

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



BENZODIAZEPINAS

Consumo em Portugal e Impacto na Saúde Pública

Francisco Paulo Minez Balança Lopes

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



BENZODIAZEPINAS

Consumo em Portugal e Impacto na Saúde Pública

Francisco Paulo Minez Balança Lopes

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Orientador: Professor Doutor Rui Manuel Amaro Pinto

2019

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Rui Manuel Amaro Pinto por ter aceite a orientação deste trabalho, assim como a sua disponibilidade, as suas valiosas sugestões, comentários e o apoio dados na sua elaboração.

Aos meus pais, João Balança Lopes e Ana Minez Lopes pela paciência, apoio, sugestões e encorajamento em todos os momentos.

Ao meu irmão, João Pedro Lopes, e à minha futura cunhada, Ana Baptista, pelo companheirismo, paciência, incentivo e revisão da redação.

Aos meus gatos, Lucas e Nico, pelo seu amor incondicional e pela compreensão das horas de mimo perdidas.

Aos meus amigos, Rafael Santos, Carolina Seabra, Bruno Peniche, Dany de Figueiredo, José Pio, Filipe Rodrigues, Henrique Roberto, Beatriz Bogalho, Marta Vicente, Catarina Sousa, Raquel Simões, Olesea Iabanji e Ana Filipa Mourinho pelo companheirismo, ajuda e os bons momentos vividos ao longo do meu percurso académico.

A todas as farmacêuticas do Hospital de Santa Cruz (Dra. Ana Mirco, Dra. Margarida Pereira, Dra. Vanessa Pina, Dra. Alexandra Atalaia, Dra. Tânia Laranjeira e Dra. Liliana Calixto) e da Farmácia da Luz (Dra. Maria da Luz, Dra. Ana Sofia Santos, Dra. Sónia Domingos, Dra. Cátia Carraquico), pelos seus ensinamentos e ajuda no decorrer do estágio curricular.

Ao Professor Pedro Patrão e à Professora Mafalda Patrão, pela colaboração na revisão linguística.

RESUMO

As benzodiazepinas são uma das classes farmacológicas mais prescritas no mundo. Segundo os dados da *International Narcotics Control Board*, a Europa é o continente com maior consumo de benzodiazepinas e que tem aumentado nos últimos anos. Portugal é o país da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico que apresenta os valores mais elevados de Dose Diária Definida para substâncias ansiolíticas, hipnóticas e sedativas (onde se incluem as benzodiazepinas); tal deve-se ao corrente estilo de vida citadino, associado a situações de constante *stress*, tanto a nível pessoal como profissional.

A partir dos anos 80, começou a conhecer-se melhor o mecanismo de ação destes fármacos com indicação para ansiedade e insónia patológica e a perceber-se que a sua utilização está associada a fenómenos de dependência e de tolerância. No entanto, promoveu-se o aumento exponencial do seu consumo, surgindo um crescente número de casos de abuso e má utilização.

Este comportamento conduz a outro tipo de consequências, como abuso de outras substâncias depressoras do Sistema Nervoso Central, aumento de acidentes rodoviários e maior perigo ambiental, constituindo atualmente um problema de Saúde Pública.

Neste sentido, o farmacêutico tem um papel fundamental no contacto diário junto da população, porque muitas vezes trata-se da primeira abordagem com um profissional de saúde. Nos casos de prescrição médica, o farmacêutico deve informar o utente sobre as reações adversas, as interações medicamentosas e os potenciais riscos do consumo crónico desta classe farmacológica.

Nas situações em que o utente não apresenta benzodiazepinas prescritas e solicita este tipo de fármacos na farmácia comunitária, o farmacêutico deve intervir de acordo com a gravidade da sintomatologia apresentada e orientar para a melhor solução.

De forma a contrariar a situação atual de consumo excessivo de benzodiazepinas, torna-se imperativo a implementação de Boas Práticas aplicadas à prescrição, ao consumo e ao conhecimento relativamente a estes fármacos.

Palavras-Chave: benzodiazepinas, dependência, farmacêutico, prescrição racional, tolerância.

ABSTRACT

Benzodiazepines are one of the most prescribed pharmacological classes in the world. According to data from the International Narcotics Control Board, Europe is the continent with the highest consumption of benzodiazepines, which has been increasing in recent years. Portugal is the country of the Organisation for Economic Cooperation and Development with the highest values of Defined Daily Dose for anxiolytic, hypnotic and sedative substances (where benzodiazepines are included); the main reason for this is the current urban lifestyle, associated to situations of constant stress, not only personal but also professional.

From 1980 on, people started to understand better not only the mechanism of action of these drugs with indication for anxiety and pathological insomnia, but also to realize that these are associated with dependence and tolerance phenomena. However, there was an exponential increase of their consumption, with an increasing number of cases of abuse and misuse.

This type of behavior leads to other consequences, such as abuse of other Central Nervous System depressants, road accidents and environmental hazards, representing a serious Public Health problem.

Following this idea, the pharmacist has a fundamental role in his daily contact with the population, because he's often the first contact with a health professional. In cases of medical prescription, the pharmacist must inform the user about the adverse reactions, the drug interactions and the potential risks of chronic consumption of this pharmacological class.

In cases where the patient doesn't take benzodiazepines and requests this type of drugs in the pharmacy, the pharmacist must intervene accordingly, which means verifying the severity of the symptomatology presented and guide the patient to the best solution.

In order to minimize the current situation of excessive consumption of benzodiazepines, it is imperative to implement Good Practices applied to prescription, to consumption and the knowledge regarding these drugs.

Keywords: benzodiazepines, dependence, pharmacist, racional prescription, tolerance.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	12
1. Abordagem histórica.....	12
2. Benzodiazepinas	13
3. Classificação	14
3.1. Duração de Ação	15
3.2. Eliminação ($t_{1/2}$).....	15
3.3. Estrutura química.....	15
4. Farmacologia.....	17
5. Farmacocinética.....	19
5.1. Absorção e Distribuição.....	19
5.2. Metabolismo.....	21
5.3. Eliminação	23
6. Indicações Terapêuticas.....	24
6.1. Efeito Ansiolítico.....	24
6.2. Efeito Hipnótico.....	24
6.3. Efeito Anestésico	26
6.4. Efeito Anti Convulsionante	27
6.5. Relaxamento Muscular.....	27
6.6. Efeitos na Função Respiratória e Cardiovascular.....	27
6.7. Abstinência Alcoólica	28
7. Interações Medicamentosas.....	28
8. Efeitos Adversos	29
8.1. Inibição do recetor GABA: Flumazenilo	30
9. Contraindicações	31
CONSUMO DE BENZODIAZEPINAS EM PORTUGAL E O SEU IMPACTO NA SAÚDE	33
10. Consumo de Benzodiazepinas em Portugal	33
10.1. Apresentações Comercializadas	33
10.2. Estatística	33

11. Saúde Pública.....	35
11.1. Tolerância e Dependência.....	36
11.2. Consequências	37
12. Papel do Farmacêutico	39
12.1. Prescrição Médica.....	40
12.2. Aconselhamento Farmacêutico	41
12.3. Mitos.....	43
CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 3.1 – Estrutura química de algumas BZDs.....	16
Figura 4.1 – Ilustração do modelo do recetor GABA _A	18
Figura 5.1 – Esquema da biotransformação das BZDs	22

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 3.1 – Classificação das BZDs nas suas ações Ansiolíticas e Hipnóticas.....	14
Tabela 3.2 – Classificação das BZDs pelos seus $t_{1/2}$	15
Tabela 5.1 – Classificação de algumas BZDs pela sua lipossolubilidade.....	20
Tabela 5.2 – Propriedades Farmacocinéticas de algumas BZDs (Pico C _P e $t_{1/2}$).....	23

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 – Algoritmo do tratamento sintomático da ansiedade, segundo as normas da DGS.....	50
Anexo 2 – Algoritmo do tratamento sintomático da insónia, segundo as normas da DGS	51
Anexo 3 – Principais interações medicamentosas das BZDs.....	52
Anexo 4 – Apresentações Comerciais das BZDs em Portugal.....	54
Anexo 5 – Utilização de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos nos países europeus da OCDE, em 2015	58
Anexo 6 – Utilização de BZDs e análogos em Portugal, Finlândia, Dinamarca e Holanda, em 2015 (valores absolutos e relativos).....	59
Anexo 7 – DHD das 3 BZDs e análogos mais utilizados em Portugal, Finlândia, Dinamarca e Holanda, em 2015.....	60
Anexo 8 – Valores relativos das três BZDs e <i>Z-Drugs</i> mais prescritas em diversos países da Europa, em 2018	61
Anexo 9 – Distribuição por género e por faixa etária dos utentes a quem foi dispensada pelo menos uma BZD ou análogo em Portugal, em 2016	62
Anexo 10 – Distribuição por género e por faixa etária dos utentes a quem foi dispensada pelo menos uma BZD ou análogo em Portugal, em 2016, por 1000 habitantes	63
Anexo 11 – Dispensa de BZDs e seus análogos (em milhões de DDD) em farmácias com origem em instituições públicas ou privadas e a desagregação destas prescrições por tipo de instituição em Portugal, em 2016	64
Anexo 12 – Utilização (em milhões de DDD) das BZDs e análogos e top das 7 BZDs mais utilizadas a nível nacional e por cada ARS, em 2016	65
Anexo 13 – Utilização (DHD) das BZDs e análogos a nível nacional e por cada ARS, em 2016	66

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
ARS	Administração Regional de Saúde
BZD	Benzodiazepina
CYP450	Citocromo P450
C _p	Concentração Plasmática
CSP	Cuidados de Saúde Primários
DDD	Dose Diária Definida
DGS	Direção-Geral da Saúde
DHD	Dose Diária Definida por 1000 habitantes/dia
GABA	Ácido γ -Aminobutírico
IM	Intramuscular
INCB	<i>International Narcotics Control Board</i>
IV	Intravenosa
NREM	<i>Nonrapid eye movement</i>
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
PNSM	Programa Nacional para a Saúde Mental
REM	<i>Rapid eye movement</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
t _{1/2}	Tempo de Semi-vida
t _{máx}	Tempo para se alcançar a Concentração Máxima

INTRODUÇÃO

1. Abordagem histórica

As Benzodiazepinas (BZDs) surgiram nos Estados Unidos da América em 1960, com a introdução do Clordiazepóxido (nome comercial: Librium), o primeiro fármaco a ser aprovado e posteriormente utilizado na prática clínica. Em 1963, na procura de moléculas variantes do Clordiazepóxido, surgiu o Diazepam (nome comercial: Valium), medicamento que ainda é amplamente utilizado. As BZDs rapidamente ganharam dimensão e consenso junto da comunidade científica (sendo os fármacos mais prescritos nos anos 70), devido à sua segura utilização, principalmente por apresentarem reduzida depressão respiratória e não provocarem depressão cardiovascular, quando comparados com os fármacos disponíveis na época, os barbitúricos e os hipnóticos sedativos.(1–4)

Passadas duas décadas desde a sua descoberta (anos 80), começou-se não só a conhecer melhor o seu mecanismo de ação, mas também a perceber que as BZDs estavam associadas a dependência, surgindo um crescente número de casos de abuso e má utilização por desconhecimento das consequências negativas associadas a estes fármacos (reações adversas, interações medicamentosas, tolerância e dependência).(1,4)

