

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

CAROLINA ALMEIDA DE OLIVEIRA

## **USO EXCESSIVO DOS BENZODIAZEPÍNICOS EM IDOSOS**

Paracatu

2022

CAROLINA ALMEIDA DE OLIVEIRA

## **USO EXCESSIVO DOS BENZODIAZEPÍNICOS EM IDOSOS**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Psicofarmacologia

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Venâncio Símaro

Paracatu

2022

O48u Oliveira, Carolina Almeida de.  
**Uso excessivo de benzodiazepínicos em idosos.** /  
Carolina Almeida de Oliveira. – Paracatu: [s.n.], 2022.  
29 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Venâncio Simaro.  
Trabalho de conclusão de curso (graduação) UniAtenas.

1. Benzodiazepínicos. 2. Psicotrópicos. 3. Efeitos  
adversos. 4. Idosos. 5. Atenção farmacêutica. I.  
Oliveira, Carolina Almeida de. II. UniAtenas. III.  
Título.

CDU: 615.1

CAROLINA ALMEIDA DE OLIVEIRA

## USO EXCESSIVO DOS BENZODIAZEPÍNICOS EM IDOSOS

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Psicofarmacologia

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Venâncio Símaro

Banca Examinadora:

Paracatu – MG, 3 de junho de 2022.

---

Prof. Dr. Guilherme Venâncio Símaro  
Centro Universitário Atenas

---

Prof<sup>a</sup>.Mac. Layla Paola de Melo Lamberti  
Centro Universitário Atenas

---

Prof<sup>a</sup>. Msc.Francielle Alves Marra  
Centro Universitário Atenas

Dedico à minha família pelo estímulo, carinho e compreensão, especialmente ao meu querido pai Paulo Roberto que se alegra pelas minhas conquistas mesmo não estando mais entre nós. Agradeço também a minha mãe por me apoiar em todos os momentos da minha vida, principalmente na jornada da faculdade, me incentivando a não desistir dos meus sonhos.

## **AGRADECIMENTOS**

O fim do ciclo importante da minha vida está se aproximando. Foram longos dias cansativos onde eu fui movida pelo sonho de chegar onde cheguei hoje. E nesses dias fui movida por muito afeto e apoio de pessoas que sempre terão de mim toda a gratidão do mundo. Desta forma, agradeço primeiramente a Deus, por ter me permitido ter serenidade para enfrentar todos os obstáculos, agradeço aos meus pais, Paulo Roberto e Simone, meu esposo Pedro Henrique e meus irmãos que sempre acreditaram em meu potencial e apoio em todos os momentos, obrigada por todo amor e carinho.

## RESUMO

Os benzodiazepínicos foram introduzidos pela primeira vez na prática clínica há cerca de cinquenta anos como agentes ansiolíticos e hipnóticos. Apesar das preocupações em torno de seu uso terem aumentado nas últimas décadas, esses medicamentos ainda são amplamente prescritos e utilizados por idosos. Essas preocupações estão relacionadas ao seu perfil desfavorável de efeitos colaterais, que incluem demência, quedas, fraturas, problemas respiratórios e sua propensão à dependência e potencial de abuso. Além disso, a eficácia clínica desses medicamentos é uma questão de muito debate e há evidências crescentes de que sua prescrição crônica é motivo de grande preocupação para profissionais de saúde, legisladores e, mais importante, pacientes. Nesse sentido, o presente trabalho destina-se a investigação dos fatores associados ao uso irracional de benzodiazepínicos e suas consequências, bem como, propõe-se a explicar sobre o potencial de atuação do profissional farmacêutico na busca por alternativas mais efetivas de tratamento para o paciente idoso.

**Palavras-chave:** Benzodiazepínicos, psicotrópicos, efeitos adversos, idosos, atenção farmacêutica.

## **ABSTRACT**

*Benzodiazepines were first introduced into clinical practice about fifty years ago as anxiolytic and hypnotic agents. Despite concerns about their use having increased in recent decades, these drugs are still widely prescribed and used by the elderly. These concerns are related to its unfavorable profile of side effects, which include dementia, falls, fractures, breathing problems, and its addiction propensity and abuse potential. Furthermore, the clinical efficacy of these drugs is a matter of much debate and there is growing evidence that their chronic prescription is of great concern to healthcare professionals, policymakers and, most importantly, patients. In this sense, the present work is intended to investigate the factors associated with the irrational use of benzodiazepines and their consequences, as well as, it proposes to explain about the potential of the pharmaceutical professional to act in the search for more effective alternatives of treatment for the patient old man.*

**Keywords:** *benzodiazepines, psychotropics, adverse effects, elderly, pharmaceutical care.*



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>1.1</b>	<b>PROBLEMA</b>	<b>11</b>
<b>1.2</b>	<b>HIPÓTESE DE ESTUDO</b>	<b>12</b>
<b>1.3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>1.3.1</b>	<b>OBJETIVOS GERAIS</b>	<b>12</b>
<b>1.3.2</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>12</b>
<b>1.4</b>	<b>JUSTIFICATIVA DO ESTUDO</b>	<b>12</b>
<b>1.5</b>	<b>METODOLOGIA DO ESTUDO</b>	<b>13</b>
<b>1.6</b>	<b>ESTRUTURA DO TRABALHO</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS BENZODIAZEPÍNICOS</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>USO IRRACIONAL DE BENZODIAZEPÍNICOS POR IDOSOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS</b>	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>PROMOÇÃO DO USO RACIONAL DE BENZODIAZEPÍNICOS NA POPULAÇÃO IDOSA</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>26</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>24</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos psicoativos são amplamente utilizados por pessoas idosas apesar da crescente preocupação sobre o seu perfil de segurança nessa população. Em particular, os benzodiazepínicos (BDZs) são comumente prescritos e a porcentagem de adultos que os utilizam aumenta com a idade, chegando a 8,7% na faixa etária de 65 a 80 anos, apresentando como principais indicações ansiedade e distúrbios do sono (OLFSON et al., 2015).

