

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Benzodiazepinas – Riscos associados aos padrões de consumo em Portugal

Francisco de Fêteira Carvalho

Trabalho de Campo orientado pela Professora Doutora Cristina Luzia
Dias de Mello Sampayo, Professora Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Benzodiazepinas – Riscos associados aos padrões de consumo em Portugal

Francisco de Féteira Carvalho

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Trabalho de Campo orientado pela Professora Doutora Cristina Luzia
Dias de Mello Sampayo, Professora Auxiliar.

2021

Resumo

Desde 2004 é obrigatório para novos medicamentos a realização de uma avaliação do risco ambiental, deixando de fora dessa obrigatoriedade todos os medicamentos já aprovados e comercializados.

As benzodiazepinas (BZD) são fármacos depressores do SNC, com mecanismo de ação comum envolvendo o recetor GABA_A, logo a sua ação é cumulativa. Adicionalmente, possuem vias metabólicas comuns, partilhando vários metabolitos ativos e inativos. Por conseguinte, o risco ambiental (RA) resultante do uso de BZD deverá ser preconizado para o conjunto de todos os fármacos benzodiazepínicos. Atendendo ao elevado consumo desta classe farmacológica em Portugal, este projeto pretendeu avaliar o RA resultante desta prática de consumo, assim como as repercussões da pandemia de COVID-19 nos padrões de consumo e consequentemente no RA desta classe de fármacos.

Os padrões de consumo das BZD comercializadas em Portugal foram obtidos através das bases de dados de medicamentos de uso humano do INFARMED – Infomed e a plataforma Bilhete de Identidade dos Cuidados de Saúde Primários do Serviço Nacional de Saúde português. Os dados de prescrição, disponíveis em Doses Diárias Definidas, foram assumidos como quantidades consumidas. Determinou-se a concentração ambiental estimada de BZD nas águas superficiais (PEC_{sw}) assim como a PEC_{sw} corrigida pela prevalência em Portugal das patologias constantes nas indicações das BZD e respetivas doses máximas, e ainda pelo consumo efetivo observado nos anos de 2019 a 2021 e por fim o coeficiente de risco.

As bases de dados revelam um aumento do consumo de BZD, sendo o número de prescrições sugestivo de um aumento relevante em 2021 (20%) comparativamente a 2018. A PEC_{sw} corrigida com os dados de prevalência foi superior à estimada por defeito, contrariamente à PEC_{sw} corrigida pelos dados de consumo, inferior às duas anteriores. Esta última (PEC_{sw-CORR-consumo}) aumentou cerca de 7% entre 2019 e 2021, para valores de 0,268 µg/L. O RA associado ao uso de BZD, caracterizado como baixo para este período, também aumentou para coeficiente de risco de 0,65. Ainda assim entre 2020 e 2021, o risco quase estagnou, apesar do aumento da PEC_{sw}. Este alívio deveu-se a alterações de padrões de consumo, principalmente a redução do diazepam, a BZD a que está associado um maior RA de entre todas as utilizadas em Portugal.

Concluindo, ainda que o RA cumulativo associado ao consumo de BZD em Portugal entre 2019 e 2021 tenha sido caracterizado como baixo, este está presente, pelo que deve ser monitorizado com o evoluir dos padrões do consumo no período “pós-pandemia”.

Palavras-chave: Avaliação de Risco Ambiental; Benzodiazepinas; Portugal; Ambiente; Saúde Mental; COVID-19

Abstract

Since 2004, conducting an environmental risk assessment is mandatory for new drugs, excluding the ones already approved and marketed.

Benzodiazepines (BZD) are a class of central nervous system depressant drugs that act on the GABA_A receptor through the same mechanism of action, having a cumulative action. Furthermore, they have common metabolic pathways, sharing several active and inactive metabolites. Therefore, the environmental risk (ER) resulting from the use of BZD should be carried out for the set of all benzodiazepine drugs. Considering the high consumption of this class of drugs in Portugal, the aim of this project was to assess the ER resulting from this consumption practice, as well as the result of the COVID-19 pandemic in consumption patterns and consequently in the ER of this class of drugs.

Consumption patterns of BZD commercialized in Portugal were gathered by the portuguese database of medicines for human use by INFARMED – Infomed – and the Primary Health Care Identity Card platform by portuguese national health service. Prescription data, available in defined daily doses, were assumed to be the consumed amount. The estimated environmental concentration of BZD in surface waters (PEC_{SW}) was determined. Additionally, PEC_{SW} was refined considering the prevalence of pathologies with indication of benzodiazepines in Portugal, and respective maximum doses, and the consumption observed in the years from 2019 to 2021 and finally the risk quotient.

The databases reveal an increase in BZD consumption, with the number of prescriptions suggesting a relevant increase in BZD consumption in 2021 (20%) compared to 2018. The PEC_{SW} refined with the prevalence data was higher than the estimated by default, contrary to PEC_{SW} refined by consumption data, which was lower than the previous two. From 2019 to 2021, the consumption-refined PEC_{SW} (PEC_{SW-REFINED-con}) increased about 7% to values of 0.268 µg/L. The ER associated with the use of BZD, characterized as low for this period, also increased to a risk quotient of 0.65. However, between 2020 and 2021, the risk has stagnated despite the increase in PEC_{SW}. This relief was due to changes in consumption patterns, mostly a reduction in diazepam, the BZD which is associated with a greater ER among all those used in Portugal.

Lastly, although the cumulative ER associated with BZD consumption in Portugal between 2019 and 2021 has been characterized as low, the evidence show us that it is present and should be monitored with the evolution of consumption patterns during the “post-pandemic” period.

Keywords: Environmental Risk Assessment; Benzodiazepines; Portugal; Environment; Mental Health; COVID-19

Agradecimentos

Um grande agradecimento à Professora Doutora Cristina Sampayo pela paciência, ajuda e facilidade em esclarecer e tornar claras todas as dúvidas. Obrigado por ter, em tão boa hora, idealizado e proposto este trabalho que tanto gozo e aprendizagem me trouxe.

O maior obrigado tem que necessariamente ser dirigido aos meus pais, que foram como coautores não só desde trabalho, mas de todo o percurso que agora finda. Motivação, disponibilidade e sacrifício são aquilo que mais marca o que me possibilitaram, para que pudéssemos aqui chegar.

À Catarina, obrigado pela paciência, capacidade de me tranquilizar, e por tornar fácil aquilo que é difícil e bons os momentos maus e aflitivos. Claramente uma grande parte deste trajeto, inclusive deste trabalho final, se deve a ti.

À minha família, avós Felisbela e Virgínia, manos Tiago e Sónia, e à família que me deram, Noemi, Levi, Joshua e Caleb, obrigado por estarem sempre presentes, por tanto se alegrarem com as minhas conquistas, motivando a fazer mais e melhor. Por me ajudarem a ver as coisas de fora, e pelo que têm intercedido por mim, por este trajeto e por este trabalho.

Adriana e João Catarino obrigado por serem claramente uma peça fundamental naquilo que foi a necessidade de sair da rotina, de falar e desabafar. Obrigado por serem um escape, que sempre estive à distância de uma mensagem, sempre que fosse preciso.

À Ana, André, Catarina, Diogo, Inês, Joana Belo, Joana Francisco, Margarida e Mariana muito obrigado pela vossa amizade, carinho, disponibilidade e paciência. Obrigado por serem a melhor companhia que podia pedir nestes anos, e porque nos podemos manter sempre um núcleo forte, que ficará pra sempre.

À Leonor e Raquel obrigado pelos momentos que pudemos passar, ainda que precocemente limitados. Obrigado pela confiança e pelo carinho, que possamos ser sempre uma família de entreajuda para a vida.

Um agradecimento muito especial à AEFUL, por tudo aquilo que me permitiu crescer, aprender e aproveitar, personificado em todos os dirigentes de 2019 e 2020, mas de forma especial na Maria Beatriz, Margarida, Jéssica e Diana.

Abreviaturas

AF - Fator de avaliação (sigla em inglês para *Assessment Factor*)

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

APA - Agência Portuguesa do Ambiente

BICSP - Bilhete de Identidade dos Cuidados de Saúde Primários

BZD - Benzodiazepinas

CYP450 - Citocromo P450

DDD - Doses diárias definidas

DGAE - Direção Geral das Atividades Económicas

DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DGS - Direção-Geral da Saúde

DHD - Doses diárias definidas por 1000 habitantes

EC10 - concentração em que ocorre 10% de efeito (sigla em inglês para 10% *effect concentration*)

EC50 - Concentração que induz metade do efeito máximo (sigla em inglês para *Half Maximal Effective Concentration*)

EMA - European Medicines Agency

ERA - Avaliação de Risco Ambiental (sigla em inglês para *Environmental Risk Assessment*)

ETAR - Estação de tratamento de águas residuais

GABA - Ácido Gama-Aminobutírico

INE - Instituto Nacional de Estatística

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

LC50 - Concentração letal 50 (sigla em inglês para *Lethal Concentration*)

NOEC - Concentração sem efeito observado (sigla em inglês para *No Observed Effect Concentration*)

OGM - Organismos geneticamente modificados

OMS - Organização Mundial da Saúde

PBT - Persistência, bioacumulação e tóxico (sigla em inglês para *Persistent, Biaccumulative and Toxic*)

PEC - Concentração ambiental estimada (sigla em inglês para *Predicted Environmental Concentration*)

PIB - Produto Interno Bruto

PNEC - Concentração sem efeito estimada (sigla em inglês para *Predicted no Effect Concentration*)

QR - Quociente de Risco

RCM - Resumo de Características do Medicamento

SIGREM - Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

SIM@SNS - Sistema de Informação e Vigilância do SNS

SNC - Sistema nervoso central

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SPMS - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde

SSRI - Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

UCI - Unidade de Cuidados Intensivos

Valormed - VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos L.^{da}

vPvB - Muito persistente e bioacumulável (sigla em inglês para *very persistent and very bioaccumulative*)

WHO-5 - World Health Organisation- Five Well-Being Index

Z-H - Z-Hipnóticos

Índice:

1	Introdução	13
1.1	Avaliação de risco ambiental	13
1.1.1	<i>Guidelines</i>	14
1.2	Benzodiazepinas	16
1.2.1	Mecanismo de ação	17
1.2.2	Farmacocinética da classe	18
1.2.3	Propriedades das BZD mais utilizadas	21
1.3	Utilização de Benzodiazepinas	31
1.3.1	<i>Guidelines</i> clínicas para a utilização de BZD	31
1.3.2	Padrão de consumo	32
1.3.3	Efeitos adversos resultantes da exposição às benzodiazepinas	34
1.3.4	Exposição benzodiazepinas no ambiente	35
1.4	Caso português	36
1.4.1	Padrão de consumo de benzodiazepinas	36
1.4.2	Tratamento de resíduos	42
2	Objetivo	45
3	Métodos	46
3.1	Dados de consumo	46
3.2	Cálculo do PEC_{sw}	46
3.3	Ajuste do PEC_{sw} tendo por base a prevalência	47
3.4	Ajuste do PEC_{sw} tendo por base os dados de consumo	47
3.5	Concentração estimada sem efeito no meio ($PNEC_{sw}$) e cálculo do Quociente de Risco para o compartimento das águas superficiais (RQ_{sw})	48
3.6	Coefficiente de partição óleo-água	49
4	Resultados e discussão	50
4.1	Dados de consumo de Benzodiazepinas em Portugal	50
4.2	Risco de Persistência, bioacumulação e toxicidade (PBT)	52
4.3	Cálculo da PEC_{sw}	53
4.4	Cálculo da PEC_{sw} ajustada à prevalência e regime terapêutico	54
4.5	Cálculo da PEC_{sw} ajustada aos dados de consumo	57
4.6	Caracterização do risco a partir do coeficiente de risco	60
5	Conclusões	64
	Referências Bibliográficas	67
	Anexo I	80

Índice de Figuras:

Figura 1 - Estrutura base das BZD	17
Figura 2 – Via metabólica geral das 1,4-benzodiazepinas	19
Figura 3 - Via metabólica geral das triazolobenzodiazepinas.	20
Figura 4 - Estrutura química do alprazolam	21
Figura 5 – Via metabólica predominante do alprazolam	22
Figura 6 – Estrutura química do lorazepam	23
Figura 7 – Via metabólica predominante do lorazepam	24
Figura 8 – Estrutura química do diazepam	24
Figura 9 - Via metabólica predominante do diazepam	25
Figura 10 – Estrutura química do loflazepato de etilo	26
Figura 11 - Via metabólica predominante do loflazepato de etilo	27

Figura 12 – Estrutura química do zolpidem.....	28
Figura 13 - Via metabólica predominante do zolpidem.....	29
Figura 14 – Estrutura química do bromazepam	30
Figura 15 – Tendência de consumo de BZD nos EUA, em 2018, por sexo e idade....	33
Figura 16 – Número de embalagens prescritas em Portugal do grupo “Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos”, em 2020, por grupo etário e sexo.....	39
Figura 17 – Esquematização Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos	42
Figura 18 - Consumo mensal de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos em Portugal, em número de embalagens dispensadas em ambulatório, de janeiro de 2018 a março de 2021	51
Figura 19 - Prescrição mensal de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos em Portugal, em DDD, de abril de 2018 a julho de 2021	51
Figura 20 – Concentração estimada das BZD nas águas superficiais, em Portugal, no período pré, durante e pós-pandemia.	59

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – BZD comercializadas em Portugal, por ordem de prescrição.....	37
Tabela 2 - Coeficiente de Partição óleo-água das BZD comercializadas em Portugal.	52
Tabela 3 - Resultados da PEC_{SW} com base no valor de F_{PEN} por defeito.	53
Tabela 4 - Prevalência em Portugal das indicações de BZD.	54
Tabela 5 - Resultados da PEC_{SW} ajustada à prevalência e regime terapêutico, em Portugal, das indicações das BZD.	55
Tabela 6 - Resultados da PEC_{SW} ajustada ao consumo das BZD em Portugal.....	57
Tabela 7 - Valores da $PNEC_{SW}$ cada fármaco	61
Tabela 8 - Resultados do risco (RQ_{SW}) associado às BZD, determinado utilizando valores de PEC_{SW} por defeito, e corrigida pelos dados de consumo em Portugal de 2019, 2020 e 2021.....	62

1 Introdução

1.1 Avaliação de risco ambiental

De acordo com o número 3 do Artigo 8º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, na sua redação atual, é obrigatório, aquando da submissão do pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), a realização de uma avaliação dos riscos que o medicamento pode apresentar para o ambiente, assim como um estudo desse possível impacto. Prever ainda, caso a caso, disposições com vista a limitação desse impacto (1,2).

Em 2003, com a publicação da Diretiva 2003/63/CE da Comissão, que altera a Diretiva 2001/83/CE, há uma primeira orientação para a inclusão de uma apreciação global da avaliação do risco para o ambiente causado pela utilização e/ou eliminação do medicamento, no entanto, apenas quando aplicável, com especial enfoque para os medicamentos contendo ou que consistam em organismos geneticamente modificados (OGM) (3). Apenas em 2004, com a Diretiva 2004/27/CE que altera a Diretiva 2001/83/CE, existe a inserção do ponto que torna obrigatória esta avaliação de risco aquando da submissão do pedido de AIM, para qualquer medicamento, qualquer que seja o procedimento de submissão, centralizado, de reconhecimento mútuo, descentralizado ou nacional. No entanto, o impacto ambiental do medicamento apresentado no dossier de pedido de AIM não pode constituir um critério para a não atribuição da respetiva AIM (2,4).

As imposições da obrigatoriedade da realização de Avaliação de Risco Ambiental (ERA, sigla em inglês para *Environmental Risk Assessment*) para novas submissões de pedidos de AIM, estabelecidas nas diretivas supramencionadas, não têm efeitos retroativos, pelo que, os medicamentos aprovados antes da entrada em vigor da referida legislação comunitária, não estão obrigados a avaliar o seu risco no ambiente. Assim sendo, muitos medicamentos não têm uma avaliação de risco ambiental realizada, sendo desconhecidos os possíveis impactos no ambiente e consequentemente na vida do ser humano (1,3,4).

1.1.1 *Guidelines*

No dia 1 de dezembro de 2006 entrou em vigor a *guideline* para a realização da ERA dos medicamentos. No entanto, esta encontra-se atualmente em processo de atualização, estando disponível a respetiva *draft* (2,5).

Apesar do propósito dos dois documentos (em vigor e *draft*) ser o mesmo, a estrutura e a forma de concretizar a ERA apresenta alterações significativas. Na fase I, onde se vai estimar a exposição do fármaco no ambiente, a *guideline* em vigor orienta para o cálculo da concentração ambiental estimada (PEC, sigla em inglês para *Predicted Environmental Concentration*) assim como para a caracterização do risco de persistência, bioacumulação e toxicidade (PBT, sigla em inglês para *Persistent, Biaccumulative and Toxic*), se o Log K_{ow} foi superior a 4,5, realizada de acordo com *guideline* própria de risco PBT. Se a PEC for inferior a 0,01 µg/L assume-se que não há risco para o ambiente e o processo está concluído, se for superior avança-se para a fase II. Já o documento da *draft* da atualização da *guideline* prevê algumas situações concretas em que não se avança para a fase II independentemente do PEC, como sendo o caso de substância naturalmente presente no meio ambiente ou se a substância for um péptido/proteína não natural, com, por exemplo, aminoácidos não naturais para aumentar bioestabilidade, sendo facilmente biodegradável. Se o PEC calculado for inferior ao limite de 0,01 µg/L o processo está concluído, no entanto se for igual ou superior faz-se a correção do PEC, entrando no cálculo com a prevalência da patologia para a qual o fármaco é indicado, duração do tratamento e outros aspetos. Se este PEC corrigido for inferior ao limite, então pode dar-se o processo por concluído, sendo esta a primeira grande diferença entre os dois documentos. Na atualização, paralelamente à avaliação de risco, realiza-se a avaliação de PBT, se Log K_{ow} for superior a 4,5 então assume-se como possível o risco de a substância ser PBT, a ser avaliado numa fase posterior, em vez de remeter para *guideline* própria (2,5).

Tendo avançado para a fase II, esta divide-se em duas partes, A e B. Na parte A são avaliados os possíveis destinos da substância, através das suas propriedades físico-químicas, realizam-se estudos de toxicidade para cálculo da concentração estimada sem efeito no meio (PNEC, sigla em inglês para *Predicted no Effect Concentration*), para calcular o risco em vários compartimentos ambientais (águas superficiais, águas profundas e solo, com avaliação das lamas e sedimento), se o quociente entre o PEC e o PNEC nestes compartimentos for superior a 1, então existe risco e o processo deve

avançar para a parte B, se for inferior, a ERA fica concluída nesta etapa. A atualização da *guideline* é mais extensiva e explicativa neste ponto, e mais personalizada para cada um dos meios para o qual se quantifica o risco: águas superficiais, sedimento, estações de tratamento de águas residuais (ETAR), águas subterrâneas e solo (tendo em conta a acumulação a longo prazo). Adicionalmente, tem também um novo parâmetro a avaliar, a toxicidade secundária, que consiste na avaliação dos efeitos nocivos para a saúde de outros seres vivos, que se alimentam dos seres dos meios aquáticos, ou seja, o risco da acumulação da substância na cadeia alimentar. Este risco deve ser avaliado quando o $\text{Log } K_{ow}$ é superior a 3, e é calculado essencialmente com o fator de bioacumulação do composto nos peixes e outros seres vivos dos meios aquáticos (2,5).

Se na fase I foi definido o risco de a substância ser PBT, a atualização da *guideline* estipula o prosseguimento da avaliação PBT tendo em conta critérios de persistência (semivida de degradação), bioacumulação (fator de bioacumulação das espécies aquáticas) e toxicidade (concentração sem efeito observado (NOEC, sigla em inglês para *No Observed Effect Concentration*), concentração em que ocorre 10% de efeito (EC10, sigla em inglês para *10% effect concentration*) e ainda dos dados de carcinogenicidade, mutagenicidade e toxicidade crónica e reprodutiva). Consoante os critérios, a substância é classificada como PBT ou muito persistente e bioacumulável (vPvB, sigla em inglês para *very persistent and very bioaccumulative*) (2,5).