Atualmente, existem cerca de 50 BZDs e análogos disponíveis; estima-se que cerca de 20% dos adultos habitantes em Países Desenvolvidos apresentam no seu tratamento farmacológico estes fármacos, ou seja, uma grande parte desta população tem acesso a este tipo de substâncias e se não estiver corretamente informada relativamente aos seus riscos, tal pode acarretar um grave problema de Saúde Pública.(2,4)

2. Benzodiazepinas

As BZDs são fármacos que modulam o ácido γ -aminobutírico (GABA), o mais importante neurotransmissor inibidor no Sistema Nervoso Central (SNC), o que leva a uma hiperpolarização dos neurónios. Deste modo, atuam como depressores do SNC e são responsáveis por causar efeitos ansiolíticos, hipnóticos, sedativos, anti convulsionantes, de relaxamento muscular, ao nível da função respiratória e cardiovascular e no tratamento do Síndrome de Abstinência do álcool.(2,5–7) De notar que as *Z-Drugs*, tais como o Zopiclone e o Zolpidem, embora não possam ser classificadas como BZDs (o primeiro é uma Ciclopirrolona e o segundo é uma Imidazopiridina), ambos ativam os mesmos recetores e têm os mesmos efeitos.(4,7,8)

As BZDs têm um perfil de segurança relativamente elevado, uma vez que mesmo administradas em altas doses, o organismo humano é capaz de se adaptar rapidamente a grandes concentrações na corrente sanguínea. Assim, não ocorrem depressões respiratórias graves ou mesmo fatais, exceto em indivíduos com uma capacidade ventilatória diminuída (como por exemplo: asma e doença pulmonar obstrutiva crónica) ou que concomitantemente tenham na sua terapêutica outras substâncias depressoras do SNC, tal como o álcool.(1,2)

O período de tratamento com BZDs deve ser curto, caracterizando-se geralmente por uma duração de 8 a 12 semanas no tratamento da ansiedade e de no máximo 4 semanas em casos de insónia, sendo em ambas aconselhada a descontinuação gradual. Porém, é possível ultrapassar o seu período máximo de utilização e nestes casos é frequente observar-se o aparecimento de fenómenos de tolerância e dependência, sendo que este último verifica-se quando o doente interrompe abruptamente o tratamento – Síndrome de Abstinência.(2,9,10)

Portugal apresenta um dos consumos mais elevados de BZDs de toda a Europa.(11) Tendo em conta os dados históricos e o crescente consumo deste tipo de fármacos, é de extrema importância analisar o impacto das BZDs na Saúde Pública da

população portuguesa. Como tal, também se revela necessário que os profissionais de saúde desempenhem um papel de especial relevo no desenvolvimento, promoção e comunicação de planos de sensibilização e consciencialização do impacto do uso abusivo e/ou mau uso das BZDs junto da comunidade e dos utentes em particular.

3. Classificação

As BZDs possuem diferentes efeitos, dos quais podemos destacar as suas ações ansiolíticas e hipnóticas. Por um lado, as BZDs que possuem propriedades ansiolíticas caracterizam-se por reduzir a ansiedade e exercer um efeito calmante. Por outro lado, as que têm propriedades hipnóticas induzem sonolência e permitem uma manutenção do estado de sono muito semelhante ao natural. Ambos os efeitos produzem depressões ao nível do SNC, porém a ação hipnótica é mais pronunciada comparativamente à ação ansiolítica.(6)

Na tabela seguinte encontram-se discriminadas quais as BZDs que possuem atividade ansiolítica e atividade hipnótica.(6,9)

Tabela 3.1 – Classificação das BZDs nas suas ações Ansiolíticas e Hipnóticas.(6,9)

BZDs Ansiolíticas (tratamento a curto prazo da ansiedade)	BZDs Hipnóticas (tratamento a curto prazo da insónia)
Alprazolam Bromazepam Cetazolam Clobazam Clonazepam Clorazepato dipotássico Clordiazepóxido Cloxazolam Diazepam Loflazepato de Etilo Lorazepam Mexazolam Oxazepam Prazepam	Brotizolam Estazolam Flurazepam Loprazolam Lorazepam Midazolam Temazepam Triazolam

As BZDs podem classificar-se em 3 categorias: quanto à sua duração de ação, ao seu tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) e à sua estrutura química.(12)

3.1. Duração de Ação

As BZDs podem ser classificadas como de ação curta ou de ação longa. As de ação curta são aquelas em que o seu tempo de efeito é inferior a 24h e as de ação longa caracterizam-se por um tempo de efeito superior a 24h. A duração do efeito das BZDs depende do $t_{1/2}$ destas moléculas, em que a $t_{1/2}$ mais longos correspondem tempos de atuação superiores e vice-versa.(12)

3.2. Eliminação ($t_{1/2}$)

Os $t_{1/2}$ das BZDs dependem da velocidade a que estas moléculas são metabolizadas no fígado.(6) Por isso, este valor varia muito entre os diferentes compostos que compõem esta classe farmacológica, sendo que os metabolitos ativos (mais hidrossolúveis) apresentam $t_{1/2}$ muito superiores em comparação com os que lhes deram origem (pró-fármacos).(6,12)

As BZDs podem-se classificar em 4 categorias consoante o seu $t_{1/2}$.(7)

Tabela 3.2 – Classificação das BZDs pelos seus $t_{1/2}$.(7)

Ultra-Curta (<6h)	Curta (6-12h)	Intermédia (12-24h)	Longa (>24h)
Midazolam Triazolam	Alprazolam Brotizolam Oxazepam Temazepam	Bromazepam Estazolam Lorazepam	Clobazam Clonazepam Clorazepato dipotássico Clordiazepóxido Diazepam Flurazepam Prazepam

3.3. Estrutura química

A estrutura central das BZDs é um anel de diazepina fundido a um anel de benzeno, em que ao anel diazepina encontra-se ligado um anel fenílico. As BZDs mais comuns são as 1,4-benzodiazepinas (ex.: Diazepam) e as 1,5-benzodiazepinas (ex.: Clobazam).(6,12)

A partir desta estrutura comum a todas as BZDs, são possíveis várias derivações do pró-fármaco. Essas alterações podem envolver adição de outros grupos cíclicos ou substituição de partes da molécula por outros grupos funcionais.(12)

No primeiro caso, podem ser adicionados anéis Triazole (ex.: Alprazolam), Imidazole (ex.: Midazolam) ou Oxazole (ex.: Cloxazolam).(12)

Na segunda situação, por um lado, o anel benzeno pode ser substituído por um anel de Tiofeno ou de Piridina. Estas moléculas têm o nome de Tienodiazepinas (ex.: Etizolam) e caracterizam-se por possuir as mesmas ações anti convulsionantes, ansiolíticas e sedativas das BZDs, apesar desta alteração estrutural significativa. Por outro lado, o anel Diazepina pode estar fundido a um anel Triazole, denominando-se estas moléculas de Tienotriazolobenzodiazepinas (ex.: Brotizolam).(12)

Por fim, existem as 2,3-benzodiazepinas (ex.: Tofisopam – não comercializado em Portugal) que apresentam a mesma estrutura geral das BZDs, mas têm propriedades farmacológicas diferentes. Estas moléculas atuam via receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), apresentando também atividade ansiolítica.(12)

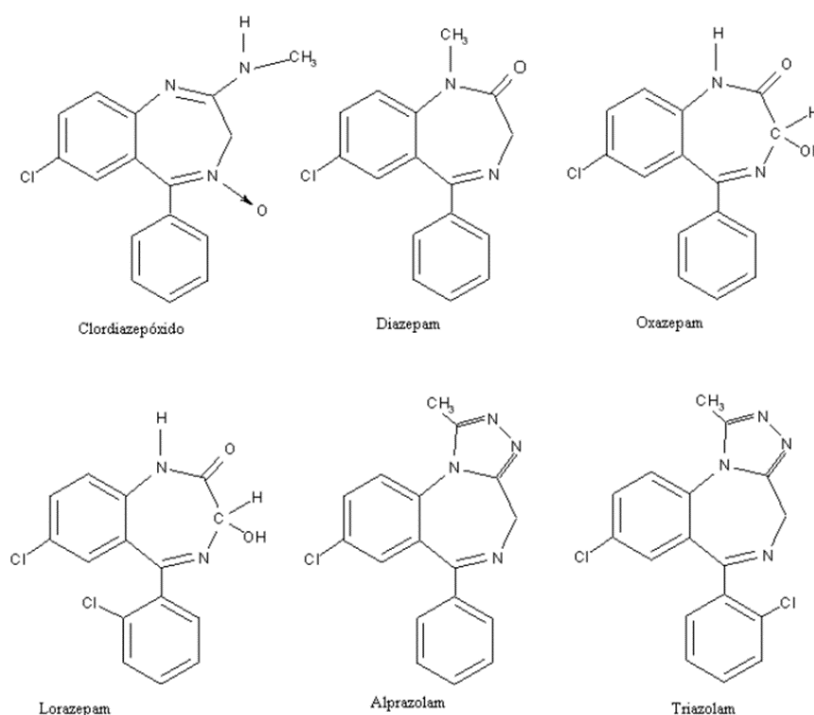


Figura 3.1 – Estrutura química de algumas BZDs.(8)

4. Farmacologia

As BZDs exercem as suas diferentes ações através da potenciação dos neurotransmissores GABA (promovendo uma elevação da atividade das suas sinapses), sendo estes os principais neurotransmissores inibitórios do SNC dos vertebrados.(8,13–15)

O neurotransmissor GABA pode ligar-se a 3 recetores GABA diferentes: A, B e C. Estes recetores dividem-se em 2 tipos: os ionotrópicos (GABA_A e GABA_C) e os metabotrópicos (GABA_B). As BZDs são moduladores alostéricos positivos dos recetores GABA_A, o que significa que as BZDs ligam-se a este recetor num local de ligação diferente do neurotransmissor GABA. Esta ligação das BZDs com o GABA_A leva a uma alteração conformacional deste recetor, de modo a que haja um aumento da afinidade do neurotransmissor GABA para estes recetores. Os recetores GABA_B e GABA_C não são sensíveis à ação das BZDs.(8,13,14)

Os recetores GABA_A possuem três tipos diferentes de locais de ligação com que as BZDs podem interagir: agonistas, antagonistas e agonistas inversos. Os agonistas facilitam a ação dos recetores GABA, os antagonistas bloqueiam a ação das BZDs (dos quais se destaca o Flumazenilo) e os agonistas inversos negam a ação dos moduladores alostéricos no GABA, ao impedir a ligação das BZDs com estes recetores.(6–8,15)

O recetor GABA_A é constituído por um poro central, através do qual os iões cloro atravessam do meio extracelular para o meio intracelular. As BZDs, ao ligarem-se aos recetores GABA_A, permitem a abertura do seu poro central, o que leva a que estes recetores possam ser atravessados pelos iões cloro, causando uma hiperpolarização da membrana, o que desencadeia a inibição da transmissão dos sinais neurais.(12,13)

A rodear o poro central dos recetores GABA_A, apresenta-se uma estrutura pentamérica constituída por cinco subunidades proteicas, sendo cada uma destas composta por sete diferentes classes de polipéptidos (α , β , γ , δ , ϵ , π e θ). Algumas destas

subunidades têm mais do que uma isoforma, nomeadamente as subunidades α , β e γ (α 1-6, β 1-3 e γ 1-3), sendo que a combinação mais comum dos recetores GABA_A são dois α , dois β e um γ . Esta isoforma (α 2 β 2 γ 1) corresponde a 43% do total dos recetores GABA_A, em que os seus dois sítios de ligação (agonista) encontram-se entre as subunidades α 1 e β 2 adjacentes e o local de ligação para as BZDs (moduladores alostéricos) está localizado entre as subunidades α 1 e γ 2.(6,12,13)