É sabido que os idosos são mais suscetíveis aos efeitos adversos dos BDZs, principalmente devido a alterações relacionadas à idade na farmacocinética e farmacodinâmica. Nesse contexto, diversos estudos fornecem evidências de que os BDZs estão associados à instabilidade do equilíbrio e quedas, e o risco aumenta ainda mais com doses mais altas e uso concomitante de vários medicamentos psicoativos. De acordo com uma estimativa francesa, os BDZs podem ser responsáveis por quase 20.000 quedas e quase 1.800 mortes todos os anos em indivíduos com 80 anos ou mais (PARIENTE et al., 2018).

Os riscos inerentes ao uso de BDZs em idosos é comumente atribuído à sedação e seus efeitos depressores no funcionamento psicomotor, incluindo cognição, estabilidade postural, marcha e coordenação. Não obstante, BDZs podem provocar efeitos hipotensivos e são frequentemente incluídos entre os medicamentos potencialmente responsáveis por hipotensão iatrogênica em idosos. A hipotensão, especialmente a hipotensão ortostática, configura um dos principais fatores de risco em idosos, uma vez que pode ocorrer hipoperfusão cerebral, levando a instabilidade e perda transitória de consciência (RIVASI et al., 2020).

Diante do exposto, o presente estudo destina-se a análise do uso dos BDZs por idosos em diferentes aspectos, como indicações, contraindicações, dosagem, reações adversas, interações medicamentosas e duração da terapia, bem como, objetiva-se elucidar o papel do farmacêutico enquanto promotor do uso racional de fármacos.

## 1.1 PROBLEMA

Quais são os riscos associados ao uso irracional de benzodiazepínicos em idosos?

## 1.2 HIPÓTESES DE ESTUDO

a) acredita-se que a farmacoterapia destinada aos transtornos mentais busca o reparo de comportamentos, pensamentos e humores, entretanto, o modo de ação dessa classe de medicamentos ainda não é inteiramente compreendido devido a sua complexidade. Dessa maneira, aspectos toxicológicos, farmacocinéticos, efeitos adversos e interações medicamentosas necessitam ainda ser elucidados, podendo apresentar riscos substanciais a determinados grupos, tais como os idosos.

b) admite-se que os benzodiazepínicos sejam classificados como ansiolíticos e hipnóticos, sendo empregados em diversas situações, dentre as quais, pode-se citar os transtornos de ansiedade, abstinência alcoólica, insônia, convulsões e como coadjuvante em anestesia. Sabendo-se que a utilização dos benzodiazepínicos deve ser estabelecida de forma que reduza a cronicidade do quadro e os sintomas do paciente, é patente que essa classe tenha se difundido com grande popularidade, a qual se justifica pela eficácia, relativa margem de segurança e influência mercadológica, cenário que favorece o uso excessivo de benzodiazepínicos pela população, constituindo atualmente, grave problema de saúde pública.

c) supõe-se que limitações advindas do envelhecimento, tais como problemas cognitivos e quadros demenciais, solidão, redução do papel social e complicações trazidas por doenças físicas possam se relacionar de forma causal ao uso excessivo dos benzodiazepínicos por idosos. Em virtude das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, essa prática pode potencializar efeitos como lentificação psicomotora, comprometimento cognitivo, sedação, diminuição da atenção, amnésia e dependência. A toxicidade cerebelar pode causar disartria, ataxia, hipotensão e instabilidade postural, aumentando o risco de quedas e fraturas. Sendo assim, acredita-se o que o profissional farmacêutico possa atuar de maneira muito significativa, através do aconselhamento farmacoterapêutico, do monitoramento e supervisão do uso e junto a equipe médica, possa intervir para a diminuição gradativa

da dose, bem como a substituição, quando devidamente prescrita, para opção de medicação segura.

### **1.3 OBJETIVOS**

#### **1.3.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar as consequências do abuso de benzodiazepínicos na população idosa

#### **1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) explicar sobre as características farmacológicas dos benzodiazepínicos mais consumidos abusivamente por idosos;
- b) discutir os fatores relacionados ao uso irracional de benzodiazepínicos por idosos e suas consequências;
- c) elucidar o papel do farmacêutico enquanto promotor do uso racional de benzodiazepínicos na população idosa.

### **1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO**

O crescimento na proporção de idosos é um fenômeno mundial que se deve parcialmente ao aumento da longevidade e à estrutura etária da população. Um estudo do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea) mostra que a população do Brasil vai 'envelhecer' de forma constante e acelerada nos próximos anos e que 40,3% da população brasileiros será constituída por idosos em aproximadamente 90 anos. Frente a esse cenário, surge a preocupação de que as pressões demográficas do envelhecimento da população levem a um aumento sem precedentes na utilização dos serviços de saúde, bem como, no uso de medicamentos (IPEA, 2021).

Dentre os medicamentos mais utilizados pela população idosa, destaca-se os benzodiazepínicos, empregado tanto na comunidade quanto em instituições geriátricas, em números que variam de 9,6% a 21,3% dos indivíduos com mais de 60%. Associado a efeitos adversos potencialmente graves, aos quais os idosos são mais vulneráveis, tais medicamentos podem ter a sua taxa de eliminação reduzida em idosos, induzindo um aumento sensibilidade para essas substâncias ativas. Isso pode

ser explicado por alterações relacionadas com a idade, como aumento da taxa de gordura corporal, diminuição da função hepática e renal que resultam em aumento no volume de distribuição de ativos lipofílicos. Esses efeitos são especialmente relevantes para o sistema nervoso central, que pode cursar com distúrbios motores que aumentam o risco de quedas e fraturas. Ainda que sejam considerados medicamentos com intervalo terapêutico seguro, medicamentos psicotrópicos devem ser usados com cautela em pessoas idosas. É necessária uma abordagem integrativa, incluindo intervenções não farmacológicas, análises abrangentes de medicamentos, tomada de decisão compartilhada e estreita comunicação e colaboração interprofissional (CAPIAU et al., 2021).