Se a relação PEC/PNEC for superior a 1, na parte B são corrigidos valores, entrando com dados mais concretos tendo em conta tratamento das águas nas ETAR, metabolismo e dados de consumo. Se com os valores corrigidos ao mais próximo possível da realidade, a relação PEC/PNEC ainda for superior a 1, assume-se que existe risco para o ambiente e têm de ser tomadas medidas de segurança para limitação do risco (2,5).

Certas substâncias com mecanismos de ação específicos requerem uma adequação da avaliação do risco, como sendo a classe dos antibióticos, substâncias que atuam no sistema endócrino e compostos altamente lipofílicos. No caso dos dois últimos casos é necessário a realização das etapas da fase II, independentemente do valor de PEC_{sw} calculado na fase I (2,5).

A *guideline*, em vigor e a *draft*, define que a realização da ERA deve ser realizada para todas as substâncias quimicamente relevantes. A abordagem faz-se

assumindo que a substância é totalmente excretada sem metabolismo, ou que os possíveis metabolitos têm toxicidade similar ou inferior (o metabolismo só é tido em conta na fase II) e que em medicamentos com associações de fármacos, a ERA é realizada com cada substância separadamente (5).

1.2 Benzodiazepinas

As benzodiazepinas são psicofármacos, pequenas moléculas, cuja estrutura química corresponde à junção de um benzeno com um anel de diazepina (**Figura 1**), com substituintes variados que resultam nos diferentes fármacos utilizados. As diferentes alterações à base benzodiazepínica vão alterar as propriedades da molécula, nomeadamente a afinidade a recetores e outros ligandos, alterando o perfil farmacodinâmico e farmacocinético dos compostos (6–8).

Assim sendo, as benzodiazepinas podem ser classificadas de acordo com a sua estrutura química em: 1,4-benzodiazepinas (com o substituinte amina na posição 1 e 4 do anel diazepínico), 1,5-benzodiazepinas (com o substituinte amina na posição 1 e 5 do anel diazepínico), imidazo-benzodiazepinas (adição de um grupo imidazol ligado ao anel diazepínico), triazolobenzodiazepinas (adição de um grupo triazol ao anel diazepínico), oxazolobenzodiazepinas (adição grupo oxazole ao anel diazepínico), tienodiazepinas (substituição do benzeno por um anel de tiofeno) ou tienotriazolobenzodiazepinas (substituição do anel benzílico por um anel triazol). Podem ainda existir compostos, que não sendo benzodiazepinas propriamente ditas do ponto de vista da sua estrutura molecular, demonstram ser iguais a uma BZD no seu mecanismo de ação, efeito terapêutico, entre outros aspetos. A estas substâncias dá-se o nome de benzodiazepínicos-*like* ou compostos não benzodiazepínicos (8,9).

As BZD podem ainda ser classificadas consoante o seu efeito terapêutico, podendo ser classificadas em benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas (10). Por fim, as BZD são classificadas pela duração da sua ação, podendo ser de ação curta (1-12 horas), intermédia (12-40 horas) e longa (>40 horas). Ou ainda pelo seu tempo de semivida: curto (1-24 horas), médio (24-48 horas) e longo (>48 horas). De notar o que conceito de semivida pode ser dificilmente avaliável, uma vez que muitas BZD dão origem a metabolitos ativos com tempos de semivida por vezes superiores ao composto inicial (8,11).

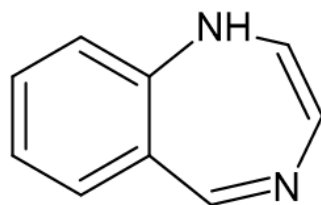


Figura 1 - Estrutura base das BZD.

1.2.1 Mecanismo de ação

O Ácido Gama-Aminobutírico (GABA), é o neurotransmissor mais comum no sistema nervoso central (SNC), encontrado em altas concentrações na região do córtex e sistema límbico. É um neurotransmissor inibitório, que reduz a excitabilidade dos neurónios ao aumentar a permeabilidade ao ião cloreto, produzindo um “efeito calmante” do SNC. Existem 3 tipos de recetores do GABA, que são designados A, B, e C (12).

Este recetor $GABA_A$ é um canal iónico seletivo para ião cloreto composto por 5 subunidades glicoproteicas, com múltiplas isoformas ($\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , π , θ), sendo a combinação mais abundante (cerca de 43% dos recetores $GABA_A$): 2 subunidades α , 2 β e uma γ (8,9,12,13).

As BZD são fármacos que atuam no sistema nervoso central, nomeadamente na regulação pré e pós-sináptica interferindo, potenciando, a ação do neurotransmissor GABA, em que o seu principal alvo são os recetores $GABA_A$ (8,12,14,15). Esta classe de fármacos exerce um mecanismo alostérico junto dos recetores, uma vez que o seu local de ligação vai ser distinto do local de ligação do GABA. É através da mudança de configuração que a ligação da molécula benzodiazepínica aumenta fortemente a afinidade do recetor para o seu ligando, o GABA (12,14,15).

O local de ligação das BZD ao recetor localiza-se exatamente na interface das unidades alfa e gama, pelo que a farmacologia dos compostos vai ser afetada por estas duas subunidades. Já a subunidade beta embora necessária para a estrutura do recetor, não interfere na farmacologia das BZD (12,16). Esta variação de isoformas no recetor resulta em variadas propriedades farmacológicas dos recetores, explicando assim as

diferenças terapêuticas entre as várias BZD, ou seja, determinadas combinações das subunidades vão originar diferente resposta ao GABA. Como cada BZD é mais ou menos específica consoante a combinação de subunidades, diferentes BZD vão originar diferentes respostas terapêuticas (8,12).

Assim sendo, estes são fármacos com propriedades sedativas, amnésicas e relaxantes musculares sendo utilizados em várias indicações, nomeadamente ansiedade, insónia, epilepsia, tratamento adjuvante da depressão, entre outras (6,7,17,18).

Ainda assim, não são apenas as BZD que modulam a ação do GABA através da ligação ao recetor GABA_A, outros fármacos como anestésicos, esteroides neuro-ativos e etanol também têm o mesmo mecanismo de ação, no entanto o local de ligação é distinto (13).

1.2.2 Farmacocinética da classe

A absorção das BZD varia de fármaco para fármaco, sendo também as suas concentrações mínimas diferentes, pelo que estas são atingidas a diferentes tempos. De uma forma geral, estes fármacos são compostos lipossolúveis, pelo que atravessam com facilidade a barreira hematoencefálica, alcançando o seu local de ação de forma proporcional à sua concentração plasmática. No que diz respeito à ligação às proteínas, todas as BZD mostram grande afinidade, cerca de 95% (19).

Com a terapia em doses múltiplas, os fármacos com maior tempo de semivida podem sofrer acumulação, ao contrário dos compostos que são rapidamente eliminados. Algumas das BZD podem atingir a concentração *steady-state* apenas após várias semanas com doses diárias (19).

De forma geral, as BZD têm de sofrer conjugação no fígado, de forma a originar respetivos glucuronidos, que são compostos inativos, solúveis em água que vão ser mais facilmente excretados pela urina. A metabolização tem mecanismos e produtos diferentes consoante a estrutura química das substâncias (19).

De acordo com as **Figura 2** e **Figura 3**, alguns compostos, como sendo o caso do oxazepam, temazepam e do lorazepam, sofrem conjugação diretamente, outros têm que sofrer reações de oxidação antes de serem conjugados, como é o caso do diazepam, bromazepam entre outros. Estas reações de oxidação dão origem a metabolitos

intermédios com longos tempos de semivida, por vezes superiores ao da substância ativa. As triazolobenzodiazepinas e as imidazobenzodiazepinas (alprazolam e midazolam) antes de serem conjugadas têm de sofrer hidroxilação, originando compostos muito ativos, mas que são rapidamente conjugados, pelo que não existe o risco de se acumularem (9,19,20).

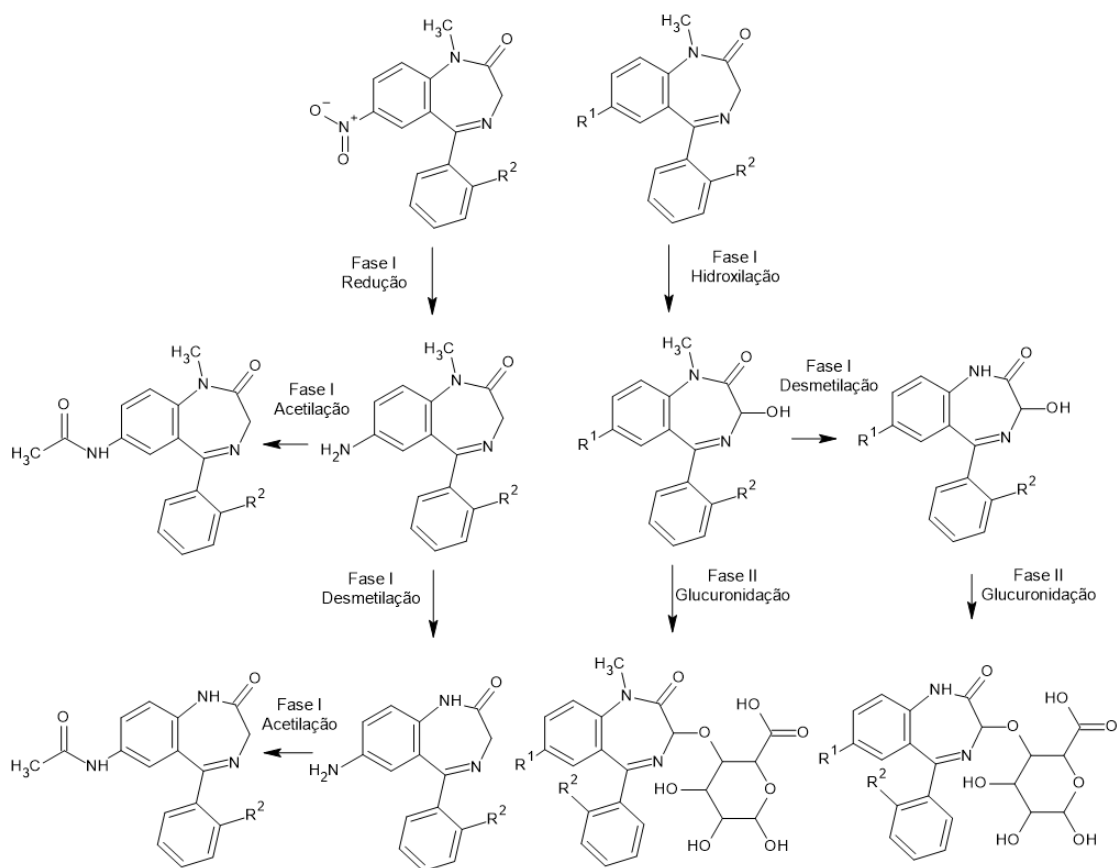


Figura 2 – Via metabólica geral das 1,4-benzodiazepinas (Adaptado de (9)).

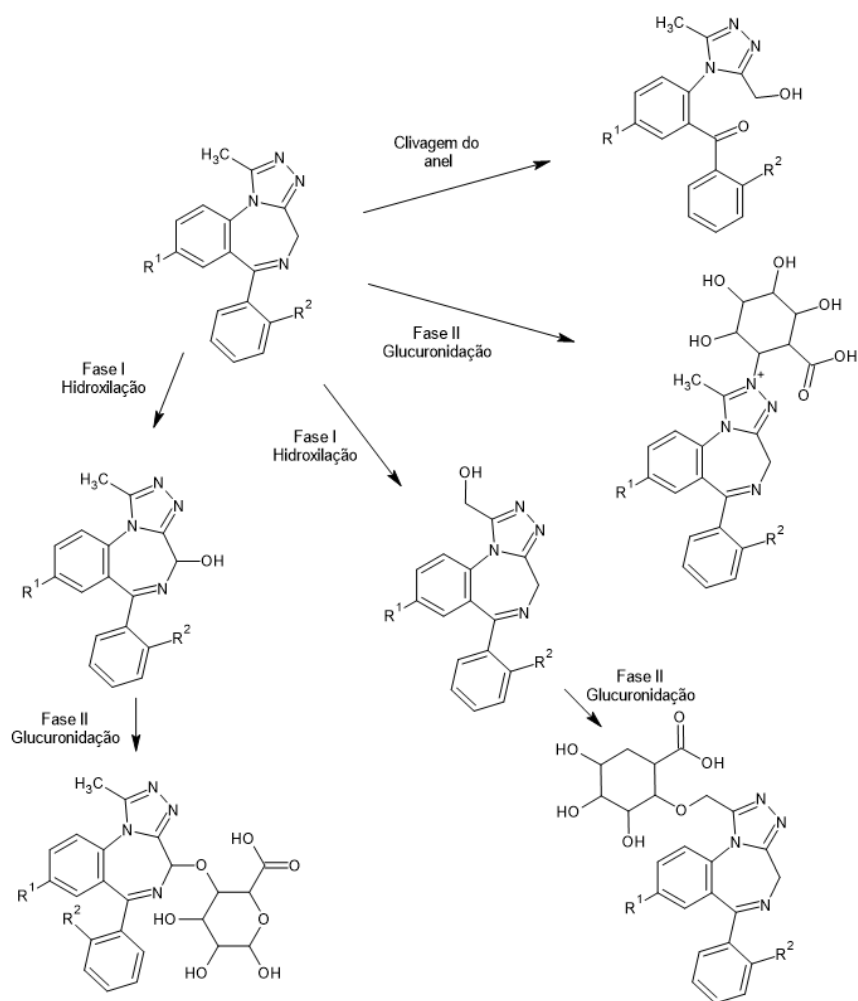


Figura 3 - Via metabólica geral das triazolobenzodiazepinas (também aplicado às imidazo-benzodiazepinas) (Adaptado de (9)).

A metabolização das BZD é mediada pelo citocromo P450, sendo o CYP3A a isoforma que mais vezes está relacionada com a biotransformação das BZD, mas também o CYP2C e outros. O lorazepam e o oxazepam como são os únicos compostos que são diretamente conjugados, pela ação da glucuronil transferase, não sofrem qualquer alteração farmacocinética em casos de disfunção hepática ou interações medicamentosas (9,19,21).

Devido à sua estrutura bastante similar e por seguirem as mesmas vias metabólicas, muitas vezes as diferentes BZD apresentam metabolitos coincidentes. Assim, em muitos casos, uma substância dá origem a metabolitos ativos, que também eles são fármacos utilizados de forma autónoma (20,22).

1.2.3 Propriedades das BZD mais utilizadas

1.2.3.1 Alprazolam

O alprazolam, ($C_{17}H_{13}ClN_4$, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]tiazol[4,3-a][1,4]benzodiazepina) (**Figura 4**) é uma benzodiazepina ansiolítica pertencente à classe das triazolobenzodiazepinas, por possuir um grupo triazol ligado a um anel 1,4-benzodiazepínico, de curta ação e alta potência, com um tempo de semivida médio entre as 12 e as 15 horas (12,23,24).

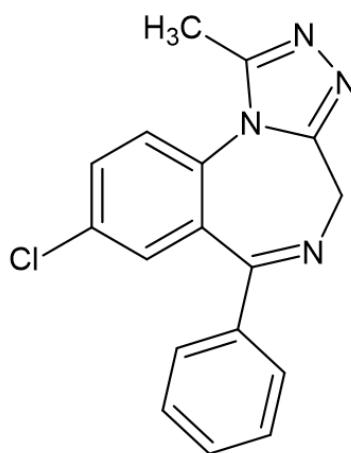


Figura 4 - Estrutura química do alprazolam (Adaptado de (12)).

Este fármaco é indicado para estados ansiosos, ansiedade em doentes com depressão, estados de ansiedade relacionadas com outras situações (abstinência do álcool e doenças funcionais ou orgânicas) e para perturbações relacionadas com o pânico, tendo sido esta a sua principal indicação estudada. No entanto, muito comumente o alprazolam é prescrito para a insónia. A dose recomendada varia com a indicação, no entanto a dose diária não deve exceder os 10 mg (12,23).

A absorção oral do alprazolam é rápida, atingindo-se os níveis plasmáticos máximos uma a duas horas após a administração. A metabolização ocorre no fígado pelo CYP3A4, dando origem aos seus metabolitos predominantes: em menor quantidade ao metabolito ativo alfa-hidroxi-alprazolam e em maior quantidade ao metabolito essencialmente inativo 4-hidroxi-alprazolam. Por sua vez o alfa-hidroxi-alprazolam é metabolizado no alfa-4-dihidroxi-alprazolam e o 4-

hidroxialprazolam origina uma benzofenona e alfa-4-dihidroxiaprazolam (**Figura 5**). Estudos demonstram existir também metabolização noutros locais do organismo, nomeadamente in situ, no SNC, com um perfil diferente, existindo aqui maiores concentrações do metabolito ativo, proporcionalmente, do que no fígado. O alprazolam e os seus metabolitos são excretados principalmente na urina (12,22,23,25–29).

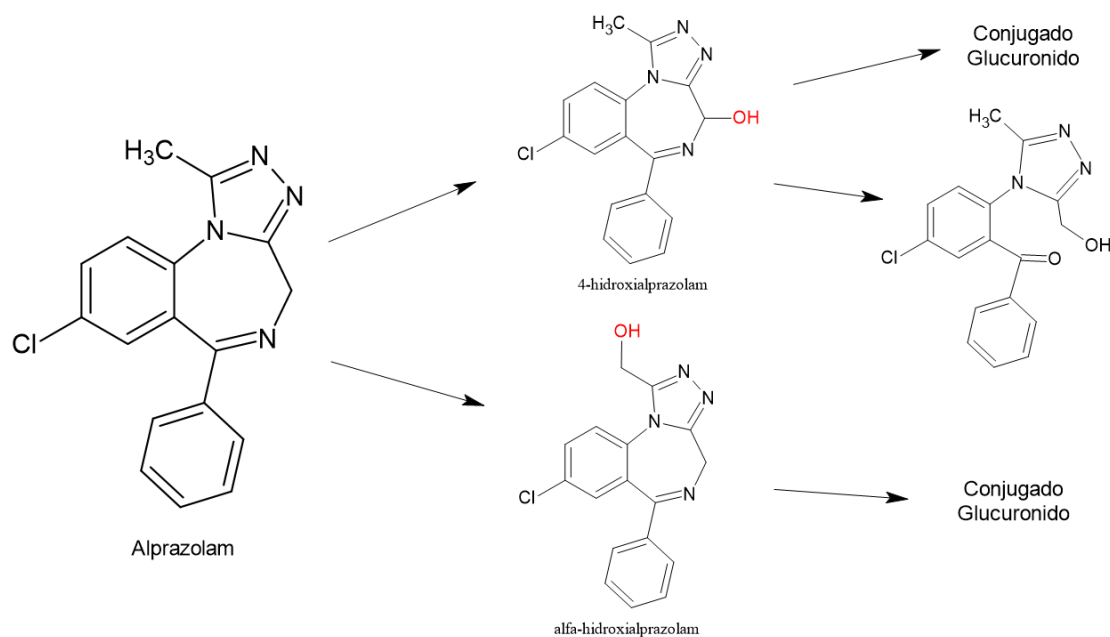


Figura 5 – Via metabólica predominante do alprazolam (Adaptado de (24)).

1.2.3.2 Lorazepam

O lorazepam, ($C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona) (**Figura 6**) é uma benzodiazepina ansiolítica pertencente à classe das 1,4-benzodiazepinas, de ação intermédia e alta potência, com um tempo de semivida médio entre as 12 e as 16 horas. A afinidade do fármaco ao seu alvo, recetor $GABA_A$ é ligeiramente inferior à do alprazolam. Este composto é menos lipossolúvel do que o alprazolam, tendo por isso uma menor distribuição no SNC, por maior dificuldade na travessia da barreira hematoencefálica. Facto que sugere que o lorazepam tenha um menor risco de efeitos amnésicos (12,30,31).

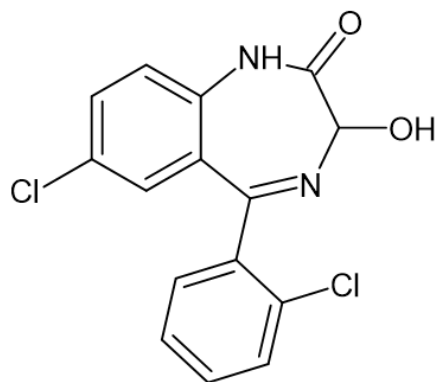


Figura 6 – Estrutura química do lorazepam (Adaptado de (12)).

