metabolismo pode ser contribuída pela redução do volume hepático, ocasionado pela redução do fluxo sanguíneo hepático, que respectivamente leva a diminuição das atividades da enzima citocromo P450 presente no fígado. Portando, o metabolismo hepático de fase I é realizada de forma reduzida (Tajiri & Shimizu, 2013).

A depuração (excreção do fármaco) é realizada ainda no metabolismo hepático, na reação de fase II os metabolitos passam por um processo de conjugação para poderem ser eliminados através da urina, porém cada fármaco possui sua particularidade nesse processo, devido aos metabolitos ativos gerados por cada um (Katzung, Masters & Trevor, 2014).

Portando, a forma em que o medicamento é manuseado pelo organismo sofre alterações fisiológicas resultadas do envelhecimento, sofrendo alterações no metabolismo, volume de distribuição e na diminuição da eliminação do fármaco, ocasionando um tempo de vida prolongado no organismo, com isso tem um aumento a toxicidade (Davies & O'Mahony, 2015).

3.3 Toxicologia dos benzodiazepínicos em idosos

Os BZDs estão associados a danos e efeitos adversos, porém a intensidade desses danos e efeitos podem variar de acordo com a concentração de pico e conforme a duração dos BZDs, além de que o envelhecimento torna os idosos mais sensíveis, podendo ter como causa uma redução de neurônios e respectivamente de receptores, tornando os receptores exposto por mais tempo a medicação (Lader, 2014), causando um nível de sedação maior do que o esperado, confusões mentais, fadiga e desempenho psicomotor com comprometimentos (Neft et al., 2019), como o aumento de riscos de quedas prejudiciais, com presença de lesões (Jiang et al., 2019)

Cunha et al. (2015), relataram que os BZDs mais utilizados foram Clonazepam, Diazepam, Alprazolam e Bromazepam. Já Filho et al. (2011), durante suas pesquisas identificou os BZDs mais utilizados, em primeiro lugar está o uso de Diazepam com 37,04%, seguido de Clonazepam, Bromazepam, Alprazolam, Lorazepam e Midazolam. A prevalência do uso dos fármacos Diazepam e Clonazepam no Brasil, é derivada da distribuição gratuitamente do Programa Nacional de Assistência Farmacêutica.

Podemos citar o Diazepam e os seus efeitos adversos mais comuns em relação a esse fármaco, que são amnesia, tontura, ataxia e confusão, já em efeitos mais graves, como parada respiratória e convulsões prolongadas, são geralmente consequências de interações com opiáceos e álcool. Os efeitos adversos, principalmente em idosos tem relação com a meia-vida e com a fração livre do medicamento, que após a metabolização do diazepam, é gerado o metabolito ativo Desmetildiazepam, que se acumula a maior parte de doses circulantes no organismo e ficando disponíveis até 3 semanas (Calcaterra & Barros, 2014). Para prevenir o acúmulo de substâncias em pessoas idosas e o aparecimento de reações adversas a medicamentos é recomendado a substituição por BZDs já hidroxilados e com meia vida de eliminação mais curta, que é o caso do Lorazepam, tendo um perfil de segurança maior em comparação os outros BZDs (Vila et al., 2012; Pomara et al., 2014).

Tseng et al. (2019), categorizou os benzodiazepínicos de acordo com a duração de ação para que houvesse uma relação de meia-vida com a demência, são eles de ação prolongada e de ação curta (Quadro 2), no entanto as duas categorias tiveram um risco aumentado de demência, 47% maior para os de longa ação e 98% para os de ação curta. Relataram também que os idosos que utilizavam mais de uma classe de sedativos tinha um risco ainda maior de desenvolvimento de demência do que os idosos que utilizava apenas uma única classe.

Quadro 2. Meia-vida dos Benzodiazepínicos.