Sabendo que os benzodiazepínicos são frequentemente prescritos de forma contínua, principalmente para aliviar a ansiedade ou insônia, apesar das recomendações das diretrizes atuais de que o uso contínuo não deve exceder 4 semanas, torna-se fundamental compreender os fatores relacionados ao uso excessivo de medicamentos pertencentes a essa classe, para que dessa forma, seja possível propor alternativas que resultem no aumento da segurança da farmacoterapia destinada aos idosos (MORAES; VELOSO, 2018).

## **1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO**

A pesquisa desenvolvida no presente trabalho fundamenta-se em revisão bibliográfica do tipo descritiva e explicativa, visto que assume como propósito identificar fatores que determinam ou contribuem para ocorrência de fenômenos específicos. Embasando-se em livros e artigos, visa proporcionar maior compreensão sobre o tema abordado com o intuito de torná-lo mais explícito.

O referencial teórico foi retirado de artigos científicos depositados na base de dados Google Acadêmico, *Pub Med*, *Scielo* e em livros relacionados ao tema, pertencentes ao acervo do Centro Universitário Atenas – Paracatu, Minas Gerais. As palavras-chave utilizadas para a finalidade da busca são: benzodiazepínicos, psicotrópicos, efeitos adversos, idosos, atenção farmacêutica.

## **1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO**

No primeiro capítulo foi apresentada a introdução com a contextualização do estudo, formulação do problema de pesquisa, as hipóteses do estudo, os objetivos

gerais e específicos, as justificativas, a metodologia do estudo e a definição estrutural da monografia.

No segundo capítulo apresentou-se fundamentos teóricos sobre as características farmacológicas dos benzodiazepínicos.

No terceiro capítulo foram abordados os fatores relacionados ao uso irracional de benzodiazepínicos por idosos e suas consequências.

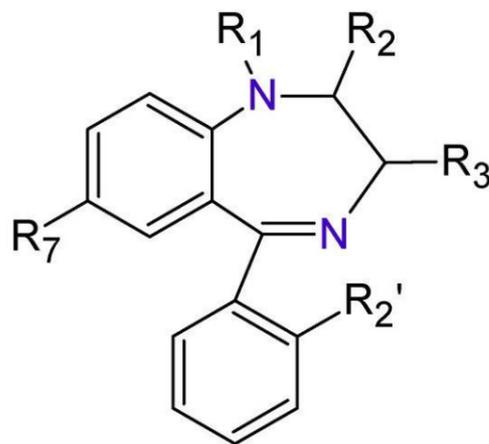
No quarto capítulo foi destacado a importância do farmacêutico enquanto promotor do uso racional de benzodiazepínicos na população idosa.

O quinto e último capítulo destina-se as considerações finais.

## 2 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS BENZODIAZEPÍNICOS

Benzodiazepínicos compreendem uma classe de fármacos psicotrópicos amplamente empregados na prática clínica devido as suas quatro atividades principais: ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante e relaxante muscular. As Benzodiazepinas (BDZs) são um grupo de substâncias que recebem esse nome porque em sua estrutura química possuem um anel benzênico unido a outro anel heterocíclico de sete membros denominado Diazepina (figura 1).

**Figura 1.** Estrutura básica dos benzodiazepínicos.

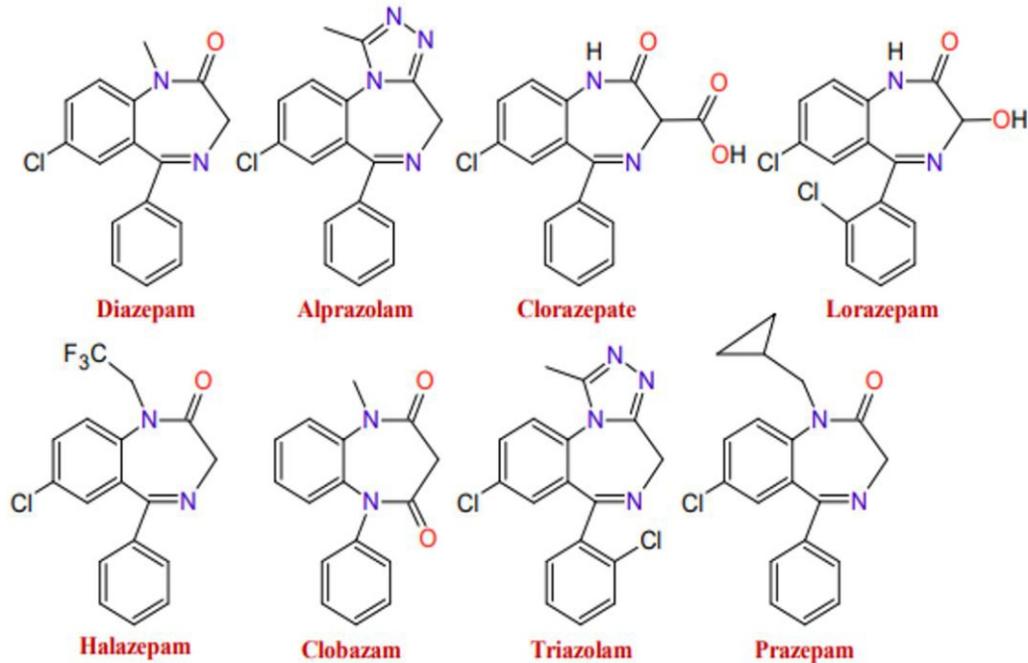


A descoberta do primeiro benzodiazepínico aconteceu acidentalmente em meados da década de 1950, quando o primeiro medicamento dessa classe, clordiazepóxido, já apresentava em seus ensaios pré-clínicos efeitos miorreaxantes e sedativos, além de baixa taxa de toxicidade. O lançamento dessa medicação se concretizou em 1960, comercialmente denominado Librium®. Em 1963, iniciou-se a comercialização do diazepam como alternativa ao clordiazepóxido, por apresentar gosto menos desagradável, com o nome comercial Valium® (ORLANDI, NOTO, 2005).