O lorazepam tem indicação para o tratamento da ansiedade ou no alívio, por curtos períodos, dos sintomas da ansiedade e para a insónia devida à ansiedade. Pode ainda ser utilizado como anticonvulsivante e como adjuvante a antipsicóticos, no tratamento de episódios de mania e agitação. A dose e posologia variam consoante a indicação e de individuo para individuo, não devendo exceder a dose máxima diária de 10 mg (12,30,31).

A absorção deste fármaco é rápida e quase completa, tendo uma biodisponibilidade de cerca de 90%, os níveis plasmáticos máximos são atingidos aproximadamente duas horas após a administração (30–32).

O lorazepam sofre glucuronidação direta sem metabolismo prévio do citocromo P450, por rápida conjugação a nível do grupo 3-hidroxi com o ácido glucurónico formando o glucuronido inativo (**Figura 7**), metabolito predominante, que, devido à sua solubilidade é facilmente excretado via renal. No entanto, são formados outros metabolitos, em quantidades muito inferiores, todos sem qualquer atividade. A eliminação ocorre essencialmente sob a forma de glucuronido por via renal (74%), sendo uma pequena parte excretada nas fezes. Devido a estas características, o lorazepam pode ser usado em indivíduos com insuficiência hepática ou renal, sem que haja alterações de maior na sua farmacocinética (12,30,32,33).

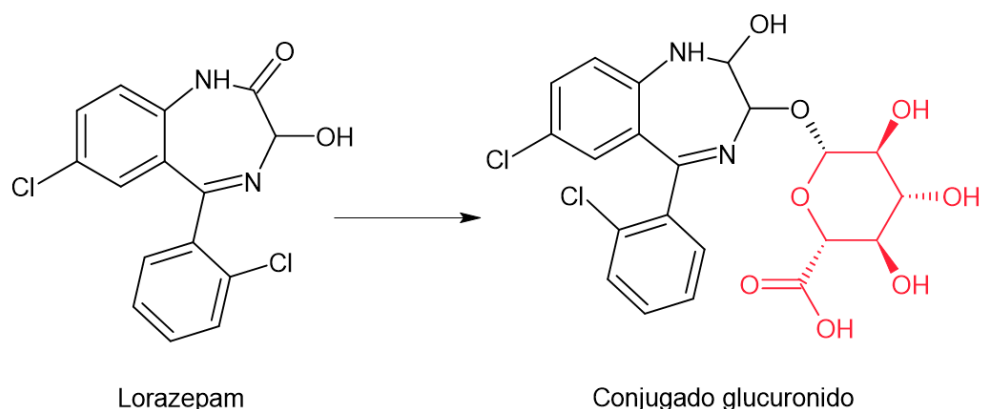


Figura 7 – Via metabólica predominante do lorazepam (Adaptado de (32)).

1.2.3.3 Diazepam

O diazepam, ($C_{16}H_{13}ClN_2O$, 7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona) (**Figura 8**) é uma benzodiazepina ansiolítica pertencente à classe das 1,4-benzodiazepinas, de longa ação e média potência, com um tempo de semivida até 48 horas, tendo metabolitos ativos com tempos de semivida que podem chegar às 100 horas (12,34,35).

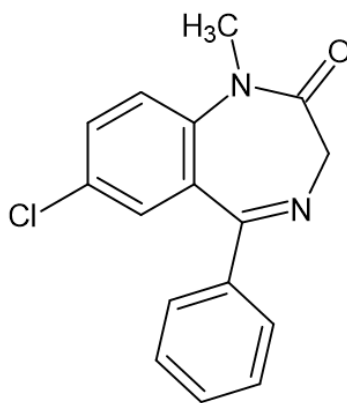


Figura 8 – Estrutura química do diazepam (Adaptado de (12)).

O diazepam apresenta efeitos distintos, sendo utilizado no tratamento sintomático da ansiedade, como adjuvante no tratamento da ansiedade ou excitação associadas a perturbações psiquiátricas, como adjuvante na diminuição do espasmo muscular reflexo devido a trauma local e no controlo da espasticidade resultante de ferimentos na coluna

vertebral. É ainda comumente utilizado como anti convulsivo, no tratamento sintomático da síndrome de abstinência ao álcool e outras substâncias com potencial aditivo e ainda no tratamento da insônia a curto prazo. A dose e posologia variam consoante a indicação e deve ser personalizada indivíduo a indivíduo, não devendo exceder a dose máxima diária de 20 mg (34,36).

O fármaco é rápida e completamente absorvido, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas entre os 30 e os 90 minutos após a administração oral. A absorção é dificultada e atrasada se for administrado com alimento (34,35).

O metabolismo oxidativo do diazepam é mediado a nível hepático pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A, que origina metabolitos com atividade farmacológica, como N-desmetildiazepam ou nordiazepam (principal), temazepam e oxazepam. O temazepam e o oxazepam por sua vez sofrem glucuronidação, de acordo com a **Figura 9** (34,36,37).

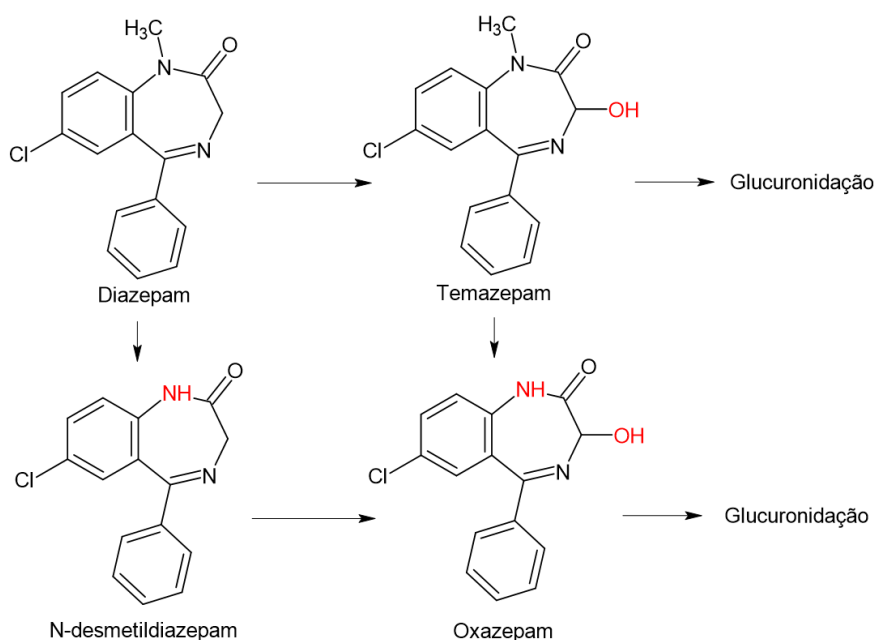


Figura 9 - Via metabólica predominante do diazepam (Adaptado de (37)).

A eliminação do diazepam ocorre essencialmente pela urina, predominantemente já na forma de glucuronido, representando 88% e 71,4% do total de temazepam e oxazepam encontrados na urina, respetivamente (21,34). Enquanto o temazepam e o oxazepam vão sendo eliminados, o N-desmetildiazepam tem um tempo de semivida da

mesma ordem de grandeza que o diazepam, ou até superior, pelo que vai existindo acumulação dos dois compostos. O tempo de semivida do N-desmetildiazepam pode chegar às 100 horas, ou superior, dependendo dos fatores que influenciam o seu metabolismo. O efeito terapêutico observado resulta da sobreposição da ação destes dois compostos, já o efeito do temazepam e oxazepam, é considerado irrelevante (20,34,36,38).

1.2.3.4 Loflazepato de etilo

O loflazepato de etilo ($C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$, etil-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepina-3-carboxilato) (**Figura 10**) é uma potente benzodiazepina ansiolítica, tranquilizante e não sedativa, pertencente à classe das 1,4-benzodiazepinas, de ação longa. O composto é um pró-fármaco, que é metabolizado logo desde a sua passagem pela barreira digestiva, nos metabolitos ativos loflazepato e descarboxiloflazepato, não existindo qualquer concentração plasmática do composto original. O tempo de semivida dos metabolitos ativos é de cerca 77 horas (podendo variar entre as 50 e as 100 horas) (39–43).

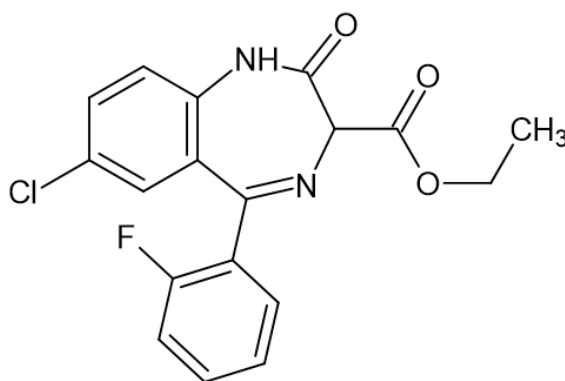


Figura 10 – Estrutura química do loflazepato de etilo (Adaptado de (40)).

O loflazepato de etilo tem indicação para ansiedade, em particular perturbações de adaptação com humor ansioso, ansiedade pós-traumática, no decurso de neuroses, associada a afeções somáticas graves ou dolorosas e ansiedade generalizada. É ainda

utilizado em crises de angústia, tratamento de abstinência alcoólica e na prevenção e tratamento do *delirium tremens* (41).

Depois de originados os dois compostos que vão exercer a atividade terapêutica existe a descarboxilação do loflazepato em descarboxiloflazepato (**Figura 11**), composto que apresenta uma potencia cerca de duas vezes superior quando comparado com o diazepam (42). As concentrações plasmáticas máximas dos componentes ativos atingem-se cerca de 30 a 90 minutos após a administração oral (41).

A eliminação por via urinária dá-se apenas pelo loflazepato. Devido à elevada lipossolubilidade do descarboxiloflazepato, este não é eliminado via renal, sofrendo ainda conjugação (42,44).

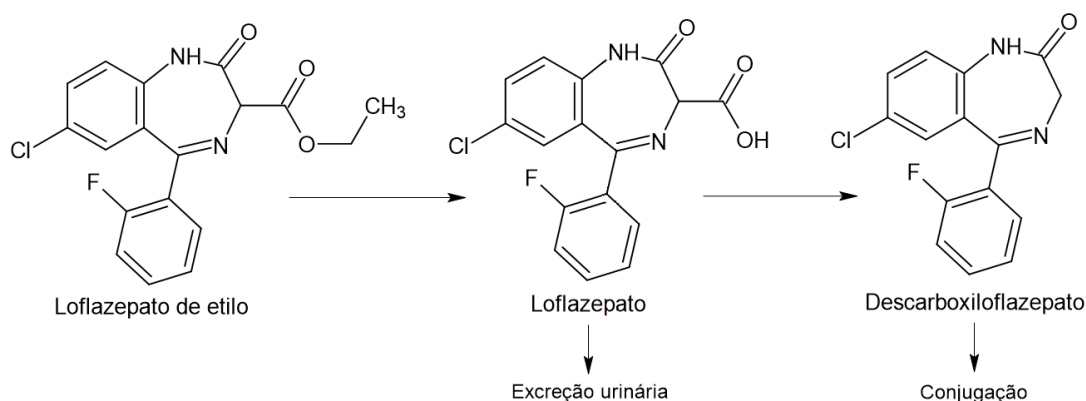


Figura 11 - Via metabólica predominante do loflazepato de etilo (Adaptado de (42,45,46)).

1.2.3.5 Zolpidem

O zolpidem, (C₁₉H₂₁N₃O, N,N-dimetil-2-[6-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]acetamida) (**Figura 12**) é uma imidazopiridina, um agente hipnótico benzodiazepínico-*like*, de curta ação, com um tempo de semivida de cerca de 2,4 horas. É um composto não benzodiazepínico uma vez tem um anel imidazol ligado ao benzeno, em vez do anel de diazepina. O fármaco apresenta efeitos sedativos em doses mais baixas que as necessárias para exercer outros efeitos, como sendo anticonvulsivantes, miorrelaxantes e ansiolíticos. Estes efeitos são exercidos através da

ação específica sobre os recetores GABA_A, modulando a abertura do canal cloro, tal como uma benzodiazepina propriamente dita (47–49).

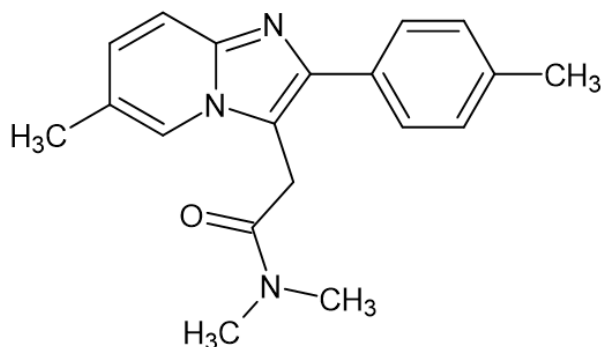


Figura 12 – Estrutura química do zolpidem (Adaptado de (49)).

Devido às suas propriedades o composto é indicado no tratamento a curto prazo da insónia, tanto a transitória como a insónia crónica. Tendo sido evidenciado de forma muito robusta a redução do tempo médio para adormecer (47).

Após administração oral, o fármaco apresenta uma biodisponibilidade de 70%, a concentração plasmática máxima é atingida entre 0,5-3 horas após administração (47).

O zolpidem sofre extensiva metabolização pelo CYP450, principalmente pela isoforma CYP3A4, mas também pelas CYP1A2 e CYP2C9. A principal via de metabolização ocorre com oxidação do grupo metil do benzeno ou do metil do lado oposto, do grupo imidazopiridina, dando origem a ácidos carboxílicos, metabolito I e metabolito II, respetivamente, passando pelos metabolitos III e IV, que se mantem em concentração, ainda que em menor proporção. Pode ocorrer ainda hidroxilação da imidazopiridina, originando o metabolito X. Todos os metabolitos são inativos (47,48,50).

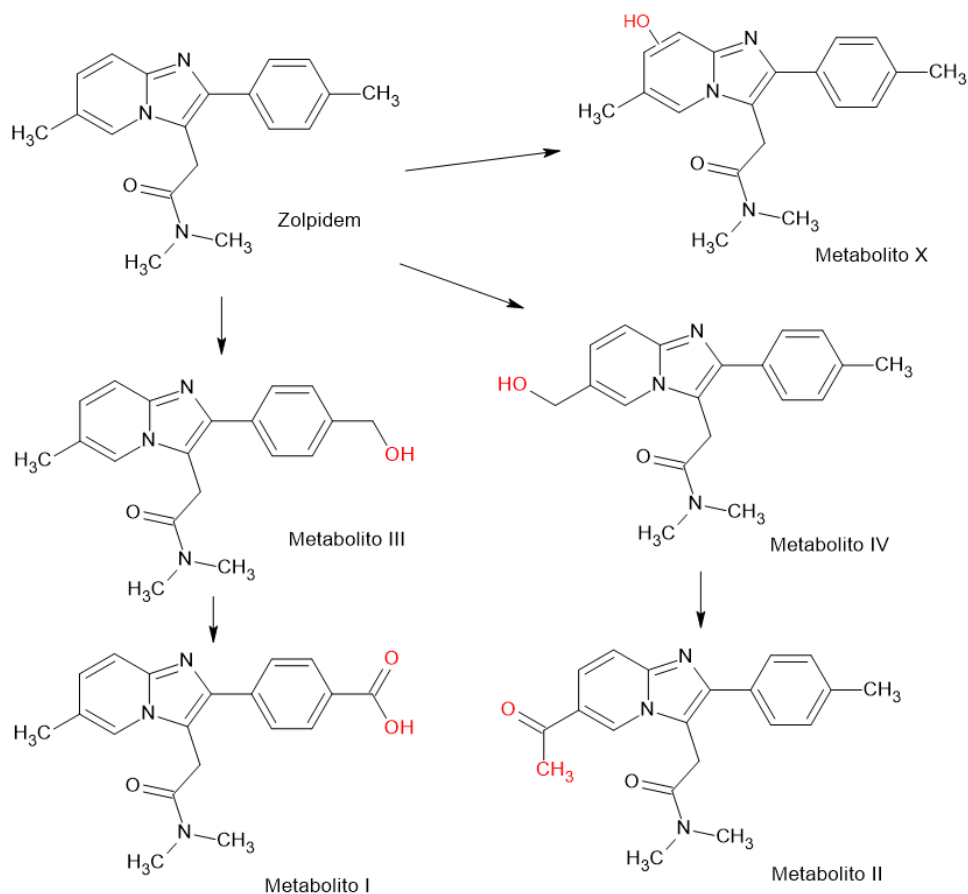


Figura 13 - Via metabólica predominante do zolpidem (Adaptado de (48,50)).

A eliminação dá-se sob a forma dos metabolitos, principalmente na urina (56%) e uma parte pelas fezes. O metabolito mais facilmente excretado é o metabolito I, responsável pela eliminação de 51,5% da dose administrada (47,50).

1.2.3.6 Bromazepam

O bromazepam, ($C_{14}H_{10}BrN_3O$, 7-bromo-5-piridin-2-il-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-ona) (**Figura 14**) é uma benzodiazepina ansiolítica, pertencente à classe das 1,4-benzodiazepinas, de ação intermédia, com um tempo de semivida de cerca de 20 horas (41,51,52).

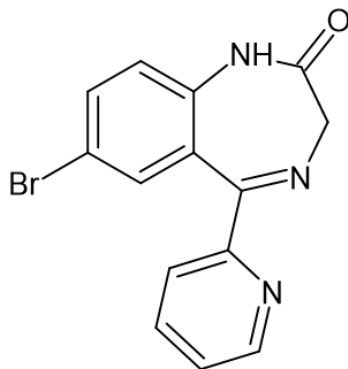


Figura 14 – Estrutura química do bromazepam (Adaptado de (38)).

O bromazepam é indicado no tratamento da ansiedade, tensão e outras queixas associadas à síndrome da ansiedade, como adjuvante no tratamento da ansiedade ou excitação associadas a perturbações psiquiátricas, tais como alterações de humor ou esquizofrenia. No entanto, é também prescrito no tratamento sintomático na perturbação de pânico e na insónia (51,53). A dose diária padrão vai até 9 mg, podendo nos casos mais graves, nomeadamente em doentes hospitalizados chegar no máximo aos 36 mg diários (51).

O fármaco é rapidamente absorvido por via oral, alcançando o pico de concentração plasmática no espaço de 2 horas com uma biodisponibilidade de 60%. A biodisponibilidade é afetada negativamente se a administração ocorrer com alimentos (51,54).

O bromazepam é extensivamente metabolizado no fígado, em parte pelo CYP450, tudo aponta que seja com o envolvimento da isoforma CYP1A2. Nenhum dos metabolitos têm uma semivida mais longa que o composto original. O principal metabolito do bromazepam é o 3-hdroxi-bromazepam, que é menos ativo e tem um tempo de semivida de cerca de 17 horas. O 2-(2-amino5-bromo3-hidroxibenzoil)piridina é também um metabolito quantitativamente relevante, embora seja inativo (19,51,55).

Os metabolitos sofrem conjugação com o ácido glucurónico, sendo esta a principal forma de excreção, que ocorre essencialmente pela urina (69%). Apenas cerca de 2% de bromazepam intacto é recuperado na urina, contra cerca de 40% do conjugado glucuronido do metabolito 2-(2-amino5-bromo3-hidroxibenzoil)piridina (51,53,55).

1.3 Utilização de Benzodiazepinas

1.3.1 *Guidelines* clínicas para a utilização de BZD

A dose e a duração do tratamento com BZD são os fatores que vão determinar o desenvolvimento ou não de dependência, praticamente não existe sintomas de abstinência em esquemas com duração de tratamento até duas semanas, de forma contrária, cerca de 50% dos doentes que tomam BZD por mais de 4 meses manifestam estes sintomas (56).