Meia-Vida	Medicamento	Meia-Vida em Horas
Longa ação	Bromazepam	20,6
Longa ação	Clonazepam	30 - 40
Longa ação	Diazepam	48
Ação curta	Alprazolam	10,7 - 15,8
Ação curta	Lorazepam	12 - 14
Ação curta	Midazolam	1,8 - 6,4

Fonte: Adaptado de TSENG et al. (2020)

Já estudos de Gage et al. (2014), demonstraram que o uso de BZDs foram significativamente relacionados a um risco aumentando de doença de Alzheimer, tendo associação maior com o uso de BZDs de ação mais longa do os que utilizaram os de curta ação. O risco de doença de Alzheimer teve aumento em 43 a 51% entre pessoas que utilizaram benzodiazepínicos, esse aumento tem correlação com a intensidade de exposição e a utilizados BZDs de ação longa, porém não se pode descartar que o uso dos BZDs pode ser um marcador para o risco aumentando e não a causa em si.

3.4 A dependência dos benzodiazepínicos e o manejo da descontinuação em idosos

A dependência dos BZDs é conhecida a pelo menos 40 anos, um fator que pode desencadear essa dependência é uso terapêutico a longo prazo. Algumas diretrizes estabelecem o padrão de uso de 2 a 4 semanas (Marsden et al., 2019; Janhsen, Roser & Hoffmann, 2015). Para Hood et al. (2014), o uso dessa substância mesmo usadas entre 3 a 6 semanas pode levar a dependência, sendo o desenvolvimento dessa condição bem semelhantes aos de outras classes medicamentosas.

Para compreender o mecanismo da dependência, é necessário saber que a área tegmental ventral (ATV), presente no mesencéfalo, mas também que inerva uma grande parte de regiões no cérebro, é composta de 70% de neurônios dopaminérgicos, 15% de interneurônios GABAérgicos e 15% de neurônios glutamatérgicos. Sendo a subunidade α_3 prevalente nos receptores GABA_A dos neurônios dopaminérgicos AVT, enquanto que α_1 é prevalente nos interneurônios. Com base nisso, os efeitos dos BZDs no circuito AVT e núcleo accumbens (NAC), que é uma via de recompensa, é determinada pelo seu efeito sobre a subunidade α_1 , prevalente no interneurônios GABAérgicos, a partir disso os interneurônios deixam de liberar GABA aos neurônios dopaminérgicos, causando uma perda de inibição, o que resulta a liberação descontrolada de dopamina no NAC (Rosas-Gutiérrez, Simón-Arcei & Mercado, 2013).

A dependência pode causar tolerância e crises de abstinência, uma possível causa da tolerância pode estar relacionada com uma alteração nos receptores dessa substância, porém o mecanismo de ação da tolerância pode ser um processo mediado por vários mecanismos, sendo as teorias sobre esse mecanismo ainda conflitantes e sem possibilidades de validar um real mecanismo para essa condição (Canham, Gallo & Simoni, 2014; Schallembert & Colet, 2016; Hood et al., 2014). Já no quadro de abstinência podem aparecer sintomas físicos e psicológicos, apresentando sintomas semelhantes ao que levou a iniciação terapêutica dos BZDs, por exemplo: câimbras musculares, irritabilidade, insônia, ansiedade e despersonalização. Portando a grande dificuldade atualmente na descontinuação desse fármaco, está na dependência e nos sintomas de abstinência, que apresenta uma mistura de sintomas originais que podem acontecer de forma mais intensa (Baandrup et al., 2018).

Para a descontinuação dos BZDs é recomendado que ocorra esse processo a longo tempo, para prevenção de complicações, como convulsões, confusão e delírio. Pode se utilizar de interspersões de prescrição, como a substituição do fármaco ou a redução do benzodiazepínico para um oitavo da dose em um tempo de 2 semanas, sendo apropriado a redução da quantidade gradualmente no intervalo de 4 a 6 semanas. Uma alternativa para atuar como terapia adjuvante da redução gradual é a Carbamezepina, que apresentou benefícios em ensaios controlados, no entanto apresenta efeitos colaterais altos. Por outro lado, estudos concluíram que a transferência gradual para o uso de Diazepam é eficaz para a descontinuação, compensando precocemente a abstinência, já que seu tempo no organismo é prolongado, porém deve-se ter atenção na prescrição do mesmo, já que nos idosos o metabólito ativo Desmetildiazepam se acumula significativamente (Fluyau, Revadigar & Manobianco, 2018).