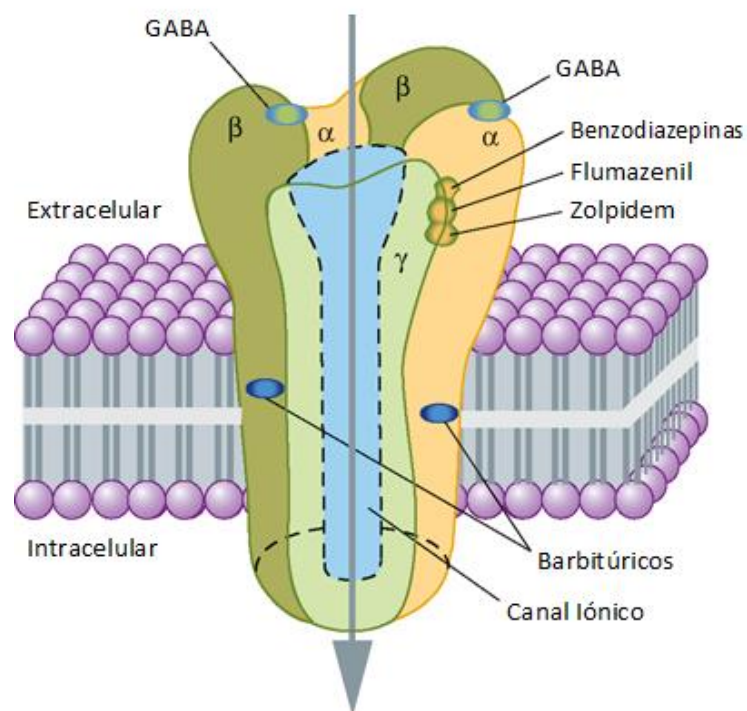


Figura 4.1 – Ilustração do modelo do recetor GABA_A.(6)

Para além da isoforma α 2 β 2 γ 1, existem outras isoformas que se encontram distribuídas em diferentes regiões do SNC. Assim, cada um destes recetores GABA_A possui diferentes propriedades farmacológicas, sendo que esta sua heterogeneidade está na base dos diversos efeitos das BZDs quando se ligam a estes recetores.(6,12)

5. Farmacocinética

A Farmacocinética (determinação do começo e da duração da ação) depende de diversos fatores: via de administração, absorção e volume de distribuição.(14) As BZDs podem ser administradas por via oral, intramuscular (IM), intravenosa (IV), sublingual, intranasal ou retal, sendo a mais comum a via oral.(12,14) Quanto ao volume de distribuição, este varia consoante a lipossolubilidade dos fármacos, a sua ligação com as proteínas plasmáticas e o seu tamanho molecular.(14)

Assim, as BZDs possuem diferentes características que variam muito entre os compostos que compõem esta classe de fármacos, o que afeta a sua Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação.(6,12,14)

5.1. Absorção e Distribuição

Na administração oral das BZDs, a velocidade de absorção é o principal fator que determina o início da sua atividade. A absorção das BZDs depende de vários fatores, um dos mais importantes a considerar é a lipossolubilidade, que influencia significativamente o tempo necessário para se atingir a concentração máxima na corrente sanguínea ($t_{máx}$) e a extensão de entrada destas substâncias no SNC.(6,7,12) As BZDs caracterizam-se por possuírem uma elevada lipossolubilidade, tal como os seus metabolitos ativos, e por isso, estes compostos ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas (variando desde 70% para o Alprazolam, até perto de 99% para o Diazepam). Como possuem uma elevada extensão de ligação às proteínas, atravessam facilmente as barreiras biológicas (por difusão) e são absorvidas quase na sua totalidade. Assim, quanto maior for a lipossolubilidade das BZDs, maior a sua taxa de absorção.(6–8,14)

Como referido anteriormente, as BZDs possuem elevada lipossolubilidade, no entanto algumas destas moléculas possuem variações neste parâmetro.(7)

Tabela 5.1 – Classificação de algumas BZDs pela sua lipossolubilidade.(7)

Menor lipossolubilidade	Lipossolubilidade intermédia	Maior lipossolubilidade
Alprazolam Bromazepam	Lorazepam Oxazepam	Diazepam Flurazepam Midazolam

A variação da concentração plasmática (C_P) das BZDs corresponde a um modelo de 2 compartimentos, porém nos fármacos de lipossolubilidade muito elevada, o modelo de 3 compartimentos é o mais indicado para estudar o seu comportamento. Após uma administração IV, ou por via oral nos compostos que são rapidamente absorvidos, as BZDs são primeiramente captadas para o cérebro e regiões de maior perfusão sanguínea, sendo de seguida redistribuídas para os tecidos menos vascularizados (como por exemplo os músculos e tecido adiposo). A extensão com que esta redistribuição das BZDs ocorre, depende da sua lipossolubilidade, o que influencia diretamente a duração do seu efeito.(7,8)

Outros parâmetros que influenciam a velocidade de absorção e a extensão da distribuição das BZDs são: o momento do dia em que são administradas e os volumes de distribuição.(12)

O momento do dia em que se faz a toma das BZDs afeta o $t_{m\acute{a}x}$. Quando a toma das BZDs é feita de manhã, o $t_{m\acute{a}x}$ é inferior quando comparado com o $t_{m\acute{a}x}$ de uma toma efetuada no período da noite; assim sendo a velocidade de absorção das BZDs é superior no período da manhã. Tal acontece porque durante a manhã ocorre um período de jejum superior antes da toma.(12)

Em geral, o volume de distribuição das BZDs é elevado, sendo ainda superior na população geriátrica, uma vez que estes possuem maiores índices de massa gorda. Devido a esta característica, as BZDs são amplamente distribuídas no nosso organismo, acumulando-se principalmente no tecido adiposo e no SNC, por serem estas as regiões do corpo humano com os níveis mais elevados de lípidos.(8,12,16)

5.2. Metabolismo

Após a absorção e distribuição das BZDs, ocorre uma metabolização destes compostos em metabolitos mais hidrossolúveis, de modo a que possam ser eliminados do organismo.(6) O metabolismo das BZDs ocorre principalmente no fígado, através da atividade das enzimas da família do Citocromo P450 (CYP450), das quais podemos destacar a isoforma CYP3A4, e esta biotransformação divide-se em 3 passos.(2,6,8,12)

Num primeiro momento, ocorrem duas reações diferentes, consoante a estrutura química das BZDs. Deste modo, nas BZDs que têm um substituinte na posição 1 ou 2 do anel diazepina, esta 1ª reação (que ocorre muito rapidamente) corresponde à modificação/remoção deste mesmo substituinte. No caso das BZDs que são compostas por anel Imidazole ou Triazole fundido à sua estrutura primária (como por exemplo: Triazolam, Alprazolam, Estazolam e Midazolam), estes fármacos sofrem uma N-desalquilação, originando produtos metabolicamente ativos (como por exemplo: Desmetildiazepam/Nordazepam e Dermoxepam).(6,8)

Num segundo momento, ocorre hidroxilação alifática na posição 3 e também origina metabolitos ativos (como por exemplo: Oxazepam a partir do Nordazepam). Esta reação ocorre a uma velocidade muito inferior comparada com as anteriores, uma vez que os metabolitos que sofrem esta reação têm $t_{1/2}$ muito elevados (com valores superiores a 40-50h). De notar que as reações supracitadas correspondem à oxidação microsomal e, por isso, caracterizam-se por serem reações de fase I, catalisadas por isoenzimas do CYP450.(6,8)

De seguida, ocorrem reações de fase II, onde os metabolitos produzidos anteriormente (compostos 3-hidroxil) são conjugados com o ácido glucorónico. Estas reações possuem $t_{1/2}$ de 6-12h e originam produtos inativos, que são facilmente excretados na urina. O metabolismo de algumas BZDs, como o Oxazepam e o Lorazepam, apenas corresponde a esta reação de conjugação (em que se formam metabolitos inativos). Por isso, estas BZDs estão especialmente indicadas na

terapêutica da população geriátrica e de indivíduos com doenças hepáticas. As BZDs contendo o grupo 3-hidroxil normalmente caracterizam-se por ter uma duração de ação inferior aquelas que são diretamente metabolizadas a formas inativadas através da conjugação com o ácido glucorónico.(6,8,12)

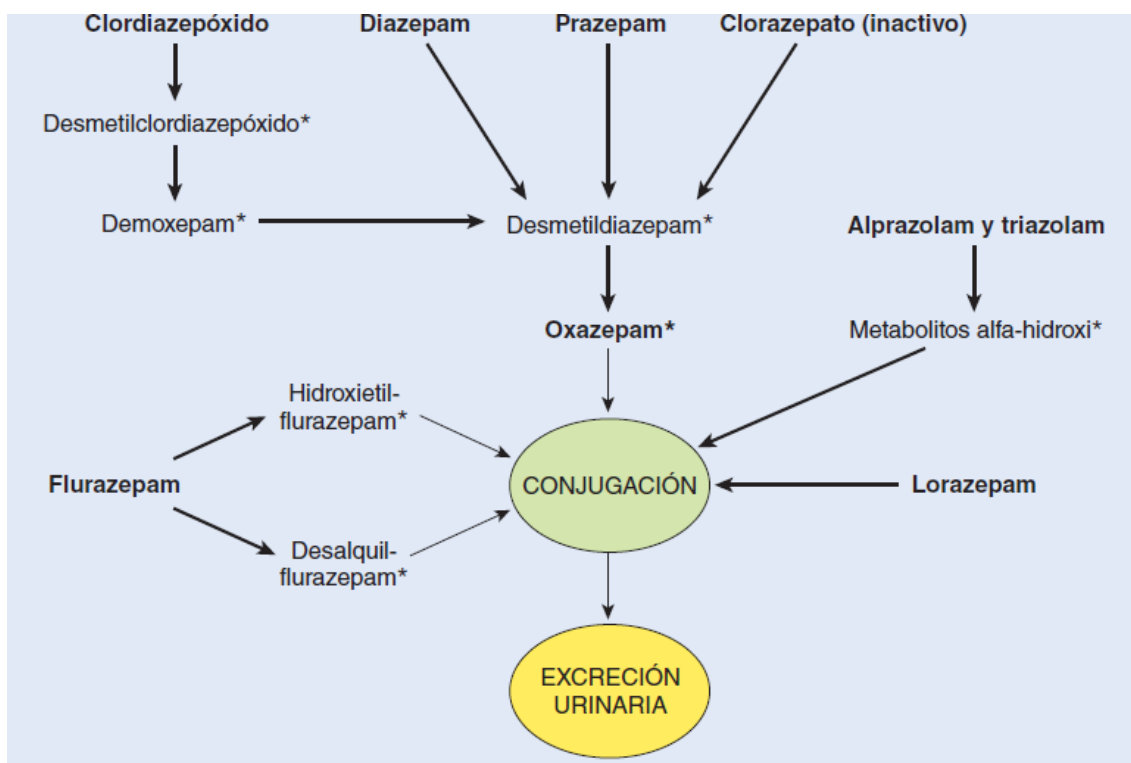


Figura 5.1 – Esquema da biotransformação das BZDs.(6)