Guidelines internacionais para o tratamento de perturbações de ansiedade e pânico/fobia recomendam inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI) e terapia cognitivo-comportamental como o tratamento de eleição, e não BZD. No entanto, este tratamento tem um início de ação terapêutica lento. É aí que entra a recomendação da utilização de BZD, devido à sua eficácia, devem ser utilizadas em doentes que necessitam de uma redução urgente dos níveis de ansiedade ou severidade dos ataques de pânico, até ao máximo de 4 meses, altura na qual os efeitos dos SSRI e terapia cognitivo-comportamental já estão presentes (56,57). No entanto, na altura de descontinuar o tratamento, os doentes acreditam que é a BZD que é o agente eficaz e efetivo, tendo dificuldade em descontinuar, adicionalmente, muitos doentes sentem síndromes de abstinência aquando da tentativa de interrupção do consumo destes fármacos, o que resulta na relutância dos doentes no processo de descontinuação (56).

Para o tratamento da insónia, as *guidelines* internacionais indicam que terapia cognitivo-comportamental, revisão dos hábitos de higiene do sono, técnicas de relaxamento, terapia de restrição de sono, entre outras terapias não farmacológicas são a primeira linha, sendo a intervenção farmacológica a segunda linha. É admitido o tratamento da insónia inicial com BZD, com particular referência para o triazolam e temazepam, durante um curto espaço de tempo, com evidência mais robusta que a demonstrada pelo zolpidem, que é mais utilizado para esta indicação. No entanto, para terapêutica a longo prazo é totalmente desaconselhada, devido aos efeitos adversos presentes e ao facto de a longo prazo a eficácia ser equivalente à eficácia da terapia cognitivo-comportamental. Neste sentido as *guidelines* recomendam evitar a administração de BZD em idosos. Na necessidade de terapêutica de longa duração a indicação passa pela utilização de antidepressivos, nomeadamente a trazadona ou mirtazapina (58,59).

Em Portugal, a norma de orientação clínica da Direção-Geral da Saúde (DGS) para o tratamento sintomático da ansiedade e insónia com BZD e análogos, reforça a indicação destes fármacos apenas quando os sintomas assumem um carácter patológico, não devendo ser utilizadas por rotina em situações ligeiras a moderadas, ressalvado que a administração destas substâncias deve ser realizada em monoterapia dentro da classe. A *guideline* nacional limita o uso de BZD para a ansiedade a uma duração máxima de 12 semanas e para a insónia a uma duração máxima de 4 semanas, incluindo sempre o período de descontinuação. Caso a sintomatologia não resolva após o fim do tratamento, o utente deve ser encaminhado para consulta de psiquiatria, devendo somente após reavaliação neste contexto de consulta especializada, a terapêutica ser prolongada (60).

1.3.2 Padrão de consumo

Por todo o mundo, o consumo de benzodiazepinas demonstra ser uma preocupação (61). Um estudo conduzido na Austrália demonstrou que 15,7% da população com mais de 65 anos já tinha sido medicada pelo menos uma vez com benzodiazepinas, e na maioria dos casos por várias e sucessivas vezes (62). Uma análise retrospectiva semelhante, levada a cabo na população norte-americana, mostrou que mais de 5% da população com mais de 18 anos já foi medicada com benzodiazepinas, contabilizando um total de cerca de 75 milhões de prescrições anuais. Na larga maioria dos casos, a toma de benzodiazepinas é prescrita por médicos não psiquiatras (63).

Na população jovem norte-americana quase não há distinção no consumo entre homens e mulheres, como demonstra a **Figura 15**, essa diferença vai-se acentuando com a idade, até que, na população idosa, o consumo em mulheres atinge o dobro do que o consumo observado em homens (62–65). As benzodiazepinas de curta ação são de longe as mais prescritas, constituindo entre 70% a 75% de todas as prescrições de benzodiazepinas (62,63).

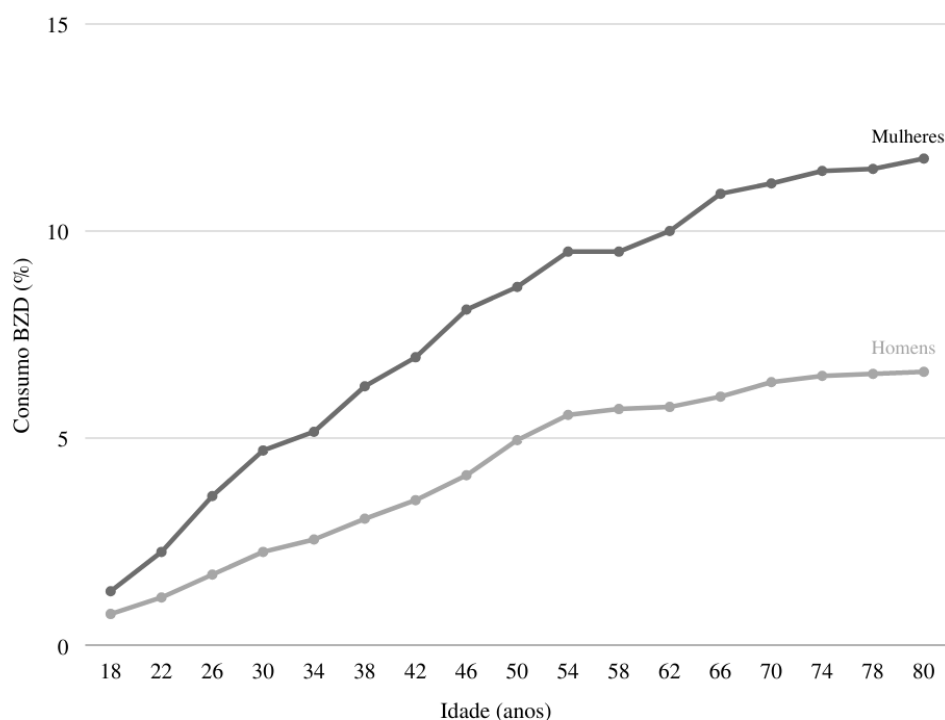


Figura 15 – Tendência de consumo de BZD nos EUA, em 2018, por sexo e idade
(Adaptado de (63)).

O consumo prolongado de benzodiazepinas, definido como o uso por 120 ou mais dias, tende a mostrar maior prevalência com o avançar da idade dos utentes (63,64). Ainda assim, dados referentes a 2008 mostram que 0,4% da população norte-americana, entre os 18 e os 35 anos, usa estes fármacos consecutivamente por mais 120 dias, acima dos 65 anos o mesmo indicador é de 2,7% (63). Estes dados mostram uma tendência crescente se compararmos com dados de estudos mais antigos, realizados nas décadas de 1980, onde 2,3% dos norte-americanos utilizava benzodiazepinas por mais de 120 dias (64). No entanto, em vários países europeus o consumo prolongado por mais de 1 ano é uma realidade mais evidente que nos Estados Unidos, por exemplo a Bélgica, país onde 5,8% da população consome benzodiazepinas por mais de um ano consecutivamente. Em muitos destes países, como França, Espanha, Grécia e Reino Unido, a tendência é ainda de crescimento. Não existem dados comparativos com Portugal, uma vez que não foi incluído estes estudos (64,65).

Na prática, de acordo com as bases de dados de vários países europeus, a principal indicação do uso de benzodiazepinas são as perturbações do sono, que

motivam 38,8% das prescrições, seguida da ansiedade e patologias relacionados com 27,0%, a depressão major motiva 14,6% das prescrições, já a depressão em associação com ansiedade ou perturbações do sono é responsável por 8,5%, 11,1% têm indicações de outras patologias não especificadas, como sendo epilepsia, fobias, perturbação obsessiva-compulsiva, surtos psicóticos, entre outras (65,66).

1.3.3 Efeitos adversos resultantes da exposição às benzodiazepinas

As BZD são fármacos seguros e eficazes se administrados num curto espaço de tempo, uma vez os seus efeitos terapêuticos resultam predominantemente do aumento da ação do neurotransmissor GABA (67). No entanto, quando consumidos de forma crónica podem originar variados efeitos adversos devido à ampla distribuição pelo SNC dos recetores GABA_A, incluindo áreas críticas para a função cognitiva, como sendo medula espinhal, cerebelo, áreas límbicas e córtex cerebral (68).

No início da utilização das benzodiazepinas, estas tinham aparentemente um perfil de segurança bastante favorável, no entanto no início dos anos 60 começaram a surgir os primeiros relatos de potencial aditivo, de abuso, dificuldade de descontinuação e síndromes de abstinência destes fármacos. Durante muitos anos, o foco era a tolerabilidade e dependência destas substâncias. Mais recentemente, tem se vindo cada vez mais a ter perceção de outras consequências do uso prolongado de benzodiazepinas, nomeadamente do seu impacto a nível cognitivo (66).

Apesar da existência de alguns estudos que demonstram não existir qualquer relação entre o uso prolongado de BZD e efeitos nefastos na memória, vários estudos, incluindo meta-análises publicadas recentemente avaliaram o desempenho cognitivo dos utilizadores de BZD em vários domínios cognitivos (manutenção da atenção, execução de tarefas, memória prática, memória recente, construção visual, expressão linguística, compreensão linguística, velocidade de processamento, perceção motora, memória imediata, perceção visual e repartição da atenção). Os resultados destes estudos mostram consistentemente que os indivíduos que tomaram BZD de forma prolongada têm comprometimentos a nível cognitivo, independentemente se foram avaliados aquando da toma dos fármacos, imediatamente após a suspensão, ou até 42 meses após o término do tratamento (11,66,68). Foi ainda evidenciado que indivíduos com 60 ou mais anos são mais sensíveis aos efeitos cognitivos das BZD do que

indivíduos mais novos, assim como indivíduos do sexo masculino, apresentam maior suscetibilidade em domínios como memória verbal, capacidade intelectual e controle mental (11,66,69). Estes efeitos têm uma relação dose-resposta evidente (69).

Ainda assim, num estudo com 43 consumidores de BZD por longos períodos de tempo, foi demonstrado que os efeitos cognitivos, nomeadamente na memória, vão diminuindo gradualmente com o tempo, a partir da última dose dos fármacos, o que evidencia que danos existentes nestes indivíduos, em particular na memória, podem não ser permanentes, após a descontinuação dos fármacos (70).

Várias outras alterações cognitivas com manifestações físicas e motoras têm vindo a ser reportadas, associadas ao consumo prolongado de BZD, como sendo motricidade fina, velocidade e coordenação marcha, tempo de reação (11,66).

Os efeitos cognitivos descritos vão manifestar-se de variadas formas, nomeadamente nos acidentes de viação, existindo vários estudos que evidenciam uma associação entre a toma de BZD e o risco de acidente, responsabilidade do sinistro ou severidade do mesmo. Esta influência na condução, aumentando o risco de acidente tem mais impacto nas primeiras semanas de tratamento, e com moléculas com maior tempo de semivida (71). Da mesma forma, um dos efeitos manifestados é a maior ocorrência de quedas, e consequentes fraturas ósseas, sendo apontado um aumento do risco de fratura da anca entre os 1,8% e os 8,2% para indivíduos que consumam ou tenham consumido fármacos benzodiazepínicos, sendo que neste contexto as BZD de curta ação são as que mais contribuem para o aumento do risco (56,72).

Por fim, importa salientar outras implicações consequentes do uso prolongado de BZD, nomeadamente a evidência da relação entre o uso prolongado destes fármacos e a doença de Alzheimer. Até aos 3 meses de consumo de BZD não foi encontrada qualquer associação estatisticamente significativa, mas com doses cumulativas superiores, principalmente acima dos 180 dias, é evidente a relação com a prevalência desta patologia (11,73).

1.3.4 Exposição benzodiazepinas no ambiente

A classe de fármacos que atuam no SNC, onde se inserem as BZD, é a classe em que se estima maior risco para o ambiente, nomeadamente para os meios aquáticos, quando avaliados e comparados vários fatores, como sendo, o tempo de semivida no

organismo e no meio ambiente, solubilidade, concentração letal 50 (LC50, sigla em inglês para *Lethal Concentration*) e concentração que induz metade do efeito máximo (EC50, sigla em inglês para *Half Maximal Effective Concentration*) para seres vivos aquáticos, concentrações encontradas no meio ambiente, dados de modelos QSAR, entre outros (74).

O tratamento convencional das águas residuais, realizado nas ETAR não são eficazes na eliminação de fármacos como as BZD e os seus metabolitos, uma vez que não existe diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações encontradas nos seus afluentes e efluentes (75). Têm sido detetadas concentrações que variam entre as 0,14 e 840.000 ng/L de fármacos psicoativos, como alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam e oxazepam na água potável, águas superficiais, águas subterrâneas, água do mar, água de estuário, afluente e efluente de ETAR, de vários países, inclusive Portugal. Assim, estas BZD permanecem nos efluentes, seja na forma original ou metabolizados, com atividades residuais (76,77).

No caso concreto do diazepam são detetadas nas águas residuais concentrações do composto original e dos seus metabolitos, sendo o oxazepam o composto mais presente, tendo sido registadas concentrações de 12,4 ng/L. O tratamento nas ETAR é ainda mais ineficaz na eliminação dos metabolitos (78).

1.4 Caso português

1.4.1 Padrão de consumo de benzodiazepinas

A nível epidemiológico Portugal é o segundo país europeu, apenas ultrapassado pela Irlanda, com maior prevalência de perturbações psiquiátricas, incluindo as de ansiedade, do humor, de controlo dos impulsos e por utilização de substâncias (22,9%), sendo estas mais frequentes no grupo dos 18 aos 34 anos. Os sintomas depressivos afetam 10% da população portuguesa, sendo mais frequentes nas pessoas reformadas e do sexo feminino, bem como na população com menor nível de escolaridade. 33,1% das pessoas diagnosticadas com perturbações psiquiátricas recebe cuidados adequados. Contudo, verifica-se um grande intervalo de tempo entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o tratamento (3 anos para perturbações de ansiedade e 4 anos para a depressão major) (79).

Posto isto, Portugal situa-se como um dos países da OCDE onde mais se consomem ansiolíticos (N05B), sendo até o maior consumidor de entre todos os países que têm dados disponíveis na plataforma de estatística de saúde da OCDE. O consumo apresentou uma tendência crescente até ao ano de 2013, ano no qual foram consumidas 97,7 doses diárias definidas por 1000 habitantes (DHD) desta classe terapêutica. Desde então este valor tem vindo a reduzir até aos 84,8 DHD, reportados em 2020. Ainda assim, valor esse 46% superior ao da Espanha (mais 26,9 DHD), país que ocupa a segunda posição com 57,9 DHD (80,81).

No que diz respeito ao grupo dos hipnóticos e sedativos (N05C) Portugal ocupou o 12º lugar no ano de 2020, com 16,3 DHD. Ainda assim valor superior ao ano de 2019, variação que quebra a tendência decrescente desde o ano de 2008, no qual se atingiu um máximo de 18,5 DHD (81).

Em Portugal, as substâncias mais consumidas são o alprazolam, lorazepam, diazepam, zolpidem e o loflazepato de etilo, como mostra a **Tabela 1**. O alprazolam é mesmo a oitava substância ativa mais prescrita em Portugal, em número de embalagens, de entre todos os medicamentos, em todo o sistema de saúde português (80,82). O que contrasta com outros países europeus, onde as substâncias mais consumidas são o zopiclone, temazepam e oxazepam, sempre com valores de consumo inferiores (80).

Tabela 1 – BZD comercializadas em Portugal, por ordem de prescrição.

		DDD prescritos em 2020		DDD prescritos em 2021 (até julho)
1	Alprazolam	109 024 560	Alprazolam	66 650 760
2	Lorazepam	84 295 892	Lorazepam	52 466 502
3	Diazepam	43 491 500	Diazepam	24 606 169
4	Zolpidem	25 873 568	Loflazepato de etilo	22 041 000
5	Loflazepato de etilo	24 920 060	Zolpidem	16 829 329
6	Bromazepam	15 038 907	Bromazepam	9 028 095
7	Cloazolam	7 697 355	Cloazolam	4 476 785
8	Clonazepam	5 913 268	Clonazepam	3 680 263
9	Oxazepam	5 233 695	Oxazepam	3 484 269
10	Clorazepato dipotássico	4 578 495	Estazolam	2 795 045
11	Estazolam	4 409 713	Clorazepato dipotássico	2 739 040
12	Brotizolam	4 347 154	Brotizolam	2 688 924

13	Clobazam	4 036 315	Clobazam	2 489 335
14	Midazolam	3 525 417	Flurazepam	2 024 697
15	Flurazepam	3 285 413	Midazolam	1 273 439
16	Loprazolam	1 781 460	Loprazolam	1 111 710
17	Triazolam	1 657 760	Triazolam	1 017 400
18	Temaxepam	611 324	Temaxepam	372 764
19	Mexazolam	42 374	Mexazolam	26 488
20	Cetazolam	ND	Cetazolam	ND

ND – Não Disponível; Dados BICSP (82)

Em 2016, 1,9 milhões de portugueses adquiriram pelo menos uma embalagem de BZD ou Z-H em Portugal Continental. O padrão de consumo associado à idade e sexo mantem-se em linha com a generalidade dos países, conforme discutido anteriormente, com o aumento da proporção da população que consome estes medicamentos com a idade, com maior predomínio da prescrição em mulheres, como demonstra a **Figura 16**. Num estudo realizado em Portugal, dos indivíduos diagnosticados com perturbações de humor entrevistados, 46% tinham consumido BZD nos 12 meses anteriores, assim como 31% dos indivíduos diagnosticados com perturbações de ansiedade e 18% da população geral entrevistada (62–65,79,80,82).

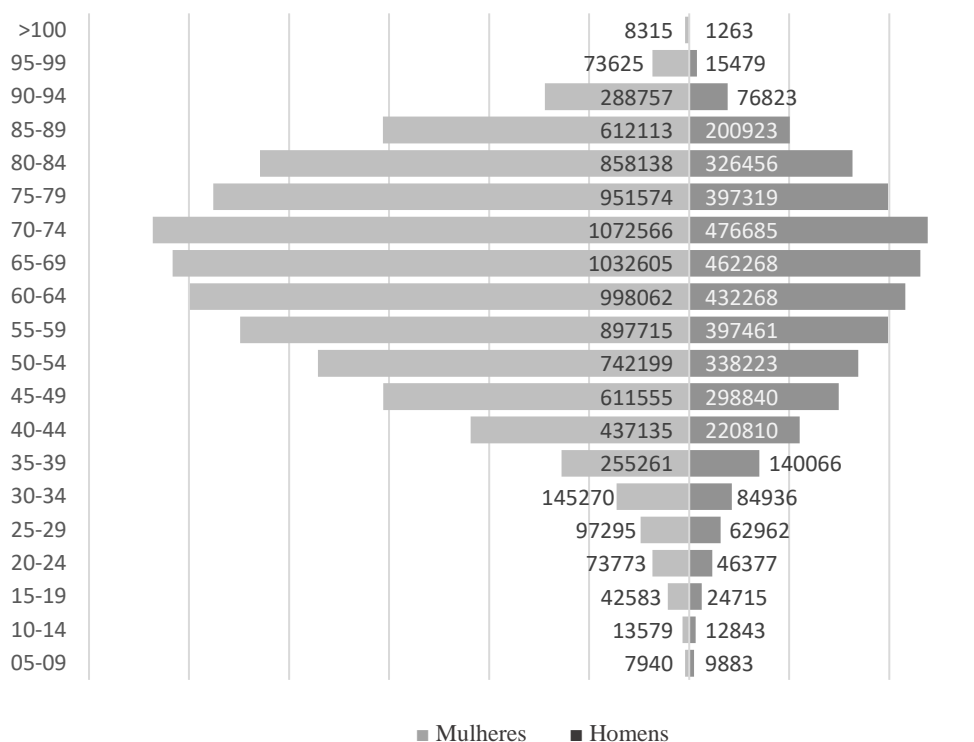


Figura 16 – Número de embalagens prescritas em Portugal do grupo “Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos”, em 2020, por grupo etário e sexo (Adaptado de (68)).

Em Portugal o consumo desta classe de fármacos também varia bastante entre regiões, sendo os Açores a região onde o consumo é maior, muito acima de qualquer outra região, seguido da região centro. O Algarve é a região onde o consumo de BZD é menor (79,80,82).