Existe uma vasta gama de medicamentos que pertencem a esta classe de substâncias. Dentro do grupo BDZs, várias famílias desses compostos podem ser encontradas diferindo na posição e presença de grupos funcionais. Algumas de grande importância são 1,4-benzodiazepinas, 1,5-benzodiazepinas, 1,4-benzodiazepinas-2-onas e 1,4-benzodiazepinas-3-onas. A caracterização de cada tipo de BDZ depende do componente presente no núcleo básico do composto. Como

exemplo, a figura 2 apresenta diversas estruturas BDZ, nas quais a terminação, lam, pam, zam, etc. indicam qual é o seu princípio ativo.

**Figura 2.** Estruturas químicas de alguns benzodiazepínicos.



Segundo Mathieu e colaboradores (2021), os benzodiazepínicos surgiram como uma substituição de fármacos já usados no tratamento de ansiedade, hipnóticos ou sedativos, bem como meprobamato e barbitúricos. Destacando-se, entre os demais, devido ao seu baixo risco de intoxicação e alto índice terapêutico, tornando-se a época, medicamento de primeira escolha para o tratamento de ansiedade.

O mecanismo de ação dos benzodiazepínicos baseia-se no aumento de um importante neurotransmissor inibitório, o Ácido Gaba-aminobutiírico (GABA). Agindo de forma seletiva nos receptores GABA-A, acoplam a um sítio regulatório específico do receptor, porém diferente do sítio de ligação ao GABA, causando um aumento da frequência de abertura dos canais de cloreto e maior influxo de íons cloreto, de modo a hiperpolarizar os neurônios pós-sinápticos, assim inibindo a excitabilidade celular (RANG et al., 2016). Estudos demonstram a existência de receptores específicos no Sistema Nervoso Central (SNC) para os benzodiazepínicos, propondo dessa maneira, a possível existência de substâncias endógenas muito semelhantes aos

benzodiazepínicos exógenos. Tais substâncias seriam uma espécie de “ansiolíticos naturais” (BACHHUBER, 2016).

Os receptores GABA-A são constituídos por cinco subunidades proteicas, porém existem pelo menos 16 genes identificados que as codificam. As subunidades ( $\alpha$ 1–6,  $\beta$ 1–3,  $\gamma$ 1–3,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ,  $\pi$ ) podem arranjar-se em muitas combinações para originar isorformas do receptor GABA-A (OLSEN; SIEGHART, 2008). O sítio específico de ligação dos benzodiazepínicos localiza-se na interface  $\alpha/\gamma$  e sua farmacologia pode ser definida, pelo menos em parte, devido as diferentes interações que ocorrem entre os benzodiazepínicos e os subtipos  $\alpha$  que constituem o receptor (REYNOLDS et al., 2012).

Experimentos realizados em animais apontaram que a subunidade  $\alpha$ 1 está associada com a resposta sedativa e anticonvulsivante, bem como pelo efeito amnésico produzido pelos BDZ. Enquanto as subunidades  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3 e  $\alpha$ 5 demonstram-se envolvidas com as respostas miorelaxante, ansiolítica e anticonvulsivante (WAN-CHEN et al., 2015).

A ação farmacológica dos BDZ pode variar de acordo com sua natureza química e sua seletividade em relação aos receptores. Estas diferenças manifestam-se principalmente no efeito sedativo hipnótico/ansiolítico, no tempo de vida, nas doses administradas, na velocidade de eliminação, no metabolismo hepático, no número de doses, na lipossolubilidade do fármaco, no mecanismo de administração (oral, intramuscular), na potência, no início de ação (rápido < 1 h, médio 1-2 h, lento > 2 h) entre outros. Como exemplo, pode-se citar BDZs com diferentes tempos de meia-vida; tais como: Bentazepam, Midazolam e Loprazolam, com tempo de meia-vida inferior a seis horas; Alprazolam, Bromazepam, Nitrazepam, com tempo de meia-vida entre 6 e 24 h; e Diazepam, Cetazolam e Flurazepam, com tempo de meia-vida superior a 24 h (ASHRAFI et al., 2019).

A lipossolubilidade é um atributo importante dos BDZ, determinando sua velocidade de absorção, rapidez e extensão da distribuição do fármaco, os quais possuem uma boa distribuição tecidual, capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica. Fármacos mais lipofílicos como o diazepam, têm um início de ação mais rápida, portanto são indicados como indutores do sono, em contrapartida, fármacos BDZ com ação mais lenta e um declínio gradual da sua concentração, são primordialmente indicados como anticonvulsivantes e ansiolíticos (FUCHS, WANNMACHER, 2010).

Em relação ao metabolismo dos BDZ, estes são processados no fígado com a intervenção de sistemas enzimáticos microssomais, sendo necessário que ocorra biotransformação em metabólitos mais hidrossolúveis para que eles sejam eliminados. A primeira etapa do processo é a hidrólise do anel Diazepina, posteriormente, ocorre um processo de hidrólise para produzir 2-aminobenzofenona e glicina, que são excretados pela urina. Variações na farmacocinética são observadas em diferentes tipos de BDZ, desde a absorção até sua excreção, ainda assim, pode-se inferir que todos são rapidamente absorvidos em virtude de sua alta lipossolubilidade, independente da via de administração, característica que confere ainda extensa distribuição tecidual. Além de apresentarem considerável capacidade de ligação à proteínas e transposição da barreira hematoencefálica, é bem estabelecido que BDZ ultrapassam a barreira placentária e são excretados no leite materno. Dessa forma, lactantes que necessitem utilizar o fármaco devem manter observação de seus filhos quanto a possíveis efeitos colaterais (RANG et al., 2016).

A segurança da utilização de fármacos benzodiazepínicos é evidenciada pelo seu baixo risco de intoxicação, alto índice terapêutico e raros casos de overdose, casos esses que podem ser revertidos devido a existência de um eficaz antagonista, o flumazenil, que neutraliza a superdosagem pelo fato de ser um modulador alostérico que dessensibiliza os receptores. Entre os benzodiazepínicos, os mais utilizados são: diazepam, bromazepam, alprazolam, lorazepam, clonazepam e midazolam. Ainda assim, existem grupos mais vulneráveis as reações adversas e possíveis complicações relacionadas ao uso excessivo dos benzodiazepínicos, dentre os quais destaca-se a população idosa (ARMISTEAD et al., 2021).