Como já referido anteriormente, os metabólitos produzidos nas reações de fase I são farmacologicamente ativos, em que alguns possuem $t_{1/2}$ elevados (ex.: Nordazepam) e outros têm $t_{1/2}$ reduzidos (tais como, os metabólitos resultantes da hidroxilação do Alprazolam e do Triazolam, que são rapidamente conjugados com o ácido glucorónico e excretados pela via urinária). Assim, o $t_{1/2}$ das BZDs pode não estar diretamente relacionado com a duração dos seus efeitos farmacológicos, situação que se verifica mais notoriamente no caso dos metabólitos ativos com grandes $t_{1/2}$, em que existe prolongação da sua ação.(6,8)

Tabela 5.2 – Propriedades Farmacocinéticas de algumas BZDs (Pico C_P e $t_{1/2}$). (6)

Fármaco	Pico C_P (horas)	$t_{1/2}$ (horas)	Observações
Alprazolam	1-2	12-15	Absorção oral rápida
Clordiazepóxido	2-4	15-40	Metabolitos ativos; Biodisponibilidade errática na administração IM
Clorazepato dipotássico	1-2	50-100	Pró-fármaco; Hidrolisado para forma ativa no estômago
Diazepam	1-2	20-80	Metabolitos ativos; Biodisponibilidade errática na administração IM
Flurazepam	1-2	40-100	Metabolitos ativos com $t_{1/2}$ longos
Lorazepam	1-6	10-20	Sem metabolitos ativos
Oxazepam	2-4	10-20	Sem metabolitos ativos
Temazepam	2-3	10-40	Absorção oral lenta
Triazolam	1	2-3	Começo de ação rápido; Duração de ação curta

5.3. Eliminação

Após a metabolização, as BZDs são eliminadas na urina, através da ação do rim. Na sua maioria, a eliminação ocorre na forma de metabolitos inativos formados no final da fase II da metabolização, porém, cerca de 1 a 20% das BZDs (consoante a sua tipologia), são eliminadas na sua forma inalterada (BZDs que não sofreram qualquer reação de metabolização). (6,12)

Na sua minoria, as BZDs também podem ser excretadas não só através da biliar e das fezes, mas também do leite materno, o que pode exercer um efeito depressor no SNC do lactente. (6)

6. Indicações Terapêuticas

As BZDs possuem diferentes efeitos, sendo a grande maioria destes observado através da sua ação no SNC, e são obtidos através da administração por diferentes vias. Cada um destes efeitos dependem do $t_{1/2}$ do fármaco utilizado e podem nem sempre corresponder à indicação terapêutica comercializada, sendo que um fármaco pode ter mais do que uma ação específica. Por exemplo, o Diazepam pode ser utilizado no tratamento dos sintomas da interrupção do consumo de álcool, porém a principal ação deste fármaco é a hipnótica.(8) Deste modo, as BZDs possuem variadas indicações terapêuticas, que se encontram discriminadas de seguida.(17)

6.1.Efeito Ansiolítico

É a principal ação das BZDs e caracteriza-se por diminuir a ansiedade e causar um efeito calmante, obtido através da redução do estado emocional. O efeito ansiolítico é obtido através da ligação das BZDs com os recetores $\alpha 2$ -GABA_A, o que promove a inibição do SNC.(4–6,8,12,18)

Esta ação está indicada para o tratamento de ansiedade patológica e preconiza-se a utilização de apenas uma BZD com uma duração de 8 a 12 semanas (podendo-se prolongar este tempo após uma reavaliação médica), incluindo o período de descontinuação. As normas da Direção-Geral da Saúde (DGS) incluem um algoritmo para o tratamento sintomático da ansiedade, que se encontra no Anexo 1.(4,9)

6.2.Efeito Hipnótico

Esta indicação terapêutica está associada com a indução do sono e tal efeito é obtido através da redução do tempo de adormecimento, aumento do tempo de sono total e redução da frequência do despertar noturno. Assim, esta ação das BZDs ocorre nos diversos estádios do sono e a sua intensidade depende de vários fatores, dos quais

se destacam o uso da molécula específica para o efeito, a dose administrada e a frequência de administração.(6,7)

O ciclo do sono divide-se em quatro estádios e tem uma duração variável entre os 90 a 110 minutos. Para que o sono seja completo, devem ocorrer 4 a 5 ciclos de modo a perfazer o mínimo de 8 horas necessárias para o efeito. As BZDs caracterizam-se por atuar na indução do sono normal nas quatro fases que o compõem, através de diferentes alterações:(6,7)

1. A 1ª fase (\pm 5-10 minutos) corresponde ao sono leve, que se inicia no momento em que o indivíduo fecha os olhos até quando adormece. As BZDs atuam ao nível do sono de latência (tempo necessário para um indivíduo adormecer), diminuindo este valor;(6,7)
2. A 2ª fase (\pm 20 minutos), caracteriza-se pelo total relaxamento muscular, em que o corpo está descontraído, mas a mente continua atenta e, por isso, é possível acordar facilmente (por exemplo na presença de um ruído). Nesta fase, as BZDs prolongam a sua duração ao aumentarem o sono do tipo *nonrapid eye movement* (NREM). De notar que na fase I, o sono também é do tipo NREM;(6,7)
3. Na 3ª fase (\pm 30 minutos), inicia-se o sono profundo, em que para além do relaxamento dos músculos, o corpo encontra-se menos sensível aos estímulos externos. Neste estádio, as BZDs encurtam o período do sono do tipo *rapid eye movement* (REM), mas a frequência com que estes períodos ocorrem é superior;(6,7)
4. Na 4ª e última fase (varia desde os 10 minutos até um máximo de 30 minutos), os olhos movimentam-se muito rapidamente, o batimento cardíaco eleva-se e caracteriza-se pelo aparecimento dos sonhos. Com a ação das BZDs, a ocorrência do sono do tipo NREM é diminuta e o sono com maior relevo é o do tipo REM.(6)

Os indivíduos que sofrem de insónias não conseguem transitar do sono da primeira fase para a segunda ou não conseguem manter um sono contínuo, porque nunca alcançam o sono REM. Destas quatro fases onde as BZDs podem atuar, destacam-se as duas primeiras, em que existe um prolongamento do sono do tipo NREM (responsável pelo aumento total do sono), comparativamente com as outras duas, onde ocorre uma redução deste tipo de sono, no entanto as duas últimas fases não são tão relevantes na indução do sono.(5)

A utilização das BZDs com o objetivo de se alcançar o maior proveito dos seus efeitos hipnóticos não se deve estender por um período de tempo superior a 1-2 semanas, uma vez que tal situação está suscetível a fenómenos de tolerância.(6,7)

Esta ação está indicada para o tratamento de insónia patológica e preconiza-se a utilização de apenas uma BZD por uma duração máxima de 4 semanas (pode-se prolongar este tempo após uma reavaliação médica), incluindo um período de descontinuação. As normas da DGS incluem um algoritmo para o tratamento sintomático da insónia, que se encontra no Anexo 2.(9)

6.3.Efeito Anestésico

As BZDs mais utilizadas com esta finalidade são o Diazepam, o Lorazepam e o Midazolam. Quando se pretende utilizar as BZDs para se obter um efeito anestésico, estas são administradas por via IV, normalmente em combinação com outros fármacos. Esta ação depende principalmente das propriedades físico-químicas, sendo variável o tempo necessário para o início e duração do efeito.(6)

Quando administradas em doses elevadas, as BZDs podem contribuir para uma depressão respiratória persistente; esta situação está relacionada com os elevados $t_{1/2}$ e com a formação de metabolitos ativos. Porém, existe um antídoto que permite reverter a ação anestésica das BZDs: o Flumazenilo.(6,7)

6.4.Efeito Anti Convulsionante

As BZDs apresentam um efeito anti convulsionante através da inibição do desenvolvimento e propagação da atividade elétrica epileptiforme no SNC. Quando existe seletividade adequada das BZDs para os recetores GABA_A, esta ação pode ser alcançada sem causar uma depressão acentuada do SNC. Algumas das BZDs que apresentam este grau de seletividade são o Clonazepam, o Nitrazepam, o Lorazepam e o Diazepam que são muito úteis no controlo de convulsões epiléticas, da privação alcoólica e de algumas intoxicações (tais como as causadas pela estricnina).(6,7)

6.5.Relaxamento Muscular

As BZDs exercem um efeito inibitório nos reflexos poli sinápticos e da transmissão internuncial (entre neurónios) e, em doses elevadas, são responsáveis por impedir a transmissão até à junção muscular esquelética. Esta ação das BZDs é aproveitada quando se pretende impedir a contração dos músculos voluntários, tal como por exemplo nos casos de espasmo muscular.(6)

6.6.Efeitos na Função Respiratória e Cardiovascular

As manifestações das BZDs nos Sistema Respiratório e Cardiovascular dependem da dose, sendo que se manifestam de forma mais significativa quando administradas por via IV. Em doses hipnóticas, ocorre indução do sono em indivíduos saudáveis, porém em pessoas com doenças pulmonares (ex.: asma) pode ocorrer depressão respiratória significativa. Em casos de overdose de BZDs ocorre depressão do centro respiratório, o que pode, em situações extremas, conduzir à morte.(6)

Ao nível cardiovascular, as doses hipnóticas de BZDs não apresentam qualquer manifestação em indivíduos saudáveis, no entanto, se estes tiverem algum problema cardíaco (ex.: Hipotensão ou Insuficiência Cardíaca), tal pode induzir depressão cardíaca, resultado da ação nos centros vasomotores. Em doses superiores ao

recomendado, a contractilidade do miocárdio e o tónus vascular ficam reduzidas, o que leva a um colapso circulatório.(6)

6.7. Abstinência Alcoólica

As BZDs recomendadas como primeira linha para o tratamento dos sintomas de abstinência alcoólica são as de duração intermédia a longa, como o Clordiazepóxido, Diazepam e Lorazepam.(19,20) . Atualmente, utiliza-se as BZDs em concomitância com outros fármacos (agonistas α , bloqueadores β , Carbamazepina e Valproato).(20)

A efetividade do tratamento com as BZDs deve-se à sua ação nos recetores GABA_A, recetores estes que têm atividade mínima nos doentes com esta patologia, o que contribui para o aparecimento dos sintomas característicos da abstinência (tais com tonturas e *Delirium tremens*). As BZDs são o tratamento *gold-standard* na prevenção das manifestações clínicas desta abstinência.(20,21)

7. Interações Medicamentosas

As interações das BZDs com outros fármacos podem ser divididas em 2 grandes tipos: farmacodinâmicas e farmacocinéticas.(18) (Anexo 3)

As interações medicamentosas mais relevantes das BZDs são as que envolvem os depressores do SNC, tais como os barbitúricos, os analgésicos opióides e o álcool.(6,7,18) A administração concomitante de BZS com qualquer uma das substâncias citadas desencadeia um efeito aditivo, ou seja, potencia a ação depressora no SNC.(6,7,18) Esta interação depende não só dos fatores farmacodinâmicos e farmacocinéticos, mas também está relacionada com a idade do indivíduo.(7,8)

Assim, esta interação tem aplicação terapêutica quando estes compostos são utilizados como adjuvantes na prática anestésica ou no tratamento de estados de mal epilético.(6,7) Porém, as doses devem ser administradas corretamente, porque com doses superiores ao recomendado, as interações podem causar graves consequências

(depressão do SNC significativamente aumentada), originando depressões respiratórias graves, que podem ser fatais.(6,7) Nestas situações, deve-se administrar imediatamente Flumazenilo, o antagonista específico das BZDs.(6)