A esmagadora maioria das prescrições destes fármacos ocorre em locais pertencentes ao Serviço Nacional de Saúde (SNS), nomeadamente em unidades de cuidados de saúde primários. No entanto desde 2019 a prescrição destes fármacos no sistema privado está a crescer, atingindo os 29,05% em 2021. Em 2021 apenas 8,51% da prescrição de BZD foi realizada a doentes sem médico de família atribuído (80,82).

De acordo com o relatório da avaliação o Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016, o consumo de psicofármacos, nomeadamente de BZD, é uma preocupação, uma vez que apresenta níveis quase duas vezes superiores à média dos restantes países europeus, o que sugere que a prescrição destes fármacos é uma opção terapêutica muito frequente em Portugal na abordagem de perturbações ansiosas e depressivas, o que,

segundo o relatório, pode ser motivado pela indisponibilidade de propostas terapêuticas alternativas e mais efetivas. Desta forma, em 2017, o Programa Nacional para a Saúde Mental estabeleceu como meta a 2020 a inversão da tendência da prescrição de BZD, através da sua estabilização. Segundo o programa, esta meta deveria ser alcançada através do aumento da qualidade de tratamento das perturbações psiquiátricas nos Cuidados de Saúde Primários (83,84).

1.4.1.1 Impacto da COVID-19 no consumo de BZD

O mundo atravessa atualmente uma pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, um vírus respiratório da família dos coronavírus, que surgiu em Wuhan, Hubei, na China, no final do ano de 2019, que provoca a doença COVID-19 (71). A doença rapidamente se propagou para várias regiões do mundo, tendo sido declarada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a 11 de março de 2020, quando existiam 118 mil casos de infeção em 114 países, tendo resultado em 4291 mortos (86). Em Portugal, foi declarado Estado de Emergência no dia 18 de março de 2020, do qual surgiram várias medidas de controlo da transmissão da doença, de entre as quais o confinamento obrigatório para infetados com o vírus e contactos identificados pelas autoridades de saúde, o dever geral de recolhimento domiciliário que proibiu deslocações para fora do domicílio, exceto em situações devidamente justificadas, a obrigatoriedade do teletrabalho e o encerramento de todas as instalações e estabelecimentos, salvo serviços essenciais (87,88).

O impacto direto da COVID-19 na saúde mental dos doentes infetados tem vindo a ser evidenciado, tendo sido reportada a existência de sintomas associados a perturbações de stress pós-traumático em 96,2% dos doentes hospitalizados e estabilizados, noutra estudo foi também demonstrada uma maior prevalência de depressão (29,2%) em doentes recuperados da doença, comparando com os 9,8% em indivíduos em quarentena, mas que não tenham estado infetados. Quanto a sintomas de ansiedade, não foi demonstrada diferença significativa entre os indivíduos que tiveram COVID-19 e o controlo. O aparecimento destes sintomas psiquiátricos, inclusive episódios de delírio, parece ser causada por interferência direta pela invasão do vírus no SNC e por indução pelos mediadores inflamatórios, entre outros fatores. No entanto o mecanismo concreto continua por clarificar (89–92).

Ainda assim, durante o período de tratamento e recuperação de doença grave, a administração de BZD está contraindicada, por estar associada ao surgimento de um quadro de privação ou a existência de insuficiência respiratória. Já no contexto de Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) a recomendação é da sedação com recurso a fármacos não benzodiazepínicos em doentes com ventilação mecânica invasiva, uma vez que a utilização destes fármacos está associada a situações de sedação excessiva, desenvolvimento de *delirium*, extubações mais tardias e permanência mais prolongada na UCI (93).

O impacto indireto da COVID-19 na saúde mental dos indivíduos, tem uma primeira manifestação em doentes com perturbações psiquiátricas pré-existentes, onde 20,9% dos doentes relataram pioria dos sintomas, com maior proeminência em doentes com transtornos alimentares, dos quais mais de 50% reportaram também presença de sintomas de ansiedade adicionais durante o período da pandemia (91,94,95).

No que diz respeito à população na sua generalidade, em comparação ao período pré-pandémico, foi evidenciado um pior índice de bem-estar psicológico (critério *World Health Organisation - Five Well-Being Index (WHO-5)* (96)), assim como o aumento da utilização de palavras como indicadores emocionais de ansiedade e depressão nas redes sociais. Índices significativamente mais altos de ansiedade, depressão e perturbação do sono foram identificados em familiares de doentes hospitalizados, por COVID e outras causas, comparando com dados anteriores à pandemia. Vários estudos apontam como fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas de ansiedade e depressão durante o confinamento, vários fatores sociais e clínicos como: viver sozinho, menor escolarização, não ter filhos ou ter mais de 2 filhos, ser estudante, viver em áreas urbanas, historial de perturbações psiquiátricas ou de abuso de substâncias aditivas, má qualidade do sono, entre outros fatores (91).

Já nos profissionais de saúde foi evidenciado o aumento de sintomas depressivos e associados a ansiedade, assim como níveis mais elevados de transtornos obsessivo-compulsivos, a causa apontada é essencialmente a má qualidade do sono que foi evidenciada numa proporção bastante superior comparando com o período pré-pandémico (91,97).

Segundo um estudo por inquérito realizado em Portugal, 7% dos portugueses sofria de perturbações relacionadas com insónia antes da pandemia, concretamente em

fevereiro de 2020. Valor que aumenta para 17% em junho de 2021, sendo uma patologia que afeta em maior proporção as mulheres (98).

Posto isto, seria de esperar um aumento do consumo de BZD durante o período da pandemia.

1.4.2 Tratamento de resíduos

1.4.2.1 Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

O Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM) é o sistema instituído em Portugal que visa a gestão dos resíduos de medicamentos. Este é constituído essencialmente por três entidades: embaladores, que correspondem às empresas farmacêuticas; os pontos de retoma dos resíduos; e os operadores de gestão dos resíduos, nomeadamente centro de triagem e inceneração. Todos eles interagem entre si conforme a **Figura 17** (99,100).

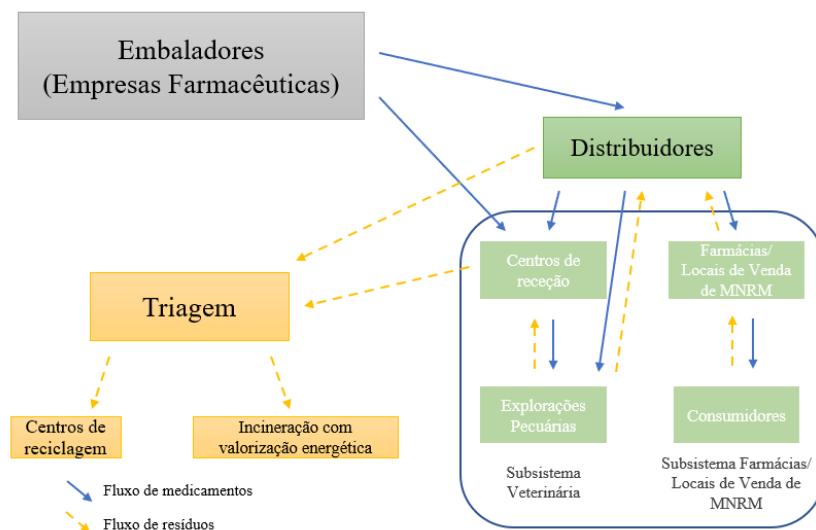


Figura 17 – Esquematização Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (Adaptado de (99))

Desde 2015 que, em Portugal, cabe à VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos L.^{da} (Valormed) a gestão do SIGREM, sob

coordenação da Agência Portuguesa do Ambiente (APA) e da Direção Geral das Atividades Económicas (DGAE), com acompanhamento da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) e Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) (100).

Entre outros aspetos é responsabilidade da Valormed a gestão de todos os resíduos de embalagens de medicamentos e medicamentos fora de uso ou fora de validade, realizar auditorias aos embaladores e outros responsáveis pela colocação de produtos embalados no mercado nacional, realizar ações de sensibilização e educação no âmbito dos resíduos de medicamentos, aplicar prestações financeiras aos embaladores para financiamento do sistema integrado, gerir a relação entre o sistema e os seus intervenientes, em particular pontos de retoma de resíduos e empresas de distribuição de medicamentos e posteriormente os operadores de gestão de resíduos (100).

Depois de recolhidos os resíduos sofrem um processo de triagem, onde os resíduos recicláveis (cartão, plástico e vidro) são separados dos restantes resíduos, nomeadamente restos de medicamentos. Os resíduos recicláveis são encaminhados para reciclagem, enquanto os restantes resíduos são incinerados no processo com valorização energética. Não existe qualquer monitorização dos medicamentos que são destruídos, classificação ou quantificação dos mesmos, pelo que é impossível saber que quantidade de fármacos, nomeadamente BZD, são destruídos por esta via (101).

1.4.2.2 Estações de Tratamento de Águas Residuais

As águas residuais, resultantes da utilização da água pelas populações e atividades produtivas, como indústrias e hospitais, são recolhidas e encaminhadas para as ETAR. Aqui o tratamento das águas tem cinco etapas principais: tratamento preliminar, primário, secundário, terciário e tratamento das lamas. No tratamento preliminar, é feita uma gradagem, onde são retirados os sólidos de maiores dimensões, é também nesta fase realizado o desengorduramento das águas. No tratamento primário é feita uma decantação sólido-líquido, que permite retirar grande parte dos sólidos suspensos nas águas, dando origem às lamas primárias. O tratamento secundário consiste num tratamento biológico com bactérias que vão digerir a matéria orgânica existente, que posteriormente sofre uma decantação secundária que dá origem às lamas

biológicas, nesta fase, as águas ficam em condições de serem devolvidas ao meio hídrico. Numa terceira etapa as águas são filtradas e desinfetadas, geralmente por radiação UV, esta fase é necessária quando o meio recetor é mais sensível ou quando as águas vão ser utilizadas para outros fins, como na agricultura. As lamas resultantes de todos os processos são tratadas e devolvidas ao meio ou encaminhadas para valorização energética ou agrícola (102).

Num estudo realizado em Portugal foi evidenciada a falta de eficácia do processo de tratamento nas águas residuais, na eliminação de BZD, em várias ETAR do país. Ainda que a classe dos ansiolíticos/hipnóticos tenha sido a que ocorre nas águas em menor concentração, quando comparada com anti-inflamatórios/analgésicos, antibióticos e reguladores lipídicos, é a que demonstrou um pior perfil de eliminação no tratamento nas ETAR, em que praticamente não existiu redução da concentração nas águas afluentes e efluentes da ETAR (103).

2 Objetivo

Tendo em conta que as benzodiazepinas possuem um mecanismo de ação comum, com metabolitos coincidentes, em que muitas vezes uma substância dá origem a metabolitos ativos, que também eles são fármacos utilizados de forma autónoma e tendo em consideração o elevado consumo que se verifica em Portugal desta classe farmacológica, este trabalho tem como objetivo avaliar o risco ambiental das benzodiazepinas e compará-lo com o risco ambiental resultante do uso de BZD como um todo, assim como determinar qual o resultado da pandemia de COVID-19 nos padrões de consumo de BZD e consequências deste no risco ambiental destes fármacos.

A partir do presente exercício pretende-se ainda:

- I. Inferir se o risco ambiental tem ou não vindo a ser erradamente avaliado, e se existe uma situação de risco ambiental efetivo associado ao consumo de BZD em Portugal.
- II. Olhar de forma crítica para as *guidelines* de avaliação do risco ambiental da EMA e verificar a sua adequabilidade e desempenho em situações em que os fármacos possam ter uma ação cumulativa da classe, de forma a que possam ser feitas eventuais sugestões de alteração à *guideline*.

3 Métodos

3.1 Dados de consumo

Os dados de consumo de todas as BZD comercializadas em Portugal, foram obtidos quer:

- pelos relatórios mensais de Monitorização do Consumo de Medicamentos do INFARMED. Estes dados apenas estão disponíveis em número de embalagens dispensadas para a classe terapêutica 2.9.1 – Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, no seu conjunto (104);
- a partir da plataforma de acesso público Bilhete de Identidade dos Cuidados de Saúde Primários (BICSP), integrado no Sistema de Informação e Vigilância do SNS (SIM@SNS), sob a responsabilidade dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), que disponibiliza os dados de prescrição em todo sistema de saúde (SNS e sistema privado) na forma de Doses Diárias Definidas (DDD) mensais. Os dados encontram-se disponíveis desde o mês de abril de 2018 até julho de 2021 (82).

Foram utilizados os dados de prescrição em DDD, assumindo que dados de consumo correspondem aos dados da prescrição.

3.2 Cálculo do PEC_{SW}

De acordo com a *draft* da atualização da *guideline* da ERA, o primeiro passo a tomar numa avaliação de risco ambiental é calcular a PEC no compartimento das águas superficiais (PEC_{SW}). A PEC_{SW} é calculado de acordo com a **Equação 1**, com base na dose máxima recomendada para a substância ($DOSE_{AS}$), em mg, na fração da população que consome o fármaco (F_{PEN}), que tem estabelecido o valor por defeito de 0,01, no volume de água residual diária por habitante ($WASTE_{W_{INHAB}}$), em que se assume o valor por defeito de 200 L/hab/dia, e ainda o fator de diluição (DILUTION) em que o valor por defeito é 10. A $DOSE_{AS}$ utilizada corresponde à dose máxima recomendada no RCM do respetivo medicamento e no Micromedex. Da **Equação 1**, obtém-se a PEC_{SW} em mg/L, esta é convertida para $\mu\text{g/L}$, unidade que é utilizada para indicar, avaliar e comparar a PEC_{SW} no avançar da *guideline*.

$$PEC_{SW} = \frac{DOSE_{AS} \times F_{PEN}}{WASTE_{W_{INHAB}} \times DILUTION} \quad (1)$$

3.3 Ajuste do PEC_{SW} tendo por base a prevalência

Se o valor calculado de PEC_{SW} for superior a 0,01 µg/L, a proposta de atualização da *guideline* indica para que se proceda ao ajuste do valor, tendo em conta os dados da prevalência e/ou do regime terapêutico. A correção do PEC_{SW} obtém-se de igual forma como indicado na **Equação 1**, mas com um F_{PEN} ajustado (F_{PEN-CORR(Prev)}), que se calcula de acordo com a **Equação 2**:

$$F_{PEN-CORR(Prev)} = \frac{P_{região} \times t_{tratamento} \times n_{tratamentos}}{Nd} \quad (2)$$

Em que P_{região} corresponde à prevalência observada, t_{tratamento} ao número de dias de um tratamento, n_{tratamentos} o número de tratamentos realizados por ano e Nd o número de dias no ano, ou seja, 365 dias.

3.4 Ajuste do PEC_{SW} tendo por base os dados de consumo

No ajuste do PEC_{SW} com o consumo observado PEC_{SW-CORR(con)}, os dados utilizados devem representar um consumo estabilizado há pelo menos três anos. O cálculo faz-se de acordo com a **Equação 3**, em que o parâmetro “consumo” corresponde à quantidade, em mg, do fármaco consumida numa determinada região num ano.

$$F_{PEN-CORR(con)} = \frac{Consumo}{DOSE_{AS} \times Hab \times 365} \quad (3)$$

Os dados da prescrição, disponíveis em Doses Diárias Definidas (DDD) na plataforma BICSP, assumidos como correspondendo às quantidades consumidas, foram convertidos em miligramas através do seu produto com a respetiva dose diária definida

para cada fármaco no ATC/DDD Index, da OMS, em mg, de acordo com a **Equação 4.** (105)

$$\text{Consumo}(mg/ano) = \text{Prescrição anual (DDD)} \times \text{DDD}_{ATC/DDD\ Index} (mg) \quad (4)$$

O número de habitantes considerado foi de 10 347 892 habitantes, correspondente aos indivíduos residentes em Portugal em 2021, segundo os dados preliminares dos Censos2021 (106).

3.5 Concentração estimada sem efeito no meio (PNEC_{SW}) e cálculo do Quociente de Risco para o compartimento das águas superficiais (RQ_{SW})

Foi realizada uma pesquisa literária, tendo sido dada primazia aos valores de PNEC para o compartimento aquático (PNEC_{SW}) oriundos de ensaios ecotoxicológicos. Para os fármacos em que estes valores não foram encontrados, foram utilizados valores de PNEC estimados por ECOSAR e disponíveis na literatura. Por fim, nos restantes fármacos em que não se encontrou qualquer valor de PNEC utilizado na literatura, o valor foi estimado pelo *software* ECOSAR.

O Quociente de Risco para o compartimento das águas superficiais (RQ_{SW}) é calculado pela razão entre o PEC_{SW} e o PNEC_{SW}, de acordo com a **Equação 5.**

$$RQ_{SW} = \frac{PEC_{SW}}{PNEC_{SW}} \quad (5)$$

O RQ_{SW} da classe das BZD como parte de um todo, foi obtido através do somatório do RQ_{SW} obtido individualmente para cada fármaco, de acordo com o que prevê a atualização da *guideline* da EMA para o cálculo do RQ de fármacos que sofram metabolização, onde se soma os diferentes RQ obtidos para cada composto, original e metabolitos. (5)

3.6 Coeficiente de partição óleo-água

O risco de um composto ser potencialmente persistente, bioacumulável e tóxico (PBT, sigla em inglês para *Persistent, Biaccumulative and Toxic*) é avaliado com base no coeficiente de partição óleo-água (Log K_{ow}). O Log K_{ow} de cada uma das BZD foi obtido por pesquisa bibliográfica.

4 Resultados e discussão

4.1 Dados de consumo de Benzodiazepinas em Portugal

Os dados do PEC_{SW} são calculados para todas as BZD comercializadas em Portugal. Segundo a Base de dados de medicamentos de uso humano do INFARMED – Infomed – existem atualmente 19 fármacos benzodiazepínicos, classificados como ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, disponíveis em Portugal, são eles: alprazolam, bromazepam, brotizolam, cetazolam, clobazam, clorazepato dipotássico, cloxazolam, diazepam, estazolam, flurazepam, loflazepato de etilo, loprazolam, lorazepam, mexazolam, midazolam, oxazepam, temazepam, triazolam e zolpidem; e um classificado como antiepilético e anticonvulsivante: clonazepam. Não foram incluídos fármacos não comercializados em Portugal ou com AIM revogada (107,108).

Como demonstrado na **Figura 18**, observa-se em Portugal um aumento do número de embalagens dispensadas de medicamentos da classe de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos no mês de março de 2020, seguido de uma quebra abrupta nos meses de abril e maio, explicada pelo confinamento. A partir do mês de junho existe um retomar dos valores pré-pandémicos, com uma evolução crescente, que continuou até março de 2021. No que diz respeito à prescrição (**Figura 19**), desde agosto de 2020 foram prescritas mais BZD que em igual período dos anos de 2018 e 2019, tendo-se atingido um pico em março de 2021, com um aumento de 23% de Doses diárias definidas (DDD) prescritas em relação a igual período de 2018 (82,104).

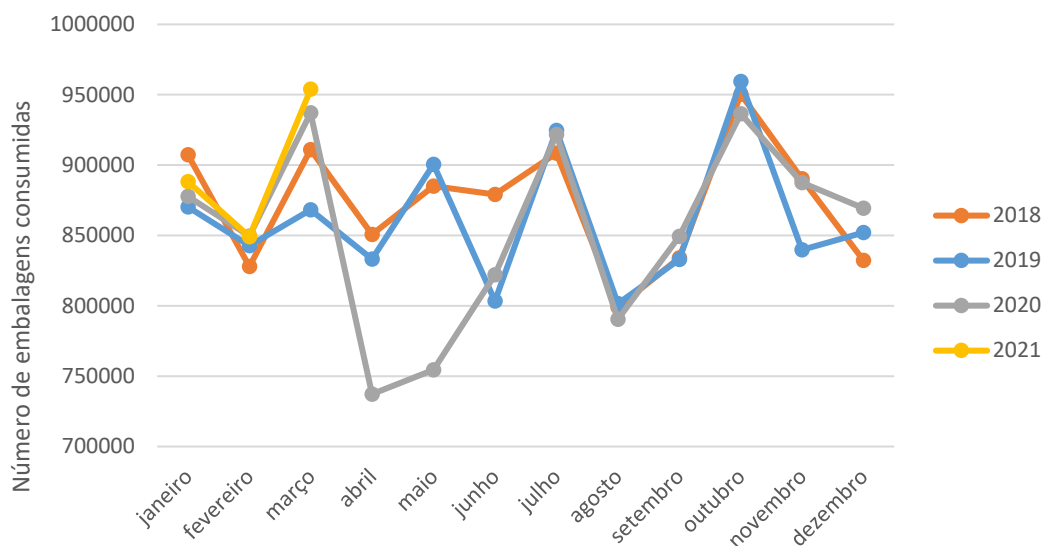


Figura 18 - Consumo mensal de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos em Portugal, em número de embalagens dispensadas em ambulatório, de janeiro de 2018 a março de 2021 (83).