Não existem comprovações suficientes para sustentar o uso de um BZD para redução gradual de doses em adultos mais velhos, porém é recomendado a troca por um BZD de longa ação, como é o caso de Diazepam ou Clonazepam, seguindo semanalmente com a diminuição gradual da dose, sendo reduzido de 10 a 25% da dose ao decorrer de 4 a 10 semanas, fazendo-se necessário uma abordagem de retirada bem mais lenta para pacientes que receberam terapia a longo prazo com BZDs, pois existe uma resistência à redução de dose (Reeves & Kamal, 2019; Janhsen, Roser & Hoffmann, 2015).

Benini et al. (2021), cita que existe um tratamento comum para síndrome de abstinência dos BZDs, que inclui de forma individual ou combinada: a redução gradual da droga; uma mudança para uma dose equivalente, porém de um benzodiazepínico de meia vida longa, antes da retirada; e a utilização de medicamentos antes da desintoxicação, dando continuidade após a descontinuação do BZDs. O Flumazenil é considerado um antagonista dos BZDs, sendo indicado para a desintoxicação rápida, além da redução dos sintomas de abstinência quando administradas em várias infusões lentas em *bolus* (1mg em 5 minutos) durante quatro dias, ajudando a rápida redução de uma dose mais alta para uma dose menor, sendo o protocolo do Flumazenil

igual a todos os pacientes, sem diferença entre sexo, idade, índice de massa corporal e ingestão diária de BZDs (Brett & Murnion, 2015).

4. Considerações Finais

Apesar das recomendações do uso de BZDs a curto prazo, o uso prolongados em idosos ainda é prática comum na terapêutica, principalmente os BZDs de longa ação, que não são recomendados para o uso em idosos, devido as alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento e que alteram na farmacocinética do fármaco, essas mudanças resultam em metabólitos ativos que ficam por mais tempo no organismo, acumulando-se nos tecidos adiposos, prolongando a meia vida do fármaco e resultando em efeitos toxicológicos não desejáveis, como a dependência, que pode gerar tolerância aos efeitos do medicamento.

Conclui-se que mesmo os BZDs de curta ação, se utilizados além do recomendado pelas diretrizes de saúde, podem apresentar efeitos toxicológicos, sendo umas delas a dependência química. Para o manejo da dependência os estudos apontam para várias alternativas, porém algumas apresentam efeitos adversos secundários, superando os efeitos terapêuticos desejados para o tratamento. Muitos estudos apontam como tratamento para a dependência no uso do Diazepam, que é um BZDs de ação longa, porém sendo a dose diminuída semanalmente, para que assim os efeitos de abstinência não sejam tão sentidos pelos pacientes, o uso da Carbamazepina como adjuvante na retirada dos BZDs é uma proposta viável de acordo com nossa revisão, outro fármaco é o Flumazenil que além de reduzir os sintomas de abstinência, podem controlar a tolerância.

Por tanto, a retirada do uso dos BZDs de pacientes com uso a longo prazo é complicada pelo aparecimento de sintomas em que muitas das vezes podem ser confundidas com o aparecimento das causas iniciais para o uso dos BZDs, fazendo com que o paciente retorne ao uso novamente. Por isso é interessante a diminuição gradual utilizando um fármaco de longa ação ou com outro um adjuvante, para que seja controlado os possíveis sintomas de abstinência. Por fim, sugere-se que sejam feitos estudos de que forma se dá o mecanismo da tolerância dos benzodiazepínicos para que assim possam ser identificadas formas evitar esses efeitos. Espera-se que com a evolução da farmacoterapia e aos avanços da farmacocinética e farmacodinâmica no futuro possamos melhor entender os mecanismos de tolerância entre fármacos/receptores.