Outro tipo de fármacos que interagem sinergicamente com as BZDs, de modo a causar depressão no SNC pertencem à classe dos hipnóticos, neurolépticos e anti convulsionantes. Os anti-histamínicos (principalmente os que causam sonolência), os anti-hipertensivos e os antidepressivos tricíclicos, interagem com a toma das BZDs, mas com efeitos menos pronunciados no SNC.(3,6)

8. Efeitos Adversos

Em geral, as BZDs são fármacos seguros e bem tolerados, sendo que a descontinuação desta medicação devido ao aparecimento de efeitos adversos é rara.(8,18)

Contudo, as BZDs estão associadas a vários efeitos paradoxais, entre os quais os mais comuns são: sonolência, falta de concentração, ataxia (descoordenação dos movimentos musculares voluntários), fraqueza muscular, diplopia (perceção de duas imagens de um único objeto), vertigem, confusão e amnésia (problemas de memória).(3,4)

O tratamento com BZDs também pode estar associado a reações alérgicas (principalmente cutâneas, tais como erupções), hepatotóxicas e hematológicas (ex.: anemia hemolítica), contudo a incidência destas é mínima.(3)

Por um lado, as BZDs de longa duração estão mais vulgarmente associadas à diminuição das capacidades cognitivas (ex.: amnésia) e aquelas que sofrem metabolismo oxidativo (reações de fase I) e $t_{1/2}$ mais longos são as que causam mais facilmente sedação prolongada.(3) Por outro lado, as BZDs de ação muito curta são responsáveis por causar irritabilidade e agressividade em alguns indivíduos, sendo que

estas reações (mais agudas) também podem estar relacionadas com o Síndrome de Abstinência, após uma rápida redução da dose ou supressão do uso.(3,7,10)

As BZDs, principalmente as de $t_{1/2}$ longa, tem efeitos secundários mais marcados na população idosa, em que a deterioração cognitiva já existente, associada ao envelhecimento e à demência, pode piorar.(3,10)

As principais reações adversas das BZDs ocorrem quando há uma utilização contínua e prolongada no tempo, das quais se podem destacar os fenómenos de tolerância e dependência.(3)

8.1. Inibição do recetor GABA: Flumazenilo

Como já referido, alguns dos possíveis efeitos adversos causados pelas BZDs podem ser revertidos de forma parcial ou total com o recurso ao Flumazenilo. Esta molécula é um derivado das 1,4-benzodiazepinas, produzida sinteticamente, com uma elevada afinidade para os locais de ligação do recetor GABA_A que se ligam com as BZDs. Deste modo, o Flumazenilo é um antagonista competitivo que bloqueia a ação das BZDs, mas que não causa qualquer alteração na ligação de outras substâncias (tais como etanol, opióides e outros anestésicos) a este recetor, uma vez que interagem noutros locais de ligação.(6,22)

O Flumazenilo é aprovado não só para reverter a inibição do SNC em casos de overdose, mas também para acelerar a reversão de procedimentos de anestesia e de diagnóstico. Este fármaco atua rapidamente, mas o seu efeito também é de curta duração ($t_{1/2}$ de 0,7-1,3 horas), devido a sua Clearance hepática. Assim, como de forma geral as BZDs têm $t_{1/2}$ superiores ao Flumazenilo, é necessário este ser administrado repetidamente de modo a que haja uma ação constante.(6,22)

As reações adversas do Flumazenilo correspondem a agitação, confusão, tonturas e náuseas, sendo que também pode causar sintomas de abstinência severos em doentes que desenvolveram dependência significativa às BZDs ao longo do tempo.(6,22)

9. Contraindicações

As BZDs interagem com outros fármacos e substâncias (ex.: os alimentos) quando é feita a sua administração concomitante. A nível de utilização terapêutica, estas interações apresentam dois pontos de vista diferentes. Por um lado, podem apresentar resultados benéficos, sendo por isso utilizados em diversas situações práticas. Por outro lado, podem desenvolver-se complicações no indivíduo (efeitos nocivos), e por isso torna-se imperativo evitar que estas ocorram. Assim, é este último tipo de interações que tem de se ter especial cuidado e que são alguns exemplos de contraindicações da utilização das BZDs.

Alergia a BZDs

Doentes com hipersensibilidade conhecida às BZDs ou a qualquer um dos excipientes utilizados na formulação.(23)

Miastenia gravis, insuficiência respiratória, apneia do sono, insuficiência hepática e glaucoma

Em doentes com estas patologias está contraindicada a toma de BZDs.(23,24)

Depressores do SNC

Doentes em tratamento com barbitúricos, antidepressivos, anti-histamínicos, anti convulsivantes e analgésicos opióides que causam depressão do SNC não podem associar BZDs porque têm um efeito sinérgico positivo.(1,25) As BZDs estão contraindicadas em doentes com antecedentes de abuso ou dependência de substâncias (exceto no tratamento do síndrome de abstinência alcoólica ou na ansiedade associada ao síndrome de abstinência de opióides).(9,10)

Gravidez

O uso de BZDs em grávidas acarreta um elevado risco para o neonato, porque a exposição continuada do feto a estes fármacos pode desencadear após o nascimento o Síndrome de Abstinência Neonatal. Na prescrição de BZDs em grávidas tem também de se ponderar a relação benefício/risco devido ao possível efeito teratogénico por exposição congénita.(4,26)

Amamentação

Nas mulheres a amamentar e que tomam BZDs, é possível a presença destas substâncias no leite materno, sendo por isso necessário monitorizar os níveis séricos do bebé relativamente aos efeitos adversos no SNC.(4,27)

Crianças

Deve-se evitar o uso de BZDs nas crianças, porque ocorrem muito frequentemente efeitos indesejáveis, particularmente reações paradoxais (desinibição e atos agressivos), confusão com manifestação alucinatória e elevado risco de dependência.(17)

CONSUMO DE BENZODIAZEPINAS EM PORTUGAL E O SEU IMPACTO NA SAÚDE

10. Consumo de Benzodiazepinas em Portugal

As BZDs são uma das classes farmacológicas mais prescritas no mundo. De acordo com os dados da *International Narcotics Control Board* (INCB), a Europa é o continente com o maior consumo de BZDs, consumo este que tem vindo a aumentar nos últimos anos. De facto, entre os países pertencentes à Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), Portugal é aquele que apresenta o maior consumo de substâncias ansiolíticas, hipnóticas e sedativas, onde se destacam as BZDs.(3,11,28)

10.1. Apresentações Comercializadas

As BZDs têm diferentes apresentações comerciais, indicadas no tratamento de uma patologia específica, porém estes fármacos também têm outros efeitos para além dos quais são comercializados. Encontram-se destacadas na tabela do Anexo 4, não só as suas principais apresentações, bem como as vias de administração, exemplos das suas indicações terapêuticas e quais as dosagens em que são normalmente tomadas.(8,18)

10.2. Estatística

Portugal é o país da OCDE que apresenta os valores mais elevados de Dose Diária Definida (DDD) para substâncias ansiolíticas, hipnóticas e sedativas (onde se incluem as BZDs) para o ano de 2015 (informação mais recente à data), ou seja, da sua dose média diária de manutenção para a sua indicação principal, por uma determinada via de administração. Este valor é expresso em quantidade de princípio ativo e está

relacionado apenas com a população adulta (indivíduos entre os 18 e os 65 anos de idade).(10,11) (Anexo 5)

Outra variável relevante para a análise destes dados é a DDD por 1000 habitantes/dia (DHD). Esta indica a proporção da população que recebe tratamento diariamente (medicamentos administrados cronicamente) com um determinado fármaco numa determinada dose média. Para se calcular este parâmetro, recorre-se à seguinte fórmula:(11)

$$DHD = \frac{\text{totalDDD} * 1000 \text{hab.}}{\text{n}^\circ \text{dias} * \text{população}} \quad (11)$$

Assim, em 2015, Portugal consumiu 114 DHD no mercado total (referente à OCDE) e 96 DHD no mercado participado.(10,11)

Comparando o consumo de BZDs em Portugal com outros países europeus, tais como a Dinamarca, a Finlândia e a Noruega, verifica-se que Portugal utiliza maioritariamente as BZDs ansiolíticas, destacando-se as de ação intermédia, e utiliza em menor proporção as BZDs de ação hipnótica. (Anexo 6) Em contrapartida, comparativamente com estes 3 países, Portugal é o que menos utiliza análogos das BZDs (como por exemplo, o Zolpidem).(11) (Anexo 7) As três BZDs ou *Z-Drugs* mais comuns em vários países da Europa em 2018 encontram-se destacadas no Anexo 8.(29)

A nível nacional, no ano de 2016, pode-se afirmar que foram dispensadas BZDs ou análogos pelo menos uma vez a 1,9 milhões de portugueses. Destes utentes, a maioria são do sexo feminino (cerca de 70%) e encontram-se na faixa etária entre os 55 e os 79 anos (52% do sexo feminino). (Anexo 9) Também se verifica que o consumo destes fármacos aumenta com a idade.(11) (Anexo 10)

A prescrição das BZDs e dos seus análogos pode ser efetuada em diversos locais, destacando-se os públicos – hospitais e cuidados de saúde primários (CSP)

(69%), em relação aos privados – hospitais e consultórios médicos (31%).(11)
(Anexo 11)

Em 2016, observou-se uma maior utilização das BZDs e dos seus análogos na Administração Regional de Saúde (ARS) do Norte, a que teve uma menor utilização foi a ARS do Algarve e a ARS do Centro apresentou uma utilização intermédia comparativamente com as anteriores (se considerarmos a prescrição das ARSs por total de utilizadores). Em todas as ARSs, as BZDs e análogos mais prescritos por ordem decrescente são o Alprazolam, o Lorazepam e o Diazepam.(11) (Anexo 12)

Ao analisar a utilização das BZDs e análogos por número de habitantes, a ARS Centro apresenta um valor um pouco superior à ARS do Norte, seguindo-se a ARS Alentejo, Lisboa e Vale do Tejo e Algarve.(11) (Anexo 13)

Comparando a situação atual com a que se verificava no início do século XXI (entre 1999 e 2003), Portugal já era um dos países europeus com maior consumo de BZDs, apesar de já existirem diversas recomendações para a sua utilização restrita. Deste modo, já nesta altura o consumo de BZDs em Portugal era considerado preocupante pelo INCB e era aconselhado o reforço de iniciativas conducentes a uma diminuição do uso crónico destes fármacos.(28)

11. Saúde Pública

As BZDs são fármacos muito prescritos e que apresentam um elevado consumo em todo o mundo. Embora sejam bem toleradas, a sua utilização em grande escala tem vindo a aumentar o risco de diversos fenómenos, tais como a dependência e a tolerância, o que dificulta a interrupção do tratamento, por conduzirem ao aparecimento do síndrome de abstinência. O Programa Nacional para a Saúde Mental (PNSM) afirma que o crescimento contínuo no número de prescrições de ansiolíticos representa um risco para a Saúde Pública.(11)

Segundo o Relatório de Primavera de 2016 do Observatório Português dos Sistemas de Saúde: “Sem querer diabolizar esta classe farmacológica, útil e necessária, é preciso assumir a existência de um problema de saúde pública na prescrição de benzodiazepinas.”(30,31)

Atualmente, a nível internacional, as BZDs estão sob controlo e vigilância apertada, todavia ainda não é possível ter acesso a dados fidedignos de modo a monitorizar a utilização destas substâncias na comunidade.(31)

Apesar de existirem diversas normas publicadas acerca do uso apropriado das BZDs, a verdade é que a prescrição e a toma inadequadas destes fármacos continuam a ser uma preocupação.(3)

11.1. Tolerância e Dependência

A maioria dos problemas relacionados com as BZDs deve-se às suas reações adversas, das quais se destacam os fenómenos de tolerância, dependência e síndrome de abstinência.