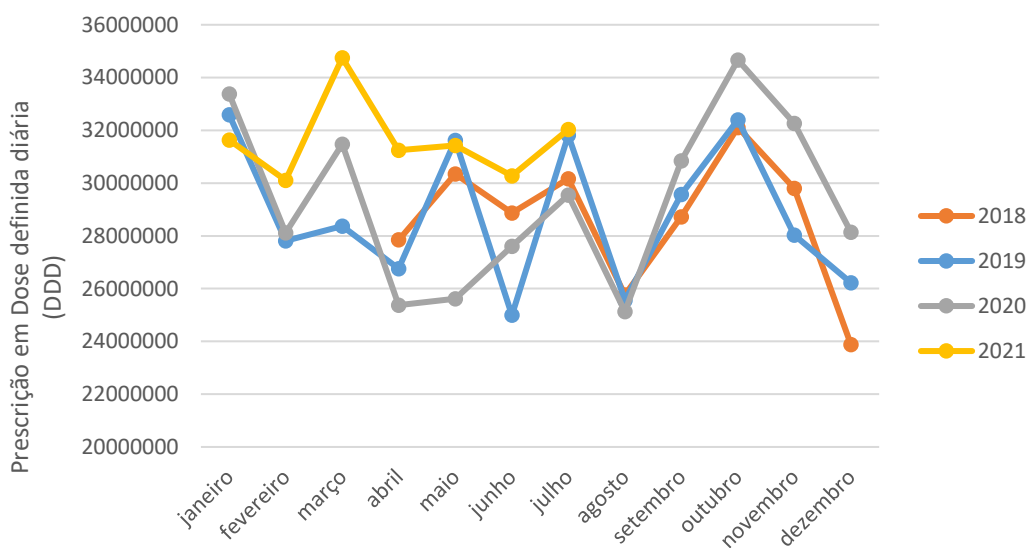


Figura 19 - Prescrição mensal de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos em Portugal, em DDD, de abril de 2018 a julho de 2021 (82).

4.2 Risco de Persistência, bioacumulação e toxicidade (PBT)

O potencial risco de um composto ser persistente, bioacumulável e tóxico (PBT) é avaliado com base no coeficiente de partição óleo-água (Log K_{OW}) (5). Para esta análise foi utilizado o valor de Log K_{OW} publicado no PubChem, à exceção das BZD cetazolam, loprazolam, mexazolam e midazolam. Para estas BZD os valores do Log K_{OW} têm de ser avaliados com precaução, uma vez que foram indicados somente através de modulação do *software* ECOSAR, por não existirem disponíveis dados sobre a sua medição experimental, pelo que podem não corresponder ao valor real.

De acordo com os dados de partição óleo-água (**Tabela 2**), nenhuma das BZD apresenta um Log K_{OW} superior a 4,5, pelo que nenhum composto é potencialmente PBT.

Tabela 2 - Coeficiente de Partição óleo-água das BZD comercializadas em Portugal.

SA (DCI)	Coeficiente de Partição Log K _{OW}
Alprazolam	2,1
Bromazepam	1,7
Brotizolam	2,8
Cetazolam	2,5 *
Clobazam	2,1
Clorazepato dipotássico	2,1
Cloxazolam	3,9
Diazepam	3,0
Estazolam	3,3
Flurazepam	3,0
Loflazepato de etilo	2,5
Loprazolam	0,2 *
Lorazepam	1,4
Mexazolam	4,3 *
Midazolam	4,3 *
Oxazepam	2,2
Temazepam	2,2
Triazolam	2,4
Zolpidem	3,9
Clonazepam	2,4

Valores disponível no PubChem; *valor obtido por modulação ECOSAR, não medido experimentalmente.

4.3 Cálculo da PEC_{SW}

A concentração ambiental prevista, no compartimento de águas superficiais (PEC_{SW}) foi calculada para cada fármaco benzodiazepínico comercializado em Portugal (**Tabela 3** - Resultados da PEC_{SW} com base no valor de F_{PEN} por defeito.). No cálculo deste parâmetro assume-se que 1% da população consome o fármaco diariamente, que o sistema de esgotos é a principal via de entrada da substância no meio, nomeadamente nas águas superficiais, que não existe eliminação ou biodegradação da substância nas ETAR e assume-se ainda que não existe metabolismo do fármaco no organismo.

Os valores da PEC_{SW} determinados, evidenciaram que apenas no caso do brotizolam e do triazolam a PEC_{SW} fica abaixo do limite de 0,01 µg/L. Assim sendo, a ERA para estes fármacos estaria finalizada, assumindo-se que não apresentariam qualquer risco para o ambiente. No entanto, se considerarmos a classe das BZD como um todo, ou seja, a concentração cumulativa das diferentes BZD no ambiente aquático, esta ultrapassa largamente o limite, o que mostra a necessidade de avançar na ERA não individualmente, mas assumindo sempre as BZD como um composto único.

Tabela 3 - Resultados da PEC_{SW} com base no valor de F_{PEN} por defeito.

Fármaco (DCI)	Dose máxima diária (mg/hab/dia)	PEC _{SW} (µg/L)
Alprazolam	10,00	0,050000
Bromazepam	36,00	0,180000
Brotizolam	0,25	0,001250
Cetazolam	270,00	1,350000
Clobazam	60,00	0,300000
Clorazepato dipotássico	60,00	0,300000
Cloxazolam	12,00	0,060000
Diazepam	20,00	0,100000
Estazolam	2,00	0,010000
Flurazepam	30,00	0,150000
Loflazepato de etilo	3,00	0,015000
Loprazolam	2,00	0,010000
Lorazepam	10,00	0,050000
Mexazolam	3,00	0,015000
Midazolam	15,00	0,075000
Oxazepam	120,00	0,600000

Temazepam	40,00	0,200000
Triazolam	0,50	0,002500
Zolpidem	10,00	0,050000
Clonazepam	20,00	0,100000
TOTAL	-	3,618750

4.4 Cálculo da PEC_{SW} ajustada à prevalência e regime terapêutico

Para calcular a PEC_{SW} corrigida efetuou-se o ajuste do F_{PEN} à prevalência da doença para a qual o fármaco tem indicação e respetivo regime terapêutico, como estipula a *guideline* (5). Nos casos em que o medicamento tem mais do que uma indicação, o valor da PEC ajustado deverá ter em conta todas as indicações do medicamento, sendo a PEC total o somatório da PEC para cada uma das indicações, calculada com os dados da prevalência dessa indicações e respetivo regime terapêutico, nomeadamente dose máxima para essa indicação. Este ajuste do F_{PEN} permite uma correção suficientemente segura, para descartar o risco associado ao fármaco a avaliar.

De acordo com os dados publicados (79,98,109,110), a prevalência em Portugal das patologias com indicação de terapêutica benzodiazepínica varia entre 0,7 e 17% (**Tabela 4**). As perturbações de pânico, ansiedade generalizada, crises de angústia e outras no mesmo quadro foram englobadas na prevalência de perturbações de ansiedade. Nas patologias em que é desconhecida a prevalência, assume-se o pressuposto do F_{PEN} não corrigido, que 1% da população utiliza o fármaco.

Tabela 4 - Prevalência em Portugal das indicações de BZD.

Patologia	Prevalência em Portugal (%)	Fonte
Abstinência alcoólica	1,4	(109)
Ansiedade	8,8	(79)
Distonias neurovegetativas	ND/NA	ND/NA
Epilepsia	0,7	(110)
Espasticidade (causas várias)	ND/NA	ND/NA
Insónia	17,0	(98)

ND/NA – Não Disponível/Não Avaliável

Para o cálculo da $PEC_{SW-CORR(Prev)}$ assumiram-se três cenários possíveis no que diz respeito à duração do tratamento: estritamente segundo a duração máxima descrita no RCM, para cada indicação, com apenas um tratamento no ano; igual ao primeiro, mas assumindo dois tratamentos no ano, excluindo os casos em que a duração máxima prevista no RCM é superior a 182 dias, o que impossibilita dois tratamentos por ano; e por fim, um cenário em que todos os doentes com estas patologias consomem os fármacos todos os dias do ano (**Tabela 5**). Os dados utilizados para o cálculo do respetivo F_{PEN} para cada indicação de cada fármaco estão disponíveis no **Anexo I**.

Tabela 5 - Resultados da PEC_{sw} ajustada à prevalência e regime terapêutico, em Portugal, das indicações das BZD.

SA (DCI)	PEC_{sw} inicial ($\mu\text{g/L}$)	PEC_{sw-} CORR(Prev) ($\mu\text{g/L}$) 1	PEC_{sw-} CORR(Prev) ($\mu\text{g/L}$) 2	PEC_{sw-} CORR(Prev) ($\mu\text{g/L}$) 3
Alprazolam	0,050000	0,329819	0,370323	0,616000
Bromazepam	0,180000	0,364537	0,729074	1,584000
Brotizolam	0,001250	0,000815	0,001630	0,021250
Cetazolam	1,350000	1,263452	2,526904	5,490000
Clobazam	0,300000	0,623119	1,246238	2,842800
Clorazepato dipotássico	0,300000	0,676603	1,353205	2,940000
Cloxazolam	0,060000	ND	ND	ND
Diazepam	0,100000	0,248548	0,497096	1,080000
Estazolam	0,010000	ND	ND	ND
Flurazepam	0,150000	0,195616	0,391233	2,550000
Loflazepato de etilo	0,015000	0,032795	0,065589	0,153000
Loprazolam	0,010000	0,013041	0,026082	0,170000
Lorazepam	0,050000	0,166466	0,332932	1,290000
Mexazolam	0,015000	0,030378	0,060756	0,132000
Midazolam	0,075000	0,048904	0,097808	1,275000
Oxazepam	0,600000	1,215123	2,430247	5,280000
Temazepam	0,200000	0,260822	0,521644	3,400000
Triazolam	0,002500	0,003260	0,006521	0,042500
Zolpidem	0,050000	0,065205	0,130411	0,850000
Clonazepam	0,100000	0,067600	0,067600	0,067600
TOTAL	3,618750	5,606104	10,855293	29,784150

ND – Não Disponível; 1 – assumindo duração do tratamento a recomendada no RCM e um tratamento por ano; 2 – assumindo duração do tratamento a recomendada no RCM e dois tratamentos por ano; 3 – assumindo o tratamento prolongado, durante todos os dias do ano.

Como se pode observar na **Tabela 5**, os resultados obtidos para a PEC_{SW} corrigida de acordo com a prevalência é, em todos os fármacos à exceção do brotizolam, cetazolam, midazolam e clonazepam, superior ao valor da PEC_{SW} calculada com o F_{PEN} por defeito, mesmo se considerado o melhor dos três cenários calculados, ou seja, o cenário em que a duração do tratamento corresponde à duração máxima recomendada no RCM (coluna 1 da **Tabela 5**). Contudo, apenas no caso do clonazepam a PEC corrigida com a prevalência é sempre inferior à calculada por defeito, em qualquer um dos três cenários. Os valores de F_{PEN} ajustados a cada indicação de cada fármaco encontram-se apresentados no Anexo I.

Idealmente, o cálculo da PEC_{SW} com o valor por defeito, corresponde ao pior cenário possível, pelo que com as seguintes correções, os valores ajustados do PEC_{SW} deveriam ser sempre inferiores a este, para que não possam existir falsos negativos no que diz respeito ao risco.

A discrepância entre o esperado e os resultados obtidos pode ser explicada pela existência de uma elevada prevalência de perturbações de ansiedade e do sono na população portuguesa (79,98), mas também pela inadequabilidade do valor por defeito a usar, como também já foi mostrado em estudos com concentrações reais medidas no ambiente (111). Outro fator que pode explicar é a discrepância entre as doses máximas, utilizadas nos cálculos, e as doses habitualmente consumidas, o que justifica a normalização dos valores PEC_{SW} quando ajustados aos dados de consumo.

Ainda assim, se excluirmos o cenário de consumo crónico anual (coluna 3 da **Tabela 5**) e olhando isoladamente para a PEC resultante da prevalência das indicações de cada fármaco, apenas o brotizolam e triazolam estariam dispensados do prosseguimento da ERA, por estar abaixo do limiar de $0,01 \mu\text{g/L}$, logo permitindo assumir o risco como insignificante.

4.5 Cálculo da PEC_{SW} ajustada aos dados de consumo

Com o ajuste do F_{PEN} com os dados reais do consumo é possível corrigir a PEC_{SW} para valores mais próximos da realidade. Para calcular o consumo anual é necessário conhecer a DDD de cada BZD. Nas situações em que não exista a definição de DDD, cada comprimido, ampola ou frasco prescrito foi contabilizado, pela plataforma BICSP, como equivalente a 1 DDD, o que torna impossível a definição 100% correta do consumo em mg. Nestes casos, existindo mais que uma dose comercializada, utiliza-se como DDD a dose mais alta comercializada em Portugal, assumindo-se assim o pior cenário possível.

De realçar que de entre todas as BZD prescritas em Portugal, o cetazolam é o único fármaco que não dispõe dos dados de prescrição em DDD na plataforma BICSP, estando apenas disponíveis em número de embalagens. Uma vez que são comercializadas em Portugal quatro apresentações de um único medicamento, de 15 e 30 mg e 20 e 60 unidades, assumiu-se o pior cenário, ou seja, que todas as embalagens utilizadas são de 60 unidades de 30 mg, obtendo-se desta forma o consumo anual, em mg. Os dados de consumo referentes ao ano de 2021, apenas estão disponíveis até ao mês de julho, pelo que somente neste ano, foi utilizada para calcular a PEC_{SW-CORR} a **Equação 3**, alterada para 212 dias, correspondendo até ao mês de julho, em vez de 365.

Na **Tabela 6** são apresentados os valores de F_{PEN-CORR(con)}, e observa-se que a PEC_{SW-CORR(con)} de cada fármaco apresenta valores mais baixos do que a PEC_{SW} calculada com o valor por defeito do F_{PEN}, o que seria de prever. Mesmo assim, apenas 10 das 20 BZD prescritas em Portugal teriam uma PEC_{SW} abaixo do limiar de 0,01 µg/L, sendo que o valor cumulativo do uso de BZD excede largamente esse limiar.

Tabela 6 - Resultados da PEC_{SW} ajustada ao consumo das BZD em Portugal.

Fármaco (DCI)	F _{PEN-CORR(con)} 2019	PEC _{SW-CORR(con)} 2019 (µg/L)	F _{PEN-CORR(con)} 2020	PEC _{SW-CORR(con)} 2020 (µg/L)	F _{PEN-CORR(con)} 2021	PEC _{SW-CORR(con)} 2021 (µg/L)
Alprazolam	0,002711	0,013554	0,002887	0,014433	0,003038	0,015191
Bromazepam	0,001066	0,019193	0,001106	0,019909	0,001143	0,020577
Brotizolam	0,001131	0,000141	0,001151	0,000144	0,001226	0,000153
Cetazolam	0,000024	0,003216	0,000026	0,003443	0,000029	0,003890
Clobazam	0,000359	0,010776	0,000356	0,010687	0,000378	0,011347

Clorazepato dipotássico	0,000380	0,011401	0,000404	0,012122	0,000416	0,012486
Cloxacolam	0,000335	0,002009	0,000340	0,002038	0,000340	0,002041
Diazepam	0,005592	0,055921	0,005757	0,057574	0,005608	0,056082
Estazolam	0,001682	0,001682	0,001751	0,001751	0,001911	0,001911
Flurazepam	0,000857	0,012862	0,000870	0,013048	0,000923	0,013844
Loflazepato de etilo	0,006066	0,009099	0,004399	0,006598	0,006698	0,010047
Loprazolam	0,000239	0,000239	0,000236	0,000236	0,000253	0,000253
Lorazepam	0,005239	0,026197	0,005580	0,027898	0,005979	0,029895
Mexazolam	0,000003	0,000005	0,000004	0,000006	0,000004	0,000006
Midazolam	0,000847	0,006356	0,000933	0,007000	0,000580	0,004354
Oxazepam	0,000665	0,039916	0,000577	0,034642	0,000662	0,039707
Temazepam	0,000081	0,001626	0,000081	0,001619	0,000085	0,001699
Triazolam	0,000207	0,000052	0,000219	0,000055	0,000232	0,000058
Zolpidem	0,006283	0,031417	0,006850	0,034252	0,007671	0,038357
Clonazepam	0,000566	0,005662	0,000626	0,006262	0,000671	0,006710
TOTAL		0,251326		0,253715		0,268609

Analisando mais atentamente a **Tabela 6** - Resultados da PECSW ajustada ao consumo das BZD em Portugal., verifica-se que para todas as BZD, à exceção do midazolam, existe um aumento da PEC_{SW} de 2019 para 2021. No caso particular do loflazepato de etilo a PEC tem um aumento tal, que apesar de em 2019 estar próxima e em 2020 estar abaixo do limiar que exige o seguimento da ERA, em 2021 esse limiar é ultrapassado. A redução observada durante o ano de 2020 pode, em parte, ser explicada por ruturas de *stock* do medicamento no decorrer desse ano. Tendo em consideração a PEC_{SW} da classe das BZD como um conjunto, o valor acresce cerca de 0,017 µg/L, do ano de 2019 para o ano de 2021. Ou seja, estima-se que em 2021, com base nos dados recolhidos durante os primeiros 7 meses, exista uma concentração de BZD no ambiente, em concreto no compartimento aquático, cerca de 7% superior comparativamente ao ano de 2019, e cerca de 6% em relação a 2020. De 2019 para 2020, o aumento da PEC_{SW} não chega a 1%, o que mostra que o aumento notório do consumo, e consequente aumento da concentração dos fármacos no ambiente, ocorreu já no ano de 2021, como mostra a **Figura 20**.

Já há um ano atrás, em maio de 2020, a OMS e responsáveis do Departamento de Saúde Mental e Abuso de Substâncias desta organização, alertavam para a situação de isolamento, medo, incerteza e crise económica, provocada pela COVID-19, podendo

causar “distúrbios psicológicos”, considerando provável “um aumento a longo prazo do número e gravidade dos problemas de saúde mental”, devido ao “imenso sofrimento de centenas de milhões de pessoas” e aos custos económicos e sociais a longo prazo para a população (112).

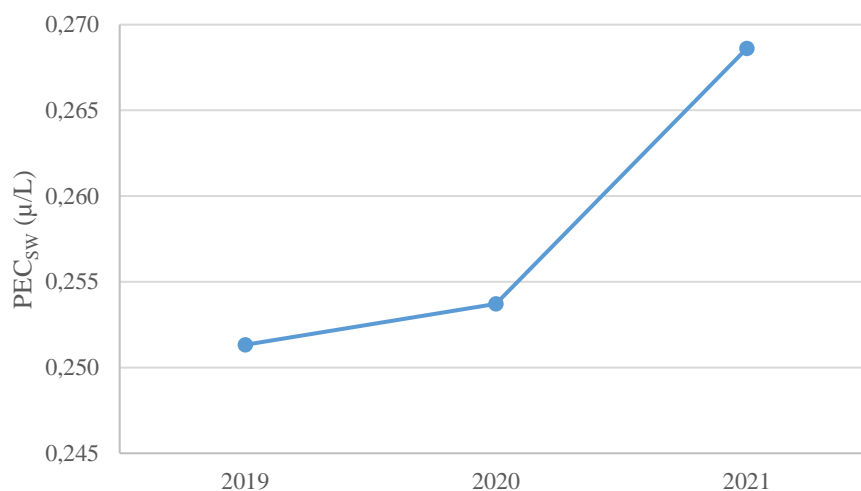


Figura 20 – Concentração estimada das BZD nas águas superficiais, em Portugal, no período pré, durante e pós-pandemia.