### 3 USO IRRACIONAL DE BENZODIAZEPÍNICOS POR IDOSOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o uso racional de medicamentos cumpre-se quando o paciente obtém o medicamento apropriado à sua necessidade clínica, em dosagem e posologia corretas, por um período de tempo adequado e ao menor custo para si e para a comunidade. Sendo assim, considera-se o uso irracional ou indevido, qualquer forma de utilização que se desvie do propósito para o qual o medicamento foi prescrito. O uso indevido de benzodiazepínicos é comum, estimado em 17% do uso geral. Para compreender as razões que envolvem esse número, é necessário pormenorizar os critérios de prescrição e os grupos aos quais se destina essa prescrição (SILBERMAN et al., 2021).

Existem quatro grupos típicos de usuários de benzodiazepínicos: pacientes idosos clinicamente enfermos, geralmente prescritos por não psiquiatras, pacientes com transtorno do pânico, pacientes com disforia recorrente com sintomas vagos e crônicos e pacientes com distúrbios crônicos do sono. Os fatores que aumentam a probabilidade de um indivíduo receber prescrição de benzodiazepínicos incluem: Transtornos psiquiátricos comórbidos (especialmente transtornos de ansiedade e transtorno de personalidade), transtornos do sono, transtornos provocados por uso de substâncias químicas, tratamento psiquiátrico com internação, compensação de invalidez e prescrições de opióides concomitantes. Os únicos transtornos mentais para os quais há base de evidências que fundamentam a prescrição são transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social e insônia. Para essas quatro condições, os BZDs demonstraram eficácia e são recomendados apenas para durações de curto prazo, ou seja, de 2–4 semanas (GUINA; MERRILL, 2018).

Quando não é observado o uso racional, BDZs podem causar sérios problemas de dependência e ainda potencializar condições patológicas já existentes. Segundo estudo realizado pelo *United Nation Office on Drug and Crime* (UNODC, 2017) a taxa de mortalidade nos Estados Unidos, em que o uso de BDZ esteve envolvido, aumentou 514%. Os BDZs mais associados a óbitos foram Clonazepam, Flunitrazepam, Oxazepam, Alprazolam e Diazepam, sendo que as duas últimas substâncias apresentaram as maiores taxas de mortalidade.

Para Díaz-Gutiérrez e colaboradores (2017), A exposição aos BZDs foi associada a maior risco de quedas em idosos, o que está de acordo com os resultados relatados na literatura e metanálises anteriores. Os BZDs aumentam o risco de queda quando usados como monoterapia ou em terapias combinadas. É preferível usar BZDs de ação curta, para evitar efeitos cumulativos ao longo do tempo, predispondo a quedas e fraturas. Essa observação está em consonância com os resultados de Rivasi e colaboradores (2020), que verificou que os usuários de BDZs apresentaram valores de pressão arterial sistólica basais mais baixos, que BDZs foram associados com maior queda da pressão arterial e que o efeito hipotensor dos BDZs foi independente da fragilidade e comorbidades em idosos. Por frequentemente apresentarem outras doenças, o uso de diferentes medicamentos é comum entre os idosos, propiciando a ocorrência de interações medicamentosas e aumento dos efeitos adversos. Nos estudos realizados por BAILLARGEON e colaboradores (2019) verificou-se que idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) têm risco substancialmente aumentado de eventos adversos relacionados à medicação. Duas classes de medicamentos frequentemente prescritas que representam um risco particular para esse grupo de pacientes são os opióides e os benzodiazepínicos. O uso independente ou concomitante de medicamentos opióides e benzodiazepínicos está associado a hospitalizações por eventos respiratórios e essa associação é exacerbada pela presença de apnéia do sono.

Sabe-se que o envelhecimento propicia modificações fisiológicas multissistêmicas que devem ser consideradas para a seleção do tratamento farmacológico com benzodiazepínicos. Em idosos, a absorção gastrointestinal de benzodiazepínicos apresenta-se de forma mais lenta, promovendo picos plasmáticos de 45 minutos a 3 horas após uso oral. Adicionalmente, a redução nos níveis da proteína plasmática albumina, pode acarretar em sedação aumentada, uma vez que a fração livre do medicamento no plasma é maior. Em relação a distribuição tecidual aumentada dos benzodiazepínicos em idosos, esta sofre interferência da diminuição da água corpórea total e da massa muscular, bem como, do aumento da gordura corpórea, característico mesmo em idosos magros (LIM et al., 2020).

Benzodiazepínicos como diazepam, clonazepam, alprazolam e bromazepam por apresentarem maior lipossolubilidade, difundem-se no tecido adiposo. Em consequência, eleva-se a concentração de equilíbrio da droga e retarda a sua eliminação, resultando em armazenamento do medicamento no tecido adiposo em

quantidades significativas mesmo após a interrupção do tratamento (REEVE et al., 2017).

Em relação ao metabolismo dos benzodiazepínicos, alterações importantes são perceptíveis com o avanço da idade, que podem conduzir à produção de metabólitos potencialmente tóxicos em detrimento dos produtos com ação terapêutica, uma vez que a redução do fluxo sanguíneo hepático acarreta em aumento da meia-vida dos benzodiazepínicos e seus metabólitos. Como importante exemplo, tem-se a degradação do clordiazepóxido, diazepam e clorazepato levando a produção de desmetildiazepam (RIVASI et al., 2020).

Dentre os efeitos colaterais dos benzodiazepínicos, Esteves (2011) destaca: sonolência e sedação; déficit cognitivo; comprometimento respiratório em portadores de doenças pulmonares obstrutivas crônicas; depressão respiratória se ingeridos com outras substâncias sedativas e, de forma menos comum, tontura e ataxia. Adicionalmente, são relatados na literatura científica: cefaléia, agranulocitose, irritabilidade, comprometimento hepáticas, fraqueza, visão turva, vertigem, dor torácica, artralgia, incontinência esfinteriana e dor epigástrica. Não é raro que usuários crônicos de benzodiazepínicos apresentem síndrome de abstinência, que se caracteriza por sintomas físicos e psíquicos, tais náuseas e vômitos, ansiedade, tremores, diplopia, tensão muscular, letargia, agitação, insônia e amnésia. Além disso, é comum a tríade disforia, que inclui alteração repentina e inconstante do ânimo, gosto metálico na boca e hiperacusia, que também pode indicar de síndrome de abstinência.