O tratamento prolongado com BZDs pode originar tolerância, uma vez que ao longo do tempo, a sensibilidade dos recetores fica reduzida, levando a uma diminuição da resposta, mesmo não havendo abuso ou aumento da dose destes fármacos. Assim, a tolerância manifesta-se por perda da eficácia das BZDs, sendo necessário aumentar a dose destes fármacos para se verificar os mesmos efeitos.(3,6)

A tolerância desenvolve-se de forma gradual, no entanto ao nível do efeito hipnótico necessita apenas de poucas semanas (com doses regulares) para se observar, enquanto que ao nível do efeito ansiolítico surge mais lentamente.(3) De facto, a tolerância não tem tanta tendência a surgir, quando a prescrição é relacionada com os efeitos ansiolíticos e relaxamento muscular das BZDs.(18,32)

Também associado ao uso regular das BZDs (entre várias semanas a meses), pode desenvolver-se dependência. Esta característica das BZDs manifesta-se após

uma rápida redução da dose ou interrupção abrupta da sua administração, verificando-se sintomas associados de Abstinência. Estes sintomas podem surgir a nível físico: tensão muscular, astenia, espasmos, parestesias e distúrbios auditivos e visuais, e a nível psicológico: distúrbios de pânico e ansiedade, agitação, depressão e distúrbios de sono.(3,8,10,32,33)

Alguns dos fatores que promovem o desenvolvimento da dependência são: uso prolongado, curta duração de ação, altas doses, alta potência, dependência de outros medicamentos ou de álcool, alterações de personalidade e uso sem supervisão médica.(3,32)

11.2. Consequências

Automedicação

Atualmente, cada vez mais pessoas se automedicam sem antes irem a uma consulta médica ou pedir conselhos ao farmacêutico. As BZDs são uma das classes farmacológicas mais utilizadas desta forma e estes fármacos, devido aos seus efeitos, são mais “explorados” pela população que já possui dependências (tais como álcool ou opióides).(29,34,35)

A automedicação das BZDs tem uma prevalência superior na população idosa feminina, que considera esta prática segura, originando um maior número de reações adversas.(25,29,35)

Alcoolismo

O alcoolismo é um problema em expansão e de grande impacto na Saúde Pública; cerca de 8,5% da população mundial é afetada e ocorrem cerca de 2,5 milhões de óbitos por ano. Estes indivíduos caracterizam-se por terem comportamentos potencialmente aditivos, dos quais se destaca o abuso na toma de medicação (entre a qual se encontram as BZDs), relativamente à prescrita pelo médico.(19–21)

Ao serem prescritas BZDs para o tratamento dos sintomas de abstinência alcoólica e tendo em conta o comportamento aditivo destes doentes, estes normalmente ingerem bebidas alcoólicas e BZDs em simultâneo. Estas substâncias apresentam uma interação sinérgica, uma vez que ambas causam depressão do SNC. Assim, verifica-se que um elevado número de óbitos relacionados com o consumo excessivo de álcool se atribuí a indivíduos que também tomavam BZDs.(19–21)

Acidentes de viação

O risco de ter acidentes rodoviários é superior quando está associado a indivíduos que tomam BZDs. Cerca de 2% da população mundial toma BZDs diariamente, sendo que 1% são condutores. Os acidentes de viação relacionados com as BZDs são mais frequentes na população feminina e idosa, uma vez que estas são as principais consumidoras destas substâncias.(36–39)

Assim, é necessário que os profissionais de saúde informem os utentes acerca dos riscos inerentes associados à toma destes fármacos quando se conduz. Por outro lado, os agentes da autoridade devem realizar mais operações nas vias rodoviárias de modo a detetar indivíduos que consumam estas substâncias, de forma a prevenir acidentes de viação.(37–39)

Poluição dos rios

Atualmente, começa a haver uma maior preocupação ambiental, nomeadamente na monitorização das substâncias farmacológicas contaminantes das águas que abastecem as populações. O aumento da prescrição de fármacos psicotrópicos, particularmente BZDs e antidepressivos, em combinação com técnicas ineficazes de tratamento, leva à deteção destas substâncias em maiores concentrações na superfície das águas dos rios.(40,41)

As BZDs são moléculas muito resistentes à foto degradação, o que aumenta a sua persistência em meio aquático e promove a formação de depósitos de sedimentos. Assim, tal acarreta graves problemas para a Saúde Pública, porque a água trata-se de

um recurso natural essencial à vida e por consequência os organismos marinhos e a água são contaminados, fazendo ambos parte da alimentação humana. As BZDs mais frequentemente encontradas nos rios são Alprazolam, Bromazepam, Clobazam e Oxazepam.(40,41)

População Geriátrica

Os idosos são uma população que se encontra mais debilitada e que tem associadas várias doenças e, como tal, são polimedicados. Assim, o risco de ocorrência de quedas que levam a fraturas da anca é aumentado em mais de 50% na população geriátrica que toma BZDs. Nestes indivíduos, a administração de BZDs também se encontra muito relacionada com problemas cognitivos, sendo que estes podem ser primários ou já pré-existentes (e nestes casos agravam-se).(16,36,38,39,42)

A toma crónica de BZDs em idosos está associada a uma maior incidência de pneumonia de aspiração, falência respiratória, coma e até morte.(16,38,42)

12. Papel do Farmacêutico

Atualmente, a toma incorreta de BZDs representa um grave perigo para a Saúde Pública, ou seja, trata-se de um problema que necessita da participação de todos os intervenientes neste processo, de modo a que se possa minimizar as suas consequências e até mesmo travá-las. Para tal, torna-se imperativo tomar um conjunto de medidas a diferentes níveis do ciclo de vida destes medicamentos, desde a sua prescrição, até ao aconselhamento na sua dispensa (ambos a cargo dos profissionais de saúde) e finalizando-se com o seu consumo pela população (mais especificamente os doentes).(3,4)

Com o objetivo de combater a situação atual, estão enumeradas de seguida diversas ferramentas ao nosso dispor.(3)

12.1. Prescrição Médica

Habitualmente, a prescrição é o primeiro contacto que os doentes têm com as BZDs, através da consulta médica. Assim, esta etapa é fundamental na consciencialização da população acerca de qual o regime terapêutico mais indicado e da melhor forma de o conciliar com o seu dia-a-dia.(3,10)

A conversa entre o médico e o doente é de especial importância, porque é o momento em que o doente pode explicar os seus sintomas (de preferência a que o médico consiga percebê-los em toda a sua extensão e gravidade). Neste contexto, a prescrição dos medicamentos e respetivas doses podem ser as mais adequadas à realidade sintomatológica individual.(10,17)

A consulta médica também é a fase em que o doente deverá apresentar e o médico esclarecer todas as dúvidas sobre o tratamento que o doente irá iniciar, desde qual a sua duração, dentro de quanto tempo se verificam os seus benefícios e quais as suas limitações (o que ajuda a evitar o recurso a tratamento crónicos para tratar situações agudas).(3,10,17)

De notar que antes de se efetuar qualquer prescrição de BZDs, deve-se primeiro aconselhar intervenções não farmacológicas, principalmente nas situações menos graves. Estas podem ocorrer a nível psicológico nos casos de ansiedade, tendo como exemplo terapia de grupo e de autoajuda. Quando esta abordagem não é suficiente, deve-se prescrever uma BZD (apenas uma se possível), iniciando-se sempre com uma dose baixa e, progressivamente, aumentar até atingir a Dose Mínima Eficaz.(3,10,17,43)

Depois desta primeira consulta, deve-se avaliar a eficácia da terapêutica após uma semana do início da toma. Assim, o doente deve ser seguido ao longo do tempo pelo mesmo médico (se possível), com o intuito de se avaliar constantemente a necessidade de tratamento a curto e a longo prazo, bem como instaurar um plano para terminar a terapêutica (quando aplicável).(3,10)

Para esta descontinuação ser feita corretamente, deve-se descontinuar gradualmente o fármaco durante um período que pode ir de 4 semanas a 1 ano (variável consoante o indivíduo em causa e o tempo de terapêutica). É recomendado reduzir a toma inicial de BZD em 50% a cada semana, porém se tal estiver na origem de sintomas de abstinência, deve manter-se esta dose até terminarem os sintomas (preferencialmente não aumentar) e, de seguida, iniciar o desmame com redução de 10 a 25% da dose inicial a cada 2 semanas.(3,10,33,44)

12.2. Aconselhamento Farmacêutico

O farmacêutico tem um papel preponderante no primeiro aconselhamento junto do utente, nos casos em que este se dirige à farmácia a solicitar ajuda, por apresentar sintomas de ansiedade/insónias. Antes de ir ao médico, o farmacêutico deve tentar perceber a gravidade da sintomatologia e orientar para a melhor solução (como por exemplo, psicoterapia, consultar o médico de família ou um especialista e em caso extremo, ir à urgência).(10)

Após a prescrição, o aconselhamento passa não só pelo médico, mas também deve ser feito pelo Farmacêutico. O papel do Farmacêutico é de extrema relevância devido à sua acessibilidade, uma vez que tem um contacto direto e imediato com o utente na Farmácia Comunitária. Assim, esta é a classe de profissionais de saúde com mais informações ao seu dispor para aconselhar os doentes acerca das melhores práticas relacionadas com as condições da toma das BZDs e esclarecer qualquer possível dúvida.(10)

Como exemplos de medidas que o Farmacêutico pode informar/esclarecer o utente tem-se:

- Utilizar as BZDs em casos de ansiedade e insónias, apenas se estas situações forem patológicas, ou seja, evitar quando as manifestações são ligeiras a moderadas;(11)

- A toma destes medicamentos apenas deve ocorrer após uma cuidadosa avaliação por parte de um especialista e quando as medidas não farmacológicas não obtiveram resultados satisfatórios;(3)
- Quando se faz a administração destes fármacos, recorrer sempre primeiro à menor dose eficaz e no menor tempo possível. Por exemplo, o tempo máximo da prescrição de uma BZD para uma insónia causada por um trauma é de 2-3 dias, no entanto se a insónia estiver relacionada com uma doença, o tratamento poderá ser prolongado para um período de 2-3 semanas, com uma utilização intermitente;(3,10)
- Quando o utente inicia a toma de BZDs, deve informar-se sobre os possíveis efeitos adversos, interações com outras substâncias, precauções em populações específicas e de que deve seguir exatamente o regime posológico estabelecido com o médico (nunca aumentando a dose nem interrompendo o tratamento);(45)
- No caso de se tratar de uma terapêutica prolongada, deve alertar-se sobre a perda de eficácia e possível dependência a estes medicamentos ao longo do tempo. Também é importante destacar quais os sintomas (abstinência) que podem ocorrer aquando a interrupção abrupta;(45)
- Em doentes que pretendam descontinuar a toma de BZDs, deve sugerir-se qual o melhor período do ano para tal (alturas de menor stress ou de férias), nunca fazer esta interrupção de forma repentina, mas sim de forma gradual, registando todo esse percurso e sempre com o apoio do médico de família e, se necessário, obter ajuda em grupos de apoio.(45)

12.3. Mitos

Se iniciar a toma de BZDs, tenho de o fazer para sempre.