Referências

- Alvarenga, J. M., Giacomini, K. C., Filho, A. I. de L., Uchoa, E. & Firmo, J. O. A. (2014). Chronic use of benzodiazepines among older adults. *Revista de Saúde Pública*, 48(6), 866-872.
- Baandrup, L., Ebdrup, B. H., Rasmussen, J. O., Lindschou, J., Gluud, C. & Glenthøj, B. Y. (2018). Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 2018(3), 1-159.
- Benini, A., Gottardo, R., Chiamulera, C., Bertoldi, A., Zamboni, L. & Lugoboni, F. (2021). Continuous Infusion of Flumazenil in the Management of Benzodiazepines Detoxification. *Front Psychiatry*, 12, 1-7.
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. de A. & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Revista Eletrônica Gestão e Sociedade*, 5(11), 121-136.
- Brett, J. & Murnion, B. (2015). Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Australian Prescriber*, 38(5), 152-155.
- Calcaterra, N. E. & Barros, J. C. (2014). Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium). *ACS Chemical Neuroscience*, 5(4), 253-260.
- Canham, S. L., Gallo, J. & Simoni-Wastila, L. (2014). Perceptions of benzodiazepine dependence among women age 65 and older. *Journal Of Gerontology Social Work*, 57(8), 872-888.
- Cunha, C. D. dos A., Souza, M. C. C., Cattanio, G. A. A., Iahn, S. R. & Lima, R. da C. (2015). Benzodiazepine use and associated factors in elderly in the city of Dourados, MS, Brazil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 64(3), 207-212.
- Davies, E. A. & O'Mahony, M. S. (2015). Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *British Journal Of Clinical Pharmacology*, 80(4), 796-807.
- Danza, A., Branco, M. R., Pampín, M. L., Agorio, D., Caleri, A., Patiño, I., Casal, M. & Días, L. (2015). Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles. *Rev. Méd. Urug, Montevideo*, 31(2), 120 - 127.