Além do comprometimento motor, estudos demonstram que os benzodiazepínicos causam distúrbios cognitivos de curto prazo, déficits na memória, aprendizado, atenção e habilidade espaço-visual. Também estão associados ao desenvolvimento de déficits cognitivos duradouros e demência. Vários estudos indicam que mesmo após BDZs serem descontinuados, a função cognitiva dos usuários de longo prazo continua prejudicada, sugerindo déficits cognitivos duradouros e possivelmente irreversíveis (MARKOTA et al., 2016).

Os estudos realizados por Tannenbaum e colaboradores (2014) demonstram que o tempo de utilização prolongado ou o uso excessivo de benzodiazepínicos não promove melhorias substanciais a qualidade de vida dos usuários, devido a ocorrência de efeitos adversos e crises de abstinência. Os resultados revelam como principais efeitos colaterais do uso de benzodiazepínicos, sedação, lentificação psicomotora, comprometimento cognitivo, diminuição da atenção, amnésia, confusão mental,

dependência, síndrome de ausência, insônia, irritabilidade e ansiedade e toxicidade cerebelar, que pode gerar ataxia, disartria, incoordenação e instabilidade postural. Dessa forma, os autores sugerem adequada monitoração clínica e orientação quanto à redução gradativa da dose de benzodiazepínicos.

Diversas organizações médicas e psiquiátricas, incluindo a *American Geriatrics Society*, desaconselham o uso de benzodiazepínicos em idosos. Apesar dessas recomendações, os benzodiazepínicos continuam sendo prescritos extensivamente para o grupo considerado de maior risco de efeitos adversos graves. É necessário que as prescrições de BDZ encontrem razões legítimas e seguras, compreendam os riscos associados de prescrevê-los e que sejam aprimoradas estratégias baseadas em evidências sobre como descontinuar BDZs em pacientes idosos. Embora mais pesquisas sejam necessárias, várias alternativas para o tratamento de insônia e ansiedade em idosos em ambientes de atenção primária podem ser desenvolvidas, incluindo abordagens não farmacológicas, como terapia de compressão e restrição do sono, terapia cognitivo-comportamental, acupuntura, hidroterapia, atividades em grupo para ansiedade, bem como agentes farmacológicos alternativos, tais como fitoterápicos e homeopáticos.

#### **4 PROMOÇÃO DO USO RACIONAL DE BENZODIAZEPÍNICOS NA POPULAÇÃO IDOSA**

Os BZD são os psicofármacos mais prescritos por apresentarem uma ampla gama terapêutica. São usados principalmente por seus efeitos sedativo-hipnóticos, como anticonvulsivantes, ansiolíticos, relaxantes musculares; além disso, são usados para tratar insônia e problemas derivados da supressão do consumo de álcool (síndrome de abstinência do álcool). Em casos de crise de pânico ou ansiedade, também são altamente recomendados. Também podem ser empregados como antiepiléticos, ressaltando-se o cuidado ao administrar pequenas quantidades doses iniciais com a finalidade de evitar tolerância. Adicionalmente, os BDZs são utilizados em cirurgias odontológicas, pois diminuem a tensão e a ansiedade causadas pela intervenção. Em algumas circunstâncias, BDZ são usados para tratar eclâmpsia e pré-eclâmpsia, e alguns tipos de 1,5-BDZ podem ter atividade anti-neuroinflamatória (TANNENBAUM et al., 2014).

Apesar da diversidade de aplicações terapêuticas apresentadas, destaca-se que muitas substâncias podem ser potencialmente tóxicas se não forem usadas adequadamente. No caso dos medicamentos, é preciso lembrar que além dos efeitos clínicos e de serem importantes no tratamento de muitas doenças; se não forem usados adequadamente, sem levar em consideração seus possíveis efeitos na saúde humana, podem se transformar em ameaças à saúde. Particularmente, no caso dos BZDs, é fundamental seguir rigorosamente a recomendação do profissional que os prescreveu. Esses medicamentos não devem ser administrados a mulheres grávidas ou lactantes; não devem ser usados em associação com outros medicamentos ou drogas; recomenda-se também que sejam usados em suas doses mínimas efetivas; além disso, não devem ser administrados a pacientes com problemas respiratórios; quando utilizados em idosos, devem ser do tipo de eliminação rápida, e após o término do tratamento, esses medicamentos devem ser descontinuados gradativamente, pois alguns deles podem causar síndrome de abstinência (ESTEVES, 2011).

Nos casos em que o BDZ não for possível de ser usado, recomenda-se o uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) ou terapias não farmacológicas do tipo comportamental-cognitivo. Adicionalmente, é importante destacar o fato de que os riscos associados aos BDZs estão ligados ao uso desses medicamentos por pessoas inexperientes, que prolongam o tratamento sem autorização médica, que os utilizam para fins recreativos ignorando suas

consequências, ou que usam conscientemente para sedar e atacar suas vítimas em casos de crimes. Sem prevenção, o uso de qualquer medicamento, pode ser perigoso e tóxico, tornando obrigatório o controle da aquisição desses medicamentos, conscientizando a população sobre os riscos e as possíveis consequências de seu uso inadequado (SILBERMAN et al., 2021).