Resumindo, os valores da PEC_{SW} calculados com o F_{PEN} ajustado aos dados de consumo estão abaixo dos valores da PEC_{SW} não corrigida e PEC_{SW} corrigida com base na prevalência. A diferença destes valores é considerável, chegando a ser de 3,3 μg/L para a PEC_{SW} não corrigida e de 5,3 μg/L para a correção com a prevalência comparativamente à PEC_{SW-CORR(con)}, uma diferença de 91% e 95%, respetivamente. Esta diferença poderá ser indicadora de uma prevalência de doentes não tratados ou não medicados com BZD, mas também é resultado de uma grande discrepância entre a dose máxima dos fármacos e a dose habitual na prática clínica, em que por exemplo para o cetazolam a dose máxima, utilizada nos cálculos, é 270 mg, contra 30 mg, dose média eficaz.

4.6 Caracterização do risco a partir do coeficiente de risco

Através do coeficiente de risco (RQ_{sw}) podemos caracterizar o risco da exposição às BZD no ambiente, desde logo no primeiro compartimento atingido por estas, o compartimento aquático. Se o valor do RQ for inferior a 0,1 considera-se o risco como insignificante, se estiver entre 0,1 e 1 existe um baixo risco, de 1 até 10 o risco é moderado e acima de 10, estamos perante um risco elevado (113).

Para determinar o RQ será necessário determinar a concentração sem efeito estimada (PNEC) com base nos ensaios ecotoxicológicos, que mostrem a que concentração máxima não existem efeitos (NOEC) nos organismos aquáticos de três espécies: *Algae*, *Daphnia sp.* ou peixes, e a partir da qual começam a existir efeitos. Para cada conjunto de resultados foi selecionado o valor mais baixo encontrado. Na ausência de resultados de ensaios reais nestes três grupos de espécies, utilizaram-se os valores de concentração passíveis de originar efeito em cada um dos organismos obtidos por modulação através de ECOSAR.

Nos casos em que os valores obtidos nos estudos ecotoxicológicos se encontravam em NOEC ou em concentração em que ocorre 10% de efeitos (EC10), foi aplicado um fator de avaliação (AF, sigla em inglês para *Assessment Factor*) de 10 ao valor mais baixo obtido de entre as espécies aquáticas, *Algae*, *Daphnia sp.* ou peixes (5).

No caso concreto do lorazepam, foi utilizado um valor de PNEC proveniente da literatura, que tinha sido calculado a partir do valor de EC50 definido através de ensaios ecotoxicológicos reais, tendo sido aplicado um AF de 1000 (114). No caso do diazepam, o valor de PNEC utilizado foi estimado a partir do ensaio em *Hydra vulgaris* que evidenciou efeitos após exposição ao fármaco numa concentração de 10 $\mu\text{g/L}$, aplicando um AF de 100 (115). Por fim, o valor de PNEC utilizado para o oxazepam e temazepam, foi retirado da literatura, que por sua vez corresponde a um valor padrão, definido de acordo com outros compostos relacionados e com via metabólica semelhante (116).

Tabela 7 - Valores da PNEC_{sw} cada fármaco

Fármaco (DCI)	Organismo utilizado	Parâmetro de dose tóxica utilizada	Valor da dose tóxica (µg/L)	PNEC _{sw} (µg/L)	Fonte
Alprazolam	Peixes	NOEC	180	18,0	(115)
Bromazepam	Peixes	NOEC	174	17,4	(115)
Brotizolam	Peixes	NOEC	157	15,7	a
Cetazolam	Peixes	NOEC	890	89,0	a
Clobazam	Peixes	NOEC	983	98,3	a
Clorazepato dipotássico	Peixes	NOEC	7 566	756,6	a
Cloazolam	<i>Daphnia sp.</i>	NOEC	36	3,6	a
Diazepam	<i>Hydra vulgaris</i>	NOEC	10	0,1	(117)
Estazolam	Peixes	NOEC	25	2,5	a
Flurazepam	<i>Daphnia sp.</i>	NOEC	139	13,9	a
Loflazepato de etilo	Peixes	NOEC	1 230	123,0	a
Loprazolam	<i>Daphnia sp.</i>	NOEC	6 258	625,8	a
Lorazepam	Peixes	EC50	400	0,4	(114)
Mexazolam	<i>Daphnia sp.</i>	NOEC	24	2,4	a
Midazolam	<i>Algae</i>	NOEC	3 700	370,0	(113)
Oxazepam	*	*	*	4,3	(116)
Temazepam	*	*	*	4,3	(116)
Triazolam	Peixes	NOEC	12	1,2	a
Zolpidem	<i>Algae</i>	NOEC	320	32,0	(113)
Clonazepam	<i>Daphnia sp.</i>	NOEC	5 769	576,9	(115)

a – ECOSAR; * valor da literatura correspondente e valor padrão, com base noutros compostos semelhantes.

Neste trabalho, o RQ foi estimado com o PEC_{sw}, calculado de acordo com a **Equação 1**, cujos resultados estão apresentados na **Tabela 3**, e com a PEC_{sw} corrigida pelos dados de consumo, do ano de 2019, 2020 e 2021 (**Tabela 6**).

Na **Tabela 8** podemos ver que os resultados do RQ estimado utilizando valores de PEC não corrigidos ao consumo nacional são naturalmente superiores, por serem mais irreais. Neste cenário, apenas o diazepam atinge o limiar da evidência de risco para as espécies aquáticas, sendo baixo ou insignificante o risco para o ambiente das restantes 19 BZD. No entanto, o RQ_{sw} da classe das BZD como parte de um todo, obtido aplicando a regra prevista na atualização da *guideline* da ERA da EMA para o

cálculo do RQ de fármacos que sofram metabolização (5), por somatório do RQ_{sw} de cada fármaco, no seu conjunto, apresentam um valor de RQ dentro da janela de valores que representam risco moderado para o ambiente.

Tabela 8 - Resultados do risco (RQ_{sw}) associado às BZD, determinado utilizando valores de PEC_{sw} por defeito, e corrigida pelos dados de consumo em Portugal de 2019, 2020 e 2021.

Fármaco (DCI)	RQ _{sw} (PEC _{sw} inicial)	RQ _{sw} PEC _{sw} -CORR(con) 2019	RQ _{sw} PEC _{sw} -CORR(con) 2020	RQ _{sw} PEC _{sw} -CORR(con) 2021
Alprazolam	0,0027778	0,0007530	0,0008018	0,0008439
Bromazepam	0,0103448	0,0011030	0,0011442	0,0011826
Brotizolam	0,0000796	0,0000090	0,0000092	0,0000098
Cetazolam	0,0151685	0,0000361	0,0000387	0,0000437
Clobazam	0,0030519	0,0001096	0,0001087	0,0001154
Clorazepato dipotássico	0,0003965	0,0000151	0,0000160	0,0000165
Cloazolam	0,0166667	0,0005582	0,0005661	0,0005669
Diazepam	1,0000000	0,5592097	0,5757443	0,5608236
Estazolam	0,0040000	0,0006729	0,0007005	0,0007645
Flurazepam	0,0107914	0,0009253	0,0009387	0,0009960
Loflazepato de etilo	0,0001220	0,0000740	0,0000536	0,0000817
Loprazolam	0,0000160	0,0000004	0,0000004	0,0000004
Lorazepam	0,1141553	0,0598103	0,0636939	0,0682543
Mexazolam	0,0062500	0,0000020	0,0000023	0,0000025
Midazolam	0,0002027	0,0000172	0,0000189	0,0000118
Oxazepam	0,1395349	0,0092829	0,0080563	0,0092341
Temazepam	0,0465116	0,0003782	0,0003764	0,0003952
Triazolam	0,0020833	0,0000432	0,0000457	0,0000483
Zolpidem	0,0015625	0,0009818	0,0010704	0,0011987
Clonazepam	0,0001733	0,0000098	0,0000109	0,0000116
TOTAL	1,3738888	0,6339917	0,6533969	0,6446014

No entanto com o ajuste dos valores de PEC ao consumo registado em Portugal durante os anos de 2019 a 2021, os resultados são mais próximos da realidade. Neste caso, ainda assim, em nenhum dos anos o RQ das BZD ultrapassa o valor de 1. Numa avaliação de risco realizada para um fármaco de forma isolada, como preveem as *guidelines* da EMA (2,5), cada um destes fármacos, na sua grande maioria, teria um

risco insignificante, ficando finalizada a ERA. Ainda assim, o risco está presente ainda que baixo, atingem-se cumulativamente o valor de cerca 0,63, 0,65 e 0,64, nos anos de 2019, 2020 e 2021, respetivamente.

O diazepam apresenta um grande peso no risco ambiental das BZD, uma vez que é o fármaco com um menor PNEC, ou seja, é o fármaco que origina efeito nos organismos aquáticos em menor concentração. No entanto, não podemos afirmar que o diazepam tem um risco elevado e outras BZD não têm, uma vez que sendo o mecanismo de ação igual para todos estes fármacos será de esperar, assumindo o pior cenário, efeitos no ambiente coincidentes e cumulativos.

Apesar do aumento da concentração de BZD no ambiente, que acompanha a tendência crescente da utilização de BZD desde 2019, o risco para o ambiente apresenta uma tendência de estagnação/ligeira redução entre 2020 e 2021, o que se explica por uma ligeira contração do consumo de diazepam e em menor escala do midazolam. Ainda que o consumo de todas as outras BZD tenha aumentado, a contribuição do diazepam é tão forte, que esta ligeira contração causa impacto na estimativa do risco (RQ) resultante do uso de diazepam e como tal da classe de fármacos benzodiazepínicos utilizados em Portugal. Facto que demonstra que ligeiras oscilações na utilização do fármaco diazepam têm influência no risco ambiental das BZD como um todo.

5 Conclusões

Desde 2004 que a legislação europeia obriga a que seja realizada uma ERA aquando da submissão de pedido de AIM para novos fármacos. No entanto, os fármacos à data existentes no mercado permanecem muitas vezes sem que esteja avaliado o seu risco ambiental.

As BZD, uma classe terapêutica bastante utilizada em todo o mundo, funcionando como um depressor do SNC, são indicadas principalmente para o tratamento a insónia a curto prazo e perturbações de ansiedade, mas também como relaxantes musculares e anticonvulsivantes. O seu mecanismo de ação no recetor GABA_A é comum a toda a classe. A variação de molécula para molécula consiste em diferenças farmacocinéticas e na afinidade aos diferentes subtipos de recetores existentes, tornando cumulativa a ação de todas as BZD, desde que presente o recetor no organismo alvo. Como são moléculas estruturalmente muito semelhantes, muitas vezes as BZD têm vias metabólicas comuns, partilhando vários metabolitos ativos e inativos, existindo inclusive situações em que fármacos comercializados são metabolitos de outros comercializados individualmente. Posto isto, é impossível distinguir o risco ambiental de uma BZD e seus metabolitos do risco de outra, pelo que a avaliação do risco ambiental destes fármacos deve ser realizada cumulativamente para a classe, como se fossem todos metabolitos do mesmo produto. É então imperativo que as *guidelines* da EMA para a realização da ERA sejam sensíveis a este tipo de situações, uma vez que neste tipo de cenário, na prática, é irreal o efeito nocivo no ambiente de uma substância individualmente. Acresce ainda, o facto de o processamento das águas residuais nas ETAR ser ineficaz na remoção ou degradação das BZD.

Portugal apresenta um padrão de consumo de BZD bastante elevado comparado com os restantes países da Europa e do Mundo (79–81,108). A preocupação das autoridades de saúde quanto ao elevado consumo é tal que uma das quatro metas a 2020 do Programa Nacional para a Saúde Mental era inverter o panorama de utilização destes fármacos. Efetivamente, o consumo de BZD tem vindo a diminuir desde 2013, tendência que foi interrompida pela pandemia de COVID-19, que originou aumentos do consumo destes fármacos em 2021 na ordem dos 20% comparativamente a 2018.

A atualização da *guideline* prevê a correção do F_{PEN} com a prevalência das doenças para as quais os fármacos têm indicação. No caso particular das BZD esta

correção, com base na prevalência das patologias alvo em Portugal, deu origem a valores da PEC_{SW} superiores aos calculados com o F_{PEN} por defeito (1%), o que acrescenta um argumento à necessidade de uma alteração aos valores indicados por defeito na *guidelines* da EMA, como também já foi evidenciada por outros autores. (111) Reduzir a zero a existência de falsos negativos no que diz respeito à primeira etapa de avaliação do risco ambiental de um determinado fármaco, tornando-a, se possível, 100% sensível, deverá ser um objetivo primordial por forma a garantir a preservação do ambiente.

Quando a concentração estimada de BZD no ambiente é calculada com base nos dados de prescrição em Portugal, durante o período de 2019 a julho 2021, e os assumimos como correspondendo ao consumo, é visível a influência da COVID-19, com um ligeiro aumento no ano de início da pandemia, 0,251 µg/L em 2019 e 0,254 µg/L em 2020, aumento este que poderá ter sido travado pela dificuldade de acesso a cuidados de saúde durante esse período. Comparativamente a 2020, a PEC aumentou em 6% durante os primeiros sete meses de 2021 (para 0,269 µg/L), altura em que se acumulou a fadiga pandémica, em que a população se começou a debater com os efeitos do confinamento. Cenário que mostra ainda uma tendência de crescimento.

O risco ambiental no compartimento aquático do conjunto das BZD disponíveis em Portugal, resultante do padrão de prescrição destas durante 2019, 2020 e 2021 é baixo, de 0,634, 0,653 e 0,645, respetivamente, ficando ainda assim abaixo de 1, valor considerado de risco moderado e que obrigaria a continuar o processo, avaliando o risco com maior especificidade e robustez. O risco ambiental resultante do uso de BZD diminuiu para 0,645 em 2021, apesar do aumento de 6% da concentração de BZD estimada no meio, no mesmo período. Esta redução do risco ambiental foi sustentada pela ligeira contração do consumo de diazepam em igual período. Este resultado mostra o peso que tem a redução do consumo dos compostos que causam mais efeitos ambientais, nomeadamente do diazepam, contra o aumento de todos os outros fármacos.

Ainda que o risco ambiental associado ao consumo de BZD em Portugal tenha sido caracterizado como baixo, este está presente cumulativamente em todas as BZD e não pode ser esquecido, pelo que deve ser monitorizado com o evoluir dos padrões do consumo associados ao período pós-pandemia, que são de certa forma imprevisíveis.

A medição efetiva das concentrações cumulativas de BZD, ou seja, da classe como um só, nomeadamente nas águas afluentes e efluentes de ETAR, deve constituir uma das perspetivas de futuro. Na mesma medida também ensaios ecotoxicológicos devem ser levados a cabo para que os efeitos nos organismos possam ser mais bem conhecidos e as avaliações do risco possam ser mais próximas do real, mais robustas e que possamos estar certos de que o risco ambiental associado aos fármacos pertencentes à classe das BZD está controlado ou quando é necessário intervir.

Por forma a reduzir e mitigar o risco ambiental associado ao uso de BZD, é importante trabalhar para reduzir o consumo destes fármacos em Portugal, dando especial destaque não só ao papel do clínico prescritor, mas também do farmacêutico. Apostar a transmissão de informação ao utente na primeira prescrição e na primeira dispensa, garantir que o utente sabe qual é duração do tratamento e explicar exatamente como é que será feita a diminuição progressiva da dose. É também importante que o utente esteja informado da possibilidade de ocorrer o fenómeno de ansiedade reflexa durante a redução progressiva da dose, de forma minimizar a ansiedade associada a este fenómeno, e que conheça quais são os efeitos esperados em casos de terapêutica prolongada.

Referências Bibliográficas

1. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano [Internet]. OJ L 311, 2001/83/CE Nov 28, 2001 p. 67–128. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2001:311:FULL&from=PT>
2. CHMP. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use [Internet]. London; 2006 Jun [cited 2021 Jan 25]. Available from: <http://www.emea.eu.int>
3. Directiva 2003/63/CE da Comissão, de 25 de Junho de 2003, que altera a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano [Internet]. OJ L 159, 2003/63/CE Jun 27, 2003 p. 46–94. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0063&from=PT>
4. Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 que altera a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano [Internet]. OJ L 136, 2004/27/CE Apr 30, 2004 p. 34–57. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0027&from=PT>
5. CHMP. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (Draft) [Internet]. London; 2018 Sep [cited 2021 Jan 25]. Available from: www.ema.europa.eu/contact
6. Sridhar A, Johnston AJ, Varathan L, McLain SE, Biggin PC. The solvation structure of alprazolam. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2016;18(32):22416–25.
7. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2008 Aug;118(2):69–86.

8. Moosmann B, Auwärter V. Designer Benzodiazepines: Another Class of New Psychoactive Substances. In: Handbook of Experimental Pharmacology. Springer New York LLC; 2018. p. 383–410.
9. Manchester KR, Lomas EC, Waters L, Dempsey FC, Maskell PD. The emergence of new psychoactive substance (NPS) benzodiazepines: A review. *Drug Testing and Analysis*. 2018;10(1):37–53.
10. Direção de Informação e Planeamento Estratégico - INFARMED. Benzodiazepinas e análogos [Internet]. Lisboa; 2017 Jun. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+Benzodiazepinas+e+an%C3%A1logos/adb100fa-4a77-4eb7-9e67-99229e13154f>
11. McIntosh B, Clark M, Spry C. Benzodiazepines in Older Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Ottawa; 2011. (<http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/2773>)
12. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *The Ochsner journal*. 2013;13(2):214–23.
13. Bowery NG, Smart TG. GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history. *British Journal of Pharmacology*. 2006;147(S1):109–19. (<http://doi.wiley.com/10.1038/sj.bjp.0706443>)
14. Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on GABAA receptors. *British Journal of Pharmacology*. 2006;148(7):984–90.
15. Haefely W, Kulcsár A, Möhler H, Pieri L, Polc P, Schaffner R. Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. 1975;14:131–51.
16. Olsen RW, Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ -Aminobutyric AcidA Receptors: Classification on the Basis of Subunit Composition, Pharmacology, and Function. Update. *Pharmacological Reviews*. 2008;60(3):243–60.

17. Anne M. Holbrook, Renée Crowther, Ann Lotter, Chiachen Cheng, Derek King. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Canadian Medical Association or its licensors*. 2000;162(2):225–33.
18. Petty F, Trivedi MH, Fulton M, John Rush A. Benzodiazepines as antidepressants: Does GABA play a role in depression? *Biological Psychiatry*. 1995;38(9):578–91.
19. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Maffini M, Mauri MC, Bareggi S. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2013;9(4):423–40.
20. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Zhang Q, Chen Y, Shader RI. Slow Accumulation and Elimination of Diazepam and Its Active Metabolite With Extended Treatment in the Elderly. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;61(2):193–203. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1726>)
21. Dinis-Oliveira RJ. Metabolic profile of oxazepam and related benzodiazepines: clinical and forensic aspects. *Drug Metabolism Reviews*. 2017;49(4):451–63.
22. Agarwal V, Kommaddi RP, Valli K, Ryder D, Hyde TM, Kleinman JE, et al. Drug Metabolism in Human Brain: High Levels of Cytochrome P4503A43 in Brain and Metabolism of Anti-Anxiety Drug Alprazolam to Its Active Metabolite. *PLoS ONE*. 2008;3(6):e2337.
23. Laboratórios Pfizer L. *Resumo das Características do Medicamento - Xanax*. Porto Salvo; 1983
24. National Center for Biotechnology Information. Alprazolam | C17H13ClN4 - PubChem [Internet]. [cited 2021 Aug 20]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2118>
25. Wennerholm A, Allqvist A, Svensson J-O, Gustafsson LL, Mirghani RA, Bertilsson L. Alprazolam as a probe for CYP3A using a single blood sample: pharmacokinetics of parent drug, and of α - and 4-hydroxy metabolites in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;61(2):113–8.
26. Sethy VH, Harris DW. Determination of biological activity of alprazolam, triazolam and their metabolites. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011;34(2):115–6.