- Domínguez, V., Collares, M., Ormaechea, G. & Tamosiunas, G. *et al.* (2016). Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción. *Rev. Urug. Med. Int., Montevideú*, 1(3), 14-24.
- Filho, P. C. P. T., Chagas, A. R., Pinheiro, M. L. P., Lima, A. M. de J. & Durão, A. M. S. (2011). Utilização de benzodiazepínicos por idosos de uma estratégia de saúde da família: implicações para enfermagem. *Escola Anna Nery*, 15(3), 581-586.
- Fluyau, D., Revadigar, N. & Manobianco, B. E. (2018). Challenges of the pharmacological management of benzodiazepine withdrawal, dependence, and discontinuation. *Therapeutic Advances In Psychopharmacology*, 8(5), 147-168.
- Gage, S. B., Moride, Y., Ducruet, T., Kurth, T., Verdoux, H., Tourmier, M., Pariente, A. & Bégaud, B. (2014). Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*, 349(092), g5205.
- Gage, S. B., Bégaud, B., Bazin, F., Verdoux, H., Daetigues, J. F., Pérès, K., Kurth, T. & Pariente, A. (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*, 345(274), e6231.
- Griffen, C. E., Kaye, M. A., Bueno, F. R. & Kaye, L. D. (2013). Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*, 13(2), 214-233.
- Hood, S. D., Norman, A., Hince, D. A., Melichar, J. K. & Hulse, G. K. (2014). Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *British Journal Clinical Pharmacology*, 77(2), 285-294.
- Jacob, L., Raapp, M. A. & Kostev, K. (2017). Long-term use of benzodiazepines in older patients in Germany: a retrospective analysis. *Therapeutic Advances In Psychopharmacology*, 7(6-7), 191-200.
- Janhser, K., Roser, P. & Hoffmann, K. (2015). The Problems of Long-Term Treatment With Benzodiazepines and Related Substances. *Deutsches Ärzteblatt Online*, 12(1-2), 1-7.
- Jiang, Y., Xia, Q., Wang, J., Zhou, P., Jiang, S., Diwan, V. K. & Xu, B. (2019). Insomnia, Benzodiazepine Use, and Falls among Residents in Long-term Care Facilities. *International Journal Of Environmental Research and Public Health*, 16(23), p. 1-11.
- Kang, M., Galuska, M. A. & Ghassemzadh, S. (2021) Benzodiazepine Toxicity. In: StartPearls. Treasure Island (FL); StatPearl Publishing. [Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489152/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489152/)
- Katzung, B. G., Masters, S. B. & Trevor, A. J. (2014). Farmacologia básica e clínica. (12a ed.), AMGH.
- Lader, M. (2014). Benzodiazepine harm: how can it be reduced?. *BR J Clin Pharmacol*, 77(2), 295- 301.
- Marsden, J., White, M., Annand, F., Burkinshaw, P., Carville, S., Eastwood, B., Kelleher, M., Knight, J., O'Connor, R., Tran, A., Willey, P., Greaves, F. & Taylor, S. (2019). Medicines associated with dependence or withdrawal: a mixed-methods public health review and national database study in England. *The Lancet Psychiatry*, 6(11), 935-950.
- Neft, M. W., Oerther, S., Holloway, S., Hanneman, S. K. & Mitchell, A. M. (2019). Benzodiazepine and antipsychotic medication use in older adults. *Nurs Open. Nursing Open*, 7(1), 4-6.
- Olsen, R. W. (2018). GabaA receptor: Positive and negative allosteric modulators. *Neuropharmacology*, 136(Pt A), 10-22.
- Pomara, N., Lee, S. H., Bruno, D., Silber, T., Greenclatt, D. J., Petkova, E. & Sidtis, J. J. (2015). Adverse performance effects of acute lorazepam administration in elderly long-term users: pharmacokinetic and clinical predictors. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*, 56, 129-135.
- Schallember, J. B. & Colet, C. F. (2016). Assessment of dependence and anxiety among benzodiazepine users in a provincial municipality in Rio Grande do Sul, Brazil. *Trends In Psychiatry and Psychotherapy*, 38(2), 63-70.
- Reeves, R. R. & Kamal, A. (2019). Complicated Withdrawal Phenomena During Benzodiazepine Cessation in Older Adults. *Journal Of Osteopathic Medicine*, 119(5), 327-331.
- Rosas-Gutierrez, I., Simon-Arceo, K. & Mercado, F. (2013). Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. *Salud Ment*, 36(4), 325-329.
- Tajiri, K. & Shimizu, Y. (2013). Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World Journal Of Gastroenterology*, 19(46), 8459-8467.
- Torres-Bondia, F., Batller, J. de, Galván, L., Buti, M., Barbé, F. & Piñol-Ripoll, G. (2020). Trends in the consumption rates of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs in the health region of Lleida from 2002 to 2015. *BMC public health*, 20(1), 1-9.
- Tseng, L. Y., Huang, S. T., Peng, L. N., Chen, L. K. & Hsiao, F. Y. (2019). Benzodiazepines, z-Hypnotics, and Risk of dementia: Special Considerations of Half-Lives and Concomitant Use. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics*, 17(1), 156-164.
- Vila, J. V., Vila, M. D. M. V., Ibáñez, L. S., Zaragoza, J. A. A. & Royo, L. M. (2012). Adecuación de la utilización de benzodiazepinas em anciano desde la oficina de farmacia. Um estudio de colaboración médico-farmacéutico. *Atención Primaria*, 44(7), 402-410.
- Vinckenbosch, F. R. J., Vermeeren, A., Vuurman, E. F. P. M., Sluiszen, N. N. J. J. M. D., Verster, J. C., Loo, A. J. A. E. V., Dijken, J. H. V., Veldstra, J. L., Brookhuis, K. A., Waard, D. & Ramaekers, J. G. (2021). Na explorative approach to understanding individual differences in driving performance and neurocognition in long-term benzodiazepine users. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 36(4), 1-17.
- Vinkers, C. H. & Olivier, B. (2012). Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA (A) Receptor Modulators?. *Advances In Pharmacological Sciences*, 2012, 1-19.