ERRADO – A duração do tratamento de BZDs está circunscrita a um máximo de 12 semanas dependendo da sua indicação.(4,9)

As BZDs podem-se parar de tomar de forma repentina.

ERRADO – A interrupção da toma das BZDs deve ser feita de forma gradual, de forma a evitar os sintomas de abstinência.(46)

Se iniciar a toma de BZDs, tenho de ir aumentando a dose ao longo do tempo.

CERTO – No caso da toma crónica das BZDs ocorre perda de eficácia e de forma a se obter os mesmos efeitos é necessário aumentar a dose.(1,4,25,45)

O álcool corta o efeito das BZDs.

ERRADO – O álcool potencia os efeitos depressores do SNC das BZDs.(20,21,45)

As BZDs afetam o desempenho sexual.

ERRADO – Em estudos recentes, não se verifica qualquer relação entre a toma de BZDs e o desempenho sexual.(47)

As BZDs ajudam a perder peso/diminuir o apetite.

CERTO – Um dos efeitos adversos da toma das BZDs é a diminuição do apetite e, por isso, estes fármacos são utilizados em dietas.(45)

CONCLUSÃO

As BZDs são fármacos seguros quando utilizados nas indicações terapêuticas indicadas, respeitando as doses prescritas e durante períodos de tempo reduzidos. Porém, a toma prolongada/crónica destes medicamentos pode originar efeitos adversos pronunciados, incluindo tolerância, dependência e sintomas de abstinência quando ocorre interrupção súbita. Assim, é necessário fazer-se uma descontinuação gradual destas substâncias.

As BZDs são uma das classes farmacológicas mais utilizadas em Portugal. Tal acontece porque há uma excessiva prescrição relativamente às indicações clínicas aprovadas e a utilização destes fármacos ocorre em geral por períodos superiores aos recomendados. Para além disso, existe uma baixa adesão às orientações para a descontinuação gradual e insuficientes reavaliações do tratamento com BZDs.

Esta realidade de consumo de BZDs para além de recomendado está na origem de várias consequências, tais como acidentes de viação, quedas e fraturas na população idosa e poluição do meio ambiente. Deste modo, todos estes fatores estão na origem de um grave problema de Saúde Pública.

De forma a contrariar a situação atual, é importante informar tanto os consumidores como todos os profissionais de saúde envolvidos. Esta sensibilização dirige-se não só aos médicos a nível da prescrição, como também aos farmacêuticos no aconselhamento.

O farmacêutico é muitas vezes o profissional de saúde que estabelece um primeiro contacto com o utente, tendo um papel de destaque na sua orientação e informação. Para isso, deve esclarecer o utente sobre quaisquer dúvidas e identificar as possíveis reações adversas, contraindicações e interações medicamentosas, assim como as características intrínsecas do utente que o tornem mais predisposto a situações de risco, tais como comportamentos abusivos. Contudo, deve sempre realçar os benefícios das BZDs associados à terapêutica, destacando-se o tempo prescrito para o

tratamento de cada patologia e a importância de se realizar um desmame faseado aquando da interrupção.

Este trabalho ajudou-me a perceber a realidade e o impacto da toma de BZDs em Portugal. No futuro, penso que a prescrição de BZDs só deveria ser efetuada após uma consulta multidisciplinar, ou seja, envolvendo a presença de um médico especialista e de um farmacêutico. Como farmacêutico, estou mais desperto para este problema e sei que medidas posso adotar para o minimizar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schmitz A. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. *Ment Heal Clin.* 2016;6(3):120–6.
2. Persona K, Madej K, Knihnicki P, Piekoszewski W. Analytical methodologies for the determination of benzodiazepines in biological samples. *J Pharm Biomed Anal.* 2015;113:239–64.
3. Simón A. Uso racional de benzodiazepinas. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento - Ordem dos Farmacêuticos.* 2006;3–4.
4. Ait-Daoud N, Hamby AS, Sharma S, Blevins D. A Review of Alprazolam Use, Misuse, and Withdrawal. *J Addict Med.* 2018;12(1):4–10.
5. Matheson E, Hainer BL. Insomnia: Pharmacologic Therapy. *Am Fam Physician.* 2017;96(1):29–35.
6. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology.* 14ª edição 2018. 373–387, 419–420, 442–443, 569, 575 p.
7. Osswals W, Guimarães S. *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas.* 6ª edição. Porto Editora; 2014. 95–101 p.
8. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 13ª edição. New York: McGraw-Hill Education; 2017. 458–471 p.
9. Direção-Geral de Saúde. Tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos. Norma 055/2011 da Direção-Geral da Saúde. 2015;1–10.
10. Faria Vaz A, Magalhães AS, Lourenço A, Costa J, Guerreiro M, Ribeiro N. Utilização de Benzodiazepinas: Um grave problema de saúde pública. *Boletim Terapêutico - ARS LVT.* 2017;1:1–6.
11. Direção de informação e planeamento estratégico - INFARMED. Benzodiazepinas e Análogos. 2016;2.
12. Manchester KR, Lomas EC, Waters L, Dempsey FC, Maskell PD. The emergence of new psychoactive substance (NPS) benzodiazepines: A review. *Drug Test Anal.* 2018;10(1):37–53.
13. Kelly R. Tan, Uwe Rudolph, Christian Lüscher. Hooked on benzodiazepines: GABA_A receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci.* 2014;34(4):188–97.

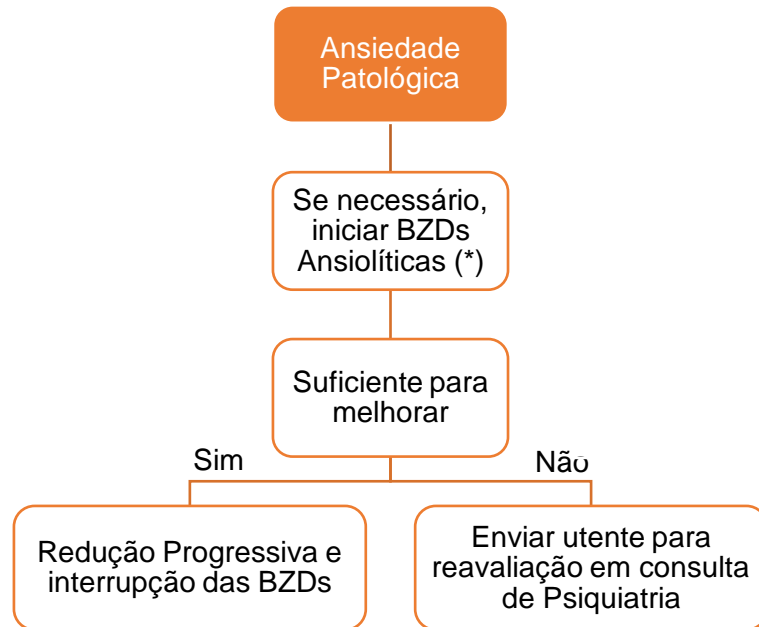
14. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013;13(2):214–23.
15. Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on GABA A receptors. *Br J Pharmacol*. 2006;148(7):984–90.
16. Vukčević NP, Ercegović GV, Šegrt Z, Djordjević S, Stošić JJ. Benzodiazepine poisoning in elderly. *Vojnosanit Pregl*. 2016;73(3):234–8.
17. Revet A, Yrondi A, Montastruc F. Good practices in prescribing benzodiazepines. *La Presse Medicale*. 2018;47(10):872–7.
18. Koda-Kimble M, Young L, Alldredge B, Corelli R, Guglielmo BJ, Kradjan W, et al. *Applied Therapeutics: The clinical use of drugs*. 11^a edição. 2017.
19. Askgaard G, Hallas J, Fink-Jensen A, Molander AC, Madsen KG, Pottegård A. Phenobarbital compared to benzodiazepines in alcohol withdrawal treatment: A register-based cohort study of subsequent benzodiazepine use, alcohol recidivism and mortality. *Drug Alcohol Depend*. 2016;161:258–64.
20. Attilia F, Perciballi R, Rotondo C, Capriglione IDA, Iannuzzi S, Attilia ML, et al. Alcohol withdrawal syndrome: diagnostic and therapeutic methods. 2018;53(3):118–22.
21. Liang J, Olsen RW. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: The role of GABAA receptors. *Acta Pharmacol Sin*. 2014;35(8):981–93.
22. Lader M, Kyriacou A. Withdrawing Benzodiazepines in Patients With Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(1):1–8.
23. Infomed. Infomed - Base de Dados de Indicação de Uso Humano [Internet]. Infarmed. 2019. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>
24. Park MY, Kim WJ, Lee E, Kim C, Son SJ, Yoon JS, et al. Association between use of benzodiazepines and occurrence of acute angle-closure glaucoma in the elderly: A population-based study. *J Psychosom Res*. 2019;122(Julho 2018):1–5.
25. Weaver MF. Prescription sedative misuse and abuse. *Yale J Biol Med*. 2015;88(3):247–56.
26. Raffaelli G, Cavallaro G, Allegaert K, Wildschut ED, Fumagalli M, Agosti M, et al. Neonatal Abstinence Syndrome: Update on Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Pharmacotherapy*. 2017;37(7):814–23.
27. Chow CK, Koren G. Sedating drugs and breastfeeding. *Can Fam Physician*. 2015;61(3):241–3.

28. Furtado C, Teixeira I. Utilização de benzodiazepinas em Portugal continental (1999-2003). *Acta Med Port.* 2006;19(3):239–46.
29. Lyphout C, Yates C, Margolin ZR, Dargan PI, Dines AM, Heyerdahl F, et al. Presentations to the emergency department with non-medical use of benzodiazepines and Z-drugs: profiling and relation to sales data. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(1):77–85.
30. Netfarma.pt. Benzodiazepinas e medicamentos oncológicos em destaque. *Farmácia Distribuição.* 2016;289:6–7.
31. Observatório Português dos Sistemas de Saúde. Relatório de Primavera 2016. *Saúde Procura Novos Caminhos.* 2016;57–78.
32. Kuniishi H, Ichisaka S, Yamamoto M, Ikubo N, Matsuda S, Futora E, et al. Early deprivation increases high-leaning behavior, a novel anxiety-like behavior, in the open field test in rats. *Neurosci Res.* 2017;123:27–35.
33. Rickels K. Treatment of benzodiazepine dependence. *Med J Aust.* 2015;146(2):112.
34. Brands B, Blake J, Marsh DC, Sproule B, Jeyapalan R, Li S. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addict Dis.* 2008;27(3):37–48.
35. Berreni A, Montastruc F, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Abadie D, Durrieu G, et al. Adverse drug reactions to self-medication: A study in a pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(5):517–20.
36. Closs J. Benzodiazepines and Addiction: Myths and Realities. 2010;(7):26–9.
37. Herrera-Gómez F, Gutierrez-Abejón E, Criado-Espejel P, Álvarez FJ. The problem of benzodiazepine use and its extent in the driver population: A population-based registry study. *Front Pharmacol.* 2018;9(4):1–9.
38. Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, Olson CM, Carlyle M, Fuchs E, et al. Pharmacologic treatment of insomnia disorder: An evidence report for a clinical practice guideline by the American college of physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):103–12.
39. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs R D.* 2017;17(4):493–507.