O profissional farmacêutico, além de atuar na promoção do consumo racional de BDZs, é conhecedor das possíveis interações farmacológicas, sendo capaz de atuar na definição do protocolo terapêutico mais adequado ao paciente idoso. Nesse contexto, vale destacar que os BDZs são depressores do sistema nervoso central e, portanto, podem ter diversas interações com outros medicamentos que atuam no sistema. Assim, por exemplo, com barbitúricos e álcool, os BDZs podem prolongar o efeito sedativo, enquanto sua presença inibe o efeito da Levodopa, que é um medicamento usado no tratamento de Parkinson. Ácido valpróico, estrogênio, heparina, dissulfiram, digoxina, eritromicina, antiácidos, diltiazem e fenitoína são medicamentos que podem potencializar a ação dos BDZs se administrados simultaneamente (RIVASI et al., 2020).

Ainda que o uso excessivo de benzodiazepínicos em idosos esteja relacionado a uma série de efeitos que aumentam as chances de quedas e fraturas e colocam em risco a vida do idoso, a suspensão do uso dos fármacos benzodiazepínicos não deve ser feita abruptamente, tal medida potencializa o risco de dependência e crises de abstinência. A remoção deve ser feita gradualmente, com a redução da dose terapêutica e alterações na posologia do fármaco (NETO et al., 2009).

Segundo Pinto (2013), a retirada dos fármacos benzodiazepínicos demanda de 6 a 8 semanas e deve-se seguir as seguintes etapas:

- 1 – Observação de sinais e sintomas de dependência ou tolerância.
- 2 – Iniciar o desmame de forma gradual dos fármacos.
- 3 – Diminuir cerca de 25% da dose utilizada na semana, associando com um antidepressivo, junto com acompanhamento de um psicólogo.
- 4 – Avaliar os possíveis sinais e sintomas de crises de abstinência.
- 5 – Reavaliar o paciente, reconsiderando o diagnóstico e apresentar uma possível nova proposta de tratamento.

Na revisão sistemática publicada por Reeve e colaboradores (2020), foram analisados estudos que se destinaram a avaliar a retirada gradual de benzodiazepínicos em idosos. Os resultados revelam que as taxas de descontinuação

foram de 64,3% em um estudo que empregou substituição farmacológica com melatonina e 65,0% em um estudo que empregou intervenção farmacológica combinada a assistência psicoterapêutica. Intervenções mistas, incluindo educação do paciente e redução gradual, substituição farmacológica com suporte psicológico e redução gradual com suporte psicológico, resultaram em taxas de descontinuação entre 27,0 e 80,0%. Cinco estudos avaliaram os resultados clínicos após a descontinuação dos benzodiazepínicos. A maioria não observou diferença na prevalência de sintomas de abstinência ou na qualidade do sono, enquanto um estudo relatou declínio na qualidade de vida daqueles que continuaram a utilizar benzodiazepínicos em comparação com aqueles que interromperam o tratamento por 8 meses.

Deve-se ressaltar a importância do conhecimento sobre as interações que acontecem com os fármacos benzodiazepínicos, pois a ação depressora do SNC pode ser potencializada quando associadas a substâncias que possuem a mesma ação, tais como álcool, barbitúricos e analgésicos opióides. Sedação, amnésia e depressão respiratória grave são os principais efeitos observados, podendo ocorrer com a administração concomitante de fármacos benzodiazepínicos e substâncias depressoras que atuam a nível de Sistema Nervoso Central (SILVA, 2012).

Diante do exposto, a atenção farmacêutica assume papel fundamental na prevenção de problemas relacionados a medicamentos e na educação para o uso racional de fármacos como a classe abordada. Acredita-se que o profissional farmacêutico detenha os conhecimentos e habilidades fundamentais para desempenhar atividades que envolvam desde o aconselhamento farmacoterapêutico por meio da interação direta com o paciente durante o momento da dispensação até a interação do mesmo com a equipe de saúde, visando a promoção do uso racional dos benzodiazepínicos (MORAES; VELOSO, 2018).

Cabe aos farmacêuticos construir uma base de evidências que fundamentem o uso racional de BDZ e auditar sua própria prática profissional como parte de uma estratégia geral para reduzir o uso inadequado desses medicamentos. Em outras palavras, a prestação de cuidados farmacêuticos adequados exige que os farmacêuticos atuem como agentes de mudança que influenciam e melhoram tanto a prática de prescrição quanto a assistência farmacêutica em geral. Intervenções lideradas por farmacêuticos já provaram ser benéficas para atingir esse objetivo e

podem ser direcionadas a pacientes, prescritores, outros profissionais de saúde, formuladores de políticas ou qualquer combinação dessas partes interessadas.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As diretrizes de prescrição não recomendam o uso prolongado de benzodiazepínicos, uma vez que sua eficácia com o uso crônico é superada por riscos, incluindo dependência, disfunção de memória e comprometimento cognitivo, fraturas ósseas e acidentes de trânsito. Apesar dessas diretrizes, dados históricos e a observação prática apontam para uma proporção crescente de prescrições repetidas e inadequadas de benzodiazepínicos principalmente por idosos.

O usuário típico de benzodiazepínicos a longo prazo é o paciente idoso, em desvantagem socioeconômica, que recebeu esses medicamentos prescritos por seu clínico geral e os dispensados por seu farmacêutico de confiança, que muitas vezes realiza a dispensação sem a apresentação da receita.

A descontinuação dos benzodiazepínicos provou ser benéfica, pois é seguida por melhorias na função cognitiva e psicomotora, principalmente em pacientes idosos. Para tanto, é necessário um esforço interprofissional, com foco no ambiente de atenção primária, para lidar com o uso indevido de benzodiazepínicos e garantir assistência farmacêutica adequada.

Os farmacêuticos devem ser parte integrante da equipe de cuidados ao idoso em tratamento com BDZs, até porque estão posicionados de forma única como o profissional de saúde com contato mais frequente com o paciente. O envolvimento dos farmacêuticos em intervenções para reduzir o uso de benzodiazepínicos pode ter efeitos positivos nos resultados dos pacientes, podendo apresentar diversas opções farmacológicas e não farmacológicas alternativas que estão disponíveis para o tratamento insônia e ansiedade em idosos, evitando a necessidade de benzodiazepínicos neste grupo. Acredita-se que o diálogo médico-farmacêutico seja importante para reduzir as prescrições e para que os médicos sejam estimulados a orientar esses pacientes sobre os riscos e quando aconselhável, oferecer-lhes protocolos mais seguros de tratamento.