27. Hirota N, Ito K, Iwatsubo T, Green CE, Tyson CA, Shimada N, et al. In Vitro/in Vivo scaling of alprazolam metabolism by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2001;22(2):53–71.
28. Alprazolam: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2021 Aug 20]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00404>
29. Fraser AD, Bryan W, Isner AF. Urinary Screening for Alprazolam and its Major Metabolites by the Abbott ADx and TDx Analyzers with Confirmation by GC/MS. *Journal of Analytical Toxicology*. 1991 Jan 1;15(1):25–9.
30. Generis Farmacêutica SA. *Resumo das Características do Medicamento - Ansilor*. Amadora; 1971.
31. National Center for Biotechnology Information. Lorazepam | C15H10Cl2N2O2 - PubChem [Internet]. [cited 2021 Aug 20]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3958#section=Names-and-Identifiers>
32. Lorazepam: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2021 Aug 20]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00186>
33. Elliott HW. Metabolism of Lorazepam. *British Journal of Anaesthesia*. 1976;48(10):1017–23.
34. Roche Farmacêutica Química Lda. *Resumo das Características do Medicamento - Valium*. Amadora; 1964.
35. National Center for Biotechnology Information. Diazepam | C16H13ClN2O - PubChem [Internet]. [cited 2021 Aug 21]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3016>
36. Diazepam: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2021 Aug 21]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00829>
37. Calcaterra NE, Barrow JC. Classics in Chemical Neuroscience: Diazepam (Valium). *ACS Chemical Neuroscience*. 2014;5(4):253–60.

38. Wang L le, Ren X xin, He Y, Cui G feng, Wei Z wen, Jia J, et al. Study on the Pharmacokinetics of Diazepam and Its Metabolites in Blood of Chinese People. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2020;45(4):477–85.
39. Ethyl loflazepate | C18H14ClFN2O3 - PubChem [Internet]. [cited 2021 Sep 3]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3299>
40. Ethyl loflazepate: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2021 Sep 3]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01545>
41. Sanofi – Produtos Farmacêuticos L. Resumo das Características do Medicamento - Victan. Porto Salvo; 1985.
42. Ba BB, Iliadis A, Cano JP. Pharmacokinetic modeling of ethyl loflazepate (VictanR) and its main active metabolites. *Annals of Biomedical Engineering*. 1989;17(6):633–46.
43. Chambon JP, Perio A, Demarne H, Hallot A, Dantzer R, Roncucci R, et al. Ethyl loflazepate: a prodrug from the benzodiazepine series designed to dissociate anxiolytic and sedative activities. *Arzneimittel-Forschung*. 1985;35(10):1573–7.
44. Davi H, Guyonnet J, Sales Y, Cautreels W. Metabolism of ethyl loflazepate in the rat, the dog, the baboon and in man. *Arzneimittel-Forschung*. 1985;35(7):1061–5.
45. Kamijo Y, Hayashi I, Nishikawa T, Yoshimura K, Soma K. Pharmacokinetics of the Active Metabolites of Ethyl Loflazepate in Elderly Patients Who Died of Asphyxia Associated with Benzodiazepine-Related Toxicity. *Journal of Analytical Toxicology*. 2005;29(2):140–4.
46. Cautreels W, Jeannot JP. Quantitative analysis of CM 6912 (ethyl loflazepate) and its metabolites in plasma and urine by chemical ionization gas chromatography mass spectrometry. Application to pharmacokinetic studies in man. *Biological Mass Spectrometry*. 1980;7(11–12):565–71.
47. Sanofi – Produtos Farmacêuticos Lda. Resumo das Características do Medicamento - Stilnox. Porto Salvo; 1994.

48. Zolpidem: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00425>
49. Zolpidem | C₁₉H₂₁N₃O - PubChem [Internet]. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5732>
50. Salva P, Costa J. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Zolpidem Therapeutic Implications. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29(3):142–53.
51. Cheplapharm Arzneimittel GmbH. Resumo das Características do Medicamento - Lexotan. Greifswald; 1975.
52. National Center for Biotechnology Information. Bromazepam | C₁₄H₁₀BrN₃O - PubChem [Internet]. [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2441>
53. Bromazepam: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01558>
54. Fujii J, Inotsume N, Nakano M. Effect of food on the bioavailability of bromazepam following oral administration in healthy volunteers. *Journal of Pharmacobio-Dynamics.* 1990;13(5):269–71.
55. Schwartz MA, Postma E, Kolis SJ, Leon AS. Metabolites of Bromazepam, a Benzodiazepine, in the Human, Dog, Rat, and Mouse. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1973;62(11):1776–9.
56. el-Guebaly N, Sareen J, Stein MB. Are There Guidelines for the Responsible Prescription of Benzodiazepines? *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2010;55(11):709–14.
57. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management Clinical guideline. 2011 Jan 26;updated 26 jul 2019.
58. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2017;13(02):307–49.

59. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018;14(06):1017–24.
60. Direção-Geral da Saúde. Norma nº 055/2011 de 27/12/2011, atualizada a 21/01/2015: Tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos. 2011.
61. Schmitz A. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. *Mental Health Clinician*. 2016;6(3):120–6.
62. Windle A, Elliot E, Duszynski K, Moore V. Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2007;31(4):379–81.
63. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(2):136–42.
64. Baker MB, Manheimer DI, Mellinger GD, Uhlenhuth EH. A cross-national comparison of anti-anxiety/sedative drug use. *Current Medical Research and Opinion*. 1984;8(sup4):5–20. (<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007998409109541>)
65. Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, Oliva B, Alvarez Y, Gardarsdottir H, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016;25:56–65.
66. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive Effects of Long-Term Benzodiazepine Use. *CNS Drugs*. 2004;18(1):37–48. (<http://link.springer.com/10.2165/00023210-200418010-00004>)
67. Braestrup C, Nielsen M, Honoré T, Jensen LH, Petersen EN. Benzodiazepine receptor ligands with positive and negative efficacy. *Neuropharmacology*. 1983;22(12):1451–7.
68. Crowe SF, Stranks EK. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2018;33(7):901–11.

69. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A Systematic Review of Amnestic and Non-Amnestic Mild Cognitive Impairment Induced by Anticholinergic, Antihistamine, GABAergic and Opioid Drugs. *Drugs & Aging*. 2012;29(8):639–58.
70. Lucki I, Rickels K, Geller Andrew M. Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance. *Psychopharmacology*. 1986;88(4):426-433. (<http://link.springer.com/10.1007/BF00178503>)
71. Smink BE, Egberts ACG, Luthof KJ, Uges DRA, de Gier JJ. The Relationship between Benzodiazepine Use and Traffic Accidents. *CNS Drugs*. 2010;24(8):639–53.
72. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JSB, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñ L, et al. Potential Impact of Benzodiazepine Use on the Rate of Hip Fractures in Five Large European Countries and the United States. *Calcif Tissue Int*. 2012;91:24–31.
73. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer’s disease: case-control study. *The BMJ*. 2014;349(sep09 2):g5205---. (<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.g5205>)
74. Cooper ER, Siewicki TC, Phillips K. Preliminary risk assessment database and risk ranking of pharmaceuticals in the environment. *Science of The Total Environment*. 2008;398(1–3):26–33.
75. Cunha DL, de Araujo FG, Marques M. Psychoactive drugs: occurrence in aquatic environment, analytical methods, and ecotoxicity—a review. *Environmental Science and Pollution Research*. 2017;24(31):24076–91.
76. Scott TM, Phillips PJ, Kolpin DW, Colella KM, Furlong ET, Foreman WT, et al. Pharmaceutical manufacturing facility discharges can substantially increase the pharmaceutical load to U.S. wastewaters. *Science of the Total Environment*. 2018;636:69–79.
77. Cunha DL, Mendes MP, Marques M. Environmental risk assessment of psychoactive drugs in the aquatic environment. *Environmental Science and Pollution Research*. 2019;26(1):78–90.

78. Wang C, Hou L, Li J, Xu Z, Gao T, Yang J, et al. Occurrence of diazepam and its metabolites in wastewater and surface waters in Beijing. *Environmental Science and Pollution Research*. 2017;24(18):15379–89.
79. Conselho Nacional de Saúde. Sem mais tempo a perder – Saúde mental em Portugal: um desafio para a próxima década. Lisboa; 2019. (<http://www.cns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/12/SEM-MAIS-TEMPO-A-PERDER.pdf>)
80. Coordenação Nacional da Estratégia do Medicamento e dos Produtos de Saúde. Sobreutilização das Benzodiazepinas e dos Z-Hipnóticos na Ansiedade e na Insónia. 2017. (https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Noticias/dormir_e_relaxar/doc_profissionais.pdf)
81. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD.Stat - Pharmaceutical Market [Internet]. [cited 2021 Aug 23]. Available from: <https://stats.oecd.org/Index.aspx?ThemeTreeId=9>
82. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde - SPMS. Bilhete de Identidade dos Cuidados de Saúde Primários [Internet]. 2017 [cited 2021 Aug 6]. Available from: <https://bicsp.min-saude.pt/pt/biufs/Paginas/default.aspx>
83. Comissão Técnica de Acompanhamento da Reforma da Saúde Mental. Relatório da Avaliação do Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016 e propostas prioritárias para a extensão a 2020. 2017. (<https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/08/RelAvPNSM2017.pdf>)
84. Programa Nacional para a Saúde Mental. Programa Nacional para a Saúde Mental. Lisboa; 2017. (http://nocs.pt/wp-content/uploads/2017/11/DGS_PNSM_2017.10.09_v2.pdf)
85. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
86. World Health Organization. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 25]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who->

- director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
87. Presidência do Conselho de Ministros. Decreto n.º 2-A/2020, de 20 de março. Diário da República, 1ª série, nº 57 2020 p. 11-(5)-11-(17).
 88. Presidência da República. Decreto do Presidente da República nº. 14-A/2020, de 18 de março [Internet]. Diário da República, 1.ª série, nº55 2020 p. 13-(2)-13-(4). Available from: www.dre.pt
 89. Zhang J, Lu H, Zeng H, Zhang S, Du Q, Jiang T, et al. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;87:49–50.
 90. Bo H-X, Li W, Yang Y, Wang Y, Zhang Q, Cheung T, et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychological Medicine*. 2021;51(6):1052–3.
 91. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;89:531–42.
 92. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical Care*. 2020;24(1):176.
 93. Andrade G, Simões do Couto F, Câmara-Pestana L. Recomendações sobre a Utilização de Fármacos Psicotrópicos durante a Pandemia COVID-19. *Acta Médica Portuguesa*. 2020;33(10):693.
 94. Fernández-Aranda F, Casas M, Claes L, Bryan DC, Favaro A, Granero R, et al. COVID-19 and implications for eating disorders. *European Eating Disorders Review*. 2020;28(3):239–45.
 95. Zhou J, Liu L, Xue P, Yang X, Tang X. Mental Health Response to the COVID-19 Outbreak in China. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(7):574–5.
 96. Zhang WR, Wang K, Yin L, Zhao WF, Xue Q, Peng M, et al. Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2020;89(4):242–50.

97. DECO PROTESTE. Portugueses dormem pior com a pandemia [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.deco.proteste.pt/corporate/comunicados-de-imprensa/portugueses-dizem-dormir-pior-desde-inicio-pandemia>
98. Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos L. SIGREM - ValorMed [Internet]. Algés. [cited 2021 Aug 23]. Available from: <http://www.valormed.pt/paginas/9/sigrem>
99. Despacho n.º 9592/2015. Diário da República, 2.ª série-N.º 164-24 Aug 24, 2015 p. 24159–66.
100. Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos L. PROCESSO - ValorMed [Internet]. Algés. [cited 2021 Aug 23]. Available from: <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo>
101. Águas de Portugal. O ciclo urbano da água [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://www.adp.pt/pt/atividade/o-que-fazemos/o-ciclo-urbano-da-agua/?id=28>
102. Pereira AMPT, Silva LJG, Meisel LM, Lino CM, Pena A. Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: Geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment. *Environmental Research*. 2015;136:108–19.
103. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Análise de consumo de medicamentos em meio ambulatorio.
104. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 2]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
105. Instituto Nacional de Estatística. Portal do INE [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 29]. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&contexto=pi&indOcorrCod=0010745&selTab=tab0
106. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Infomed - Classificação terapêutica 2.9.1 - Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos

- [Internet]. Base de dados de medicamentos de uso humano - Infomed. [cited 2021 Mar 10]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
107. Direção de Informação e Planeamento Estratégico - INFARMED. Benzodiazepinas e análogos. Lisboa; 2017. (<https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+Benzodiazepinas+e+an%C3%A1logos/adb100fa-4a77-4eb7-9e67-99229e13154f>)
 108. ARSLVT. Perfil Regional de Saúde [Internet]. Lisboa; 2017 [cited 2021 Sep 1]. Available from: https://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/writer_file/document/6136/PeRS_LVT_2017_v2.xlsx
 109. EU SOU MAIS DO QUE EPILEPSIA - Liga Portuguesa Contra a Epilepsia [Internet]. [cited 2021 Sep 3]. Available from: <https://epilepsia.pt/eu-sou-mais-do-que-epilepsia/>
 110. Pereira A. Chapter V – A critical evaluation of different parameters for estimating pharmaceutical exposure seeking an improved environmental risk assessment. In: Pereira A. Risk assessment of human pharmaceuticals in the Portuguese aquatic environment [Doctoral thesis]. [Coimbra]: Universidade de Coimbra; 2017. p. 155-187
 111. United Nations. UN leads call to protect most vulnerable from mental health crisis during and after COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://news.un.org/en/story/2020/05/1063882>
 112. Mankes RF, Silver CD. Quantitative study of controlled substance bedside wasting, disposal and evaluation of potential ecologic effects. *Science of the Total Environment*. 2013;444:298–310.
 113. Mendoza A, Rodríguez-Gil JL, González-Alonso S, Mastroianni N, López de Alda M, Barceló D, et al. Drugs of abuse and benzodiazepines in the Madrid Region (Central Spain): Seasonal variation in river waters, occurrence in tap water and potential environmental and human risk. *Environment International*. 2014;70:76–87.

114. Cunha DL, Mendes MP, Marques M. Environmental risk assessment of psychoactive drugs in the aquatic environment. *Environmental Science and Pollution Research*. 2019;26(1):78–90.
115. van der Aa M, Bijlsma L, Emke E, Dijkman E, van Nuijs ALN, van de Ven B, et al. Risk assessment for drugs of abuse in the Dutch watercycle. *Water Research*. 2013;47(5):1848–57.
116. Rivetti C, Campos B, Barata C. Low environmental levels of neuro-active pharmaceuticals alter phototactic behaviour and reproduction in *Daphnia magna*. *Aquatic Toxicology*. 2016;170:289–96.

Anexo I – Cálculo do $PEC_{SW-CORR(prev)}$ e respectivos $F_{PEN-CORR}$

Indicações	Dose máx (mg)	Prevalencia em PT	nº máx dias tratamento	Nº tratamentos/ano	$F_{PEN-CORR(1)}$	$PEC_{SW-CORR(1)}$ (µg/L)	$F_{PEN-CORR(2)}$	$PEC_{SW-CORR(2)}$ (µg/L)	$F_{PEN-CORR(3)}$	$PEC_{SW-CORR(3)}$ (µg/L)
Alprazolam						0,329819				0,616000
Ansiedade	4	0,088	84	1	0,020252	0,040504	0,040504	0,081008	0,088000	0,176000
Perturbações pânico	10	0,088	240	1	0,057863	0,289315	0,057863	0,289315	0,088000	0,440000
Bromazepam						0,364537				1,584000
Ansiedade	36	0,088	84	1	0,020252	0,364537	0,040504	0,729074	0,088000	1,584000
Brotizolam						0,000815				0,021250
Insónia	0,25	0,17	14	1	0,006521	0,000815	0,013041	0,001630	0,170000	0,021250
Cetazolam						1,263452				5,490000
Ansiedade	75	0,088	84	1	0,020252	0,759452	0,040504	1,518904	0,088000	3,300000
Abstinência Alcool	270	0,014	84	1	0,003222	0,434959	0,006444	0,869918	0,014000	1,890000
Espasticidade (esclerose ou AVC)	60	0,01	84	1	0,002301	0,069041	0,004603	0,138082	0,010000	0,300000
Clobazam						0,623119				2,842800
Ansiedade	60	0,088	84	1	0,020252	0,607562	0,040504	1,215123	0,088000	2,640000
Epilepsia (coadjuvante)	60	0,00676	28	1	0,000519	0,015557	0,001037	0,031115	0,006760	0,202800
Clorazepato dipotássico						0,676603				2,940000
Ansiedade	60	0,088	84	1	0,020252	0,607562	0,040504	1,215123	0,088000	2,640000
Distonias neurovegetativas	60	0,01	84	1	0,002301	0,069041	0,004603	0,138082	0,010000	0,300000

Indicações	Dose máx (mg)	Prevalencia em PT	n° máx dias tratamento	N° tratamentos/ano	F _{PEN-CORR(prev)} 1	PEC _{sw-CORR(prev)} 1 (µg/L)	F _{PEN-CORR(prev)} 2	PEC _{sw-CORR(prev)} 2 (µg/L)	F _{PEN-CORR(prev)} 3	PEC _{sw-CORR(prev)} 3 (µg/L)
Cloxazolam										
NA		NA			NA	NA	NA	NA	NA	NA
Diazepam						0,248548				1,080000
Ansiedade	20	0,088	84	1	0,020252	0,202521	0,040504	0,405041	0,088000	0,880000
Diminuição espasmo muscular reflexo devido a trauma	20	0,01	84	1	0,002301	0,023014	0,004603	0,046027	0,010000	0,100000
Combate da espasticidade, resultante de ferimentos na coluna (paralisia cerebral e paraplegia, atenose e síndrome do homem rígido)	20	0,01	84	1	0,002301	0,023014	0,004603	0,046027	0,010000	0,100000
Estazolam										
Insónia	2	0,17	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Flurazepam						0,195616				2,550000
Insónia	30	0,17	28	1	0,013041	0,195616	0,026082	0,391233	0,170000	2,550000
Loflazepato de etilo						0,032795				0,153000
Ansiedade	3	0,088	84	1	0,020252	0,030378	0,040504	0,060756	0,088000	0,132000
Abstinência alcoólica	3	0,014	42	1	0,001611	0,002416	0,003222	0,004833	0,014000	0,021000
Loprazolam						0,013041				0,170000
Insónia	2	0,17	28	1	0,013041	0,013041	0,026082	0,026082	0,170000	0,170000

Indicações	Dose máx (mg)	Prevalencia em PT	nº máx dias tratamento	Nº tratamentos/ano	F _{PEN-CORR(prev) 1}	PEC _{sw-CORR(prev) 1} (µg/L)	F _{PEN-CORR(prev) 2}	PEC _{sw-CORR(prev) 2} (µg/L)	F _{PEN-CORR(prev) 3}	PEC _{sw-CORR(prev) 3} (µg/L)
Lorazepam						0,166466				1,290000
Ansiedade	10	0,088	84	1	0,020252	0,101260	0,040504	0,202521	0,088000	0,440000
Insónia (devida a ansiedade)	10	0,17	28	1	0,013041	0,065205	0,026082	0,130411	0,170000	0,850000
Mexazolam						0,030378				0,132000
Ansiedade	3	0,088	84	1	0,020252	0,030378	0,040504	0,060756	0,088000	0,132000
Midazolam						0,048904				1,275000
Insónia	15	0,17	14	1	0,006521	0,048904	0,013041	0,097808	0,170000	1,275000
Oxazepam						1,215123				5,280000
Ansiedade	120	0,088	84	1	0,020252	1,215123	0,040504	2,430247	0,088000	5,280000
Temazepam						0,260822				3,400000
Insónia	40	0,17	28	1	0,013041	0,260822	0,026082	0,521644	0,170000	3,400000
Triazolam						0,003260				0,042500
Insónia	0,5	0,17	28	1	0,013041	0,003260	0,026082	0,006521	0,170000	0,042500
Zolpidem						0,065205				0,850000
Insónia	10	0,17	28	1	0,013041	0,065205	0,026082	0,130411	0,170000	0,850000
Clonazepam						0,067600				0,067600
Epilepsia (coadjuvante)	20	0,00676	365	1	0,006760	0,067600	0,006760	0,067600	0,006760	0,067600

ND – Não Disponível; 1 – assumindo duração do tratamento a recomendada no RCM e um tratamento por ano; 2 – assumindo duração do tratamento a recomendada no RCM e dois tratamentos por ano; 3 – assumindo o tratamento prolongado, durante todos os dias do ano.