40. Fernández-Rubio J, Rodríguez-Gil JL, Postigo C, Mastroianni N, López de Alda M, Barceló D, et al. Psychoactive pharmaceuticals and illicit drugs in coastal waters of North-Western Spain: Environmental exposure and risk assessment. *Chemosphere*. 2019;224:379–89.
41. Fick J, Brodin T, Heynen M, Klaminder J, Jonsson M, Grabicova K, et al. Screening of benzodiazepines in thirty European rivers. *Chemosphere*. 2017;176:324–32.
42. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(10).
43. The National Institute of Mental Health. Anxiety Disorders [Internet]. 2018 [acedido a 29 de Junho de 2019]. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders/index.shtml>
44. Faria Vaz A, Magalhães AS, Lourenço A, Costa J, Guerreiro M, Ribeiro N. Estratégias para a descontinuação de benzodiazepinas. *Bol Ter - ARS LVT*. 2017;Anexo I:1–9.
45. Faria Vaz A, Magalhães AS, Lourenço A, Costa J, Guerreiro M, Ribeiro N. Porque deve parar a toma de calmantes (Benzodiazepinas)? *Bol Ter - ARS LVT*. 2017;Anexo II:1–2.
46. Darker CD, Sweeney Brion P, Barry Joe M, Farrell Michael F. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2).
47. Mazzilli R, Angeletti G, Olana S, Delfino M, Zamponi V, Rapinesi C, et al. Erectile dysfunction in patients taking psychotropic drugs and treated with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Arch Ital di Urol e Androl*. 2018;90(1):44.

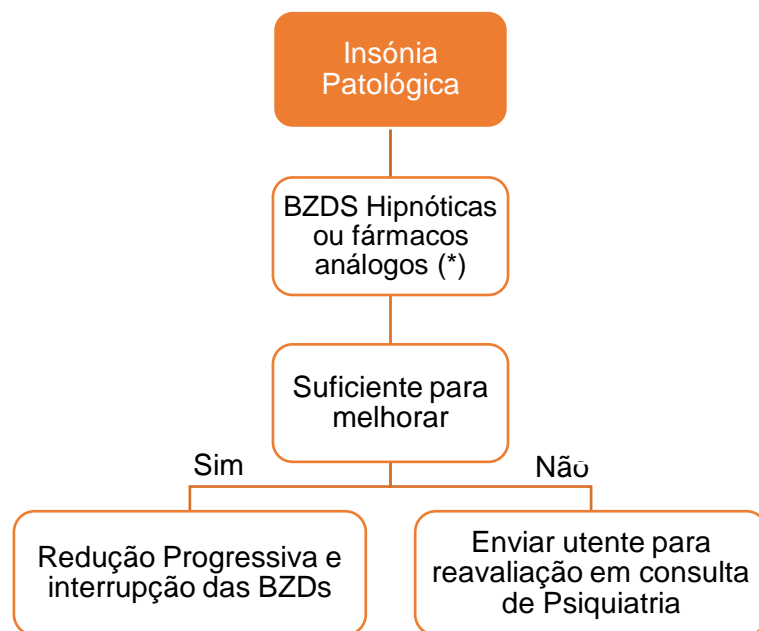
ANEXOS

Anexo 1 – Algoritmo do tratamento sintomático da ansiedade, segundo as normas da DGS.(9)



(*) – Durante um período até 12 semanas, incluindo a fase de descontinuação.

Anexo 2 – Algoritmo do tratamento sintomático da insónia, segundo as normas da DGS.(9)



(*) – Durante um período até 4 semanas, incluindo a fase de descontinuação.

Anexo 3 – Principais interações medicamentosas das BZDs.(18)

Fármacos	Efeito do Fármaco	Significado Clínico
<p>Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína e Rifampicina</p>	<p>Diminuição da C_P e dos efeitos clínicos das BZDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Triazolam e Midazolam podem ser ineficazes em doentes a tomar Rifampicina. • Carbamazepina reduz significativamente a C_P e os efeitos clínicos do Midazolam, Alprazolam e Clonazepam (podendo torná-los ineficazes).
<p>Inibidores da CYP3A4: Cetoconazol, Itraconazol, Nefazodona, Fluvoxamina, Fluoxetina, Eritromicina, Claritromicina, Cimetidina, Contracetivos Orais, Diltiazem, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir e Verapamilo</p>	<p>Aumento significativo da C_P das BZDs que sofrem metabolismo oxidativo (Alprazolam, Triazolam, Diazepam, Clorodiazepóxido e Clonazepam)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser necessário diminuir a dose de BZD devido ao aumento dos efeitos clínicos, como por exemplo a sedação e comprometimento psicomotor (estes efeitos são mais marcados no Alprazolam, Triazolam e Midazolam). • Cetoconazol e Itraconazol devem ser evitados em doentes a tomar Alprazolam e Triazolam. • Redução da dose de BZD é aconselhado quando Nefazadona, Fluoxetina ou Fluvoxamina são tomados com Alprazolam, Diazepam e Triazolam.
<p>Ritonavir</p>	<p>Inibição do metabolismo inicial do Alprazolam e Triazolam, seguido de indução posterior do metabolismo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Redução da dose de BZD é necessário inicialmente se for adicionado Ritonavir à terapêutica; um aumento da dose pode ser necessário posteriormente.
<p>Sumo de Toranja</p>	<p>Aumento da C_P do Diazepam, Alprazolam e Triazolam</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento dos efeitos clínicos das BZDs (sedação e comprometimento psicomotor) são possíveis.
<p>Omeprazol</p>	<p>Aumento da C_P do Diazepam e prolongamento do seu t_{1/2}</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento dos efeitos clínicos das BZDs (sedação e comprometimento psicomotor) são possíveis.

Fármacos	Efeito do Fármaco	Significado Clínico
Antiácidos e Ranitidina	Diminuição da taxa de absorção das BZDs	<ul style="list-style-type: none"> • Possível atraso no início dos efeitos clínicos das BZDs; é aconselhada a separação dos tempos de administração.
Ácido Valpróico e Probenecida	Diminuição significativa da Clearance do Lorazepam	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser necessário reduzir a dose de Lorazepam
Contracetivos Orais contendo Estrogénios	Diminuição da C_P das BZDs que sofrem Glucuronidação (Lorazepam, Oxazepam e Temazepam) e aumento da C_P das BZDs que sofrem metabolismo oxidativo através do CYP 3A4 (Alprazolam)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento ou diminuição dos efeitos clínicos das BZDs são possíveis.
Depressores do SNC	Aumento dos efeitos depressores do SNC das BZDs (sedação e comprometimento psicomotor)	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar administração de álcool com BZDs; ter atenção à utilização de outros depressores do SNC.
Alprazolam	Aumento da C_P da Digoxina	<ul style="list-style-type: none"> • É possível ocorrer toxicidade da Digoxina; é recomendado monitorizar níveis da Digoxina e possivelmente reduzir a sua dose.
BZDs	Depressão Respiratória e efeitos adversos a nível cardiovascular ocorrem com adição de BZDs em doentes a tomar Clozapina	<ul style="list-style-type: none"> • Cuidado na utilização de BZDs em doentes a tomar Clozapina.
	Possível diminuição da eficácia da Levodopa em indivíduos com Doença de Parkinson	<ul style="list-style-type: none"> • Interação não está bem estabelecida; monitorizar possível efeito.
	Aumento ou diminuição da eficácia dos agentes bloqueadores neuromusculares	<ul style="list-style-type: none"> • Interação não está bem estabelecida; monitorizar possível efeito.

Anexo 4 – Apresentações Comerciais das BZDs em Portugal.(7,8,11,18,23)

Substância Ativa	Nome Comercial ^(a)	Dosagem	Vias de Administração	Indicações Terapêuticas	Observações	Dose diária habitual (mg) ^(b)
Alprazolam	Pazolam	0.75 mg/mL	Oral	Distúrbios de Ansiedade (+ Depressão), Ataques de pânico, Agorafobia (Medo de lugares públicos e espaços abertos)	Sintomas de abstinência são especialmente severos	0.5 – 6 (pode ir até um máximo 10 mg/dia em casos de pânico severo)
	Unilan	0.25, 0.5, 1 mg				
	Xanax	0.25, 0.5, 1 mg				
	Xanax XR	0.5, 1, 2, 3 mg				
	<i>Genérico</i>	0.25, 0.5, 1, 2 mg 0.75 mg/mL				
Bromazepam	Bromalex	1.5, 3, 6 mg	Oral	Insónia, Distúrbios de Ansiedade	-	1.5 – 9 (em doentes hospitalizados: 12 – 36 mg/dia)
	Lexotan	1.5, 3, 6 mg				
	Ultramidol	1.5, 3 mg				
	<i>Genérico</i>	1.5, 3, 6 mg				
Brotizolam	Lendormin	0.25 mg	Oral	Insónia	Não tomar após as refeições; Tomar com o estômago vazio	0.125 – 0.25
	<i>Genérico</i>	0.25 mg				
Cetazolam	Unakalm	15, 30 mg	Oral	Distúrbios de Ansiedade, Gestão da Abstinência Alcoólica	Utilizado no alívio da espasticidade (Esclerose múltipla e Acidente Vascular Cerebral)	15 – 75
Clobazam	Castilium	10, 20 mg	Oral	Distúrbios de Ansiedade, Insónia	-	5 – 80
Clonazepam	Rivotril	0.5, 2 mg 2.5 mg/mL	Oral	Epilepsia (Ausências típicas – pequeno mal e crises tónico/clónicas – grande mal) Síndrome de Drop (crises mioclónicas e atónicas)	Tratamento 2ª linha nos espasmos infantis (Síndrome de West)	1.5 – 20
	<i>Genérico</i>	2 mg				

Substância Ativa	Nome Comercial ^(a)	Dosagem	Vias de Administração	Indicações Terapêuticas	Observações	Dose diária habitual (mg) ^(b)
Clorazepato dipotássico	Medipax	5, 10, 15 mg	Oral	Ansiedade, Convulsões	Pró-fármaco; atividade ocorre devido à formação do nordazepam durante a absorção	5 – 60
	Tranxene	5, 10, 15 mg				
Clordiazepóxido	Paxium	5, 10 mg	Oral	Ansiedade, <i>Stress</i> pré-operatório, Gestão da Abstinência Alcoólica, Medicação pré-anestésica	Longa duração de ação e tolerância devido aos metabolitos ativos	15 – 100 (pode ir até um máximo 300 mg/dia em casos privação alcoólica)
	Librax	5 + 2.5 (Brometo de Clínidio) mg				
Cloazolam	Cloxam	1, 2 mg	Oral	Ansiedade, Insónia, <i>Stress</i> pré-operatório	Efeito relaxante muscular diminuto	1 – 12
	Olcadil	2 mg				
Diazepam	Bialzepam	3, 6 mg	Oral	Ansiedade, <i>Stress</i> pré-operatório, Estados epiléticos, Relaxamento muscular, Gestão da Abstinência Alcoólica, Medicação pré-anestésica, Anti Convulsionante	Protótipo das BZDs	Oral: 5 – 20 IM/IV: 2 – 20 Retal: até 10
	Bialzepam Retard	10 mg				
	Stesolid	5 mg/2.5 mL 10 mg/2.5 mL	Retal			
	Unisedil	5 mg	Oral			
	Valepam	2, 5, 10 mg				
	Valium	5, 10 mg				
	<i>Genérico</i>	5, 10 mg 10 mg/2 mL	Oral, IV, IM