Diante do exposto, considera-se que os benzodiazepínicos são altamente eficazes para o tratamento de transtornos de ansiedade, mas não são para todos, apresentando riscos potenciais em pacientes idosos. As distinções entre abuso, vício/dependência, uso indevido e dependência podem ser desafiadoras, mas são apoiadas por evidências e são clinicamente importantes e devem ser bem compreendidas para que o melhor tratamento seja ofertado ao paciente idoso.

## REFERÊNCIAS

ASHRAFI, H.; MOBED, A.; HASANZADEH, M.; BABAIE, P.; ANSARIN, K. **Monitoring of five benzodiazepines using a novel polymeric interface prepared by layer by layer strategy.** Microchemical. J. 2019 , 146 , 121-125.

ARMISTEAD L. T., TAMERA D. H., CLAIRE K. L, et al. **Integrating targeted consultant pharmacists into a new collaborative care model to reduce the risk of falls in older adults owing to the overuse of opioids and benzodiazepines.** Journal of the American Pharmacists Association, Volume 61, Issue 1, 2021.

BACHHUBER, M.A. et al. **Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States, 1996– 2013.** American Public Health Association, v. 106, n. 4, 2016.

CAPIAU, A., FOUBERT, K., SOMERS, A. et al. **Guidance for appropriate use of psychotropic drugs in older people.** Eur Geriatr Med 12, 577–583, 2021.

ESTEVEZ, Virgínia Prado Gomes. **Uso abusivo de benzodiazepínicos em idosos: revisão bibliográfica.** Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva. Campos Gerais, 40f. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família), 2011.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1282 p. 2010.

GUINA J, MERRILL B. **Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives.** Journal of Clinical Medicine. 7 (2): 17, 2018.

IPEA – INSTITUTO DE PESQUISA APLICADA. **Projeções indicam aceleração do envelhecimento dos brasileiros até 2100.** Disponível em < [https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=38577&catid=10&Itemid=9](https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=38577&catid=10&Itemid=9)> Acesso em dezembro 2021.

LIM B, SPROULE BA, ZAHRA Z, SUNDERJI N, KENNEDY SH, RIZVI SJ. **Understanding the effects of chronic benzodiazepine use in depression: a focus on neuropharmacology.** Int Clin Psychopharmacol. Sep;35(5):243-253, 2020.

MARKOTA, TERESA A. RUMMANS, JOHN MICHAEL BOSTWICK. **Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies**, Mayo Clinic Proceedings, Volume 91, Issue 11, 2016.

MATHIEU, C., JOLY, P., JACQMIN-GADDA, H. et al. **Patterns of Benzodiazepine Use and Excess Risk of All-Cause Mortality in the Elderly: A Nationwide Cohort Study**. Drug Saf 44, 53–62, 2021.

MORAES, D. A., & VELOSO, R. V. **A Importância da atenção farmacêutica na prevenção do uso abusivo de benzodiazepínicos entre mulheres**. Ensaios USF, 2(1), 14–21, 2018.

NETO, M. A. S.; AMARAL, G. A. **Análise e caracterização de benzodiazepínicos**. Barra do Garças-MT, 2009 Disponível em: <[www.univar.edu.br/revista/downloads/benzodiazepinicos%20.pdf](http://www.univar.edu.br/revista/downloads/benzodiazepinicos%20.pdf)>. Acesso em novembro 2021.

OLFSON M, KING M, SCHOENBAUM M. **Benzodiazepine Use in the United States**. JAMA Psychiatry. 72 (2): 136–142, 2015.

OLSEN, R,W.; SIEGHART, W. International Union of Pharmacology. LXX. **Subtypes of  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function**. Update. Pharmacological Reviews, v. 60, n. 3, p.243-260, 2008.

ORLANDI, Paula; NOTO, Ana Regina. **Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo**. Revista Latinoamericana de Enfermagem, 2005.

PARIENTE, A., DARTIGUES, JF, BENICHO, J. et al. **Benzodiazepines and Injurious Falls in Community Dwelling Elders**. Drugs Aging 25, 61–70, 2018.

PINTO, C. A. **Abordagem do uso indiscriminado de benzodiazepínicos em idosos no município de Lajinha-MG**. 23f.Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) Núcleo de Educação em Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Governador Valadares, 2013.

RANG, H. P et al. Rang & Dale **farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

REEVE E, ONG M, WU A, JANSEN J, PETROVIC M, GNJIDIC D. **A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people.** Eur J Clin Pharmacol 73(8):927–935, 2017.

REYNOLDS, L.M et al. Differential roles of GABAA receptor subtypes in benzodiazepine-induced enhancement of brain- 58 stimulation reward. **Neuropsychopharmacology Reviews**, v. 37, n. 11, p.2531-2540, 2012.

RIVASI G., KENNY R. A., UNGAR A., ROMAN R.O. **Effects of benzodiazepines on orthostatic blood pressure in older people.** European Journal of Internal Medicine, Volume 72, 2020.

SILBERMAN, E., BALON, R., STARCEVIC, V., SHADER, R., COSCI, F., FAVA, G., SONINO, N. **Benzodiazepines: It's time to return to the evidence.** *The British Journal of Psychiatry*, 218(3), 125-127. doi:10.1192/bjp.2020.164, 2021.

SILVA, R. S. **Atenção farmacêutica ao uso indiscriminado de benzodiazepínicos.** 52f Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) Curso de Farmácia, Centro Universitário Estadual da Zona Oeste, Rio de Janeiro, 2012.

TANNENBAUM C, MARTIN P, TAMBLYN R, BENEDETTI A, AHMED S. **Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial.** JAMA Intern Med 174(6):890–898, 2014.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. ***The Non-Medical Use of Prescription Drugs***; United Nations on Drugs and Crime: Vienna, Austria, 2017.

WAN-CHEN, L.et al. **A comprehensive optogenetic pharmacology toolkit for in vivo control of GABAA receptors and synaptic inhibition.** Neuron 88, 879-891, 2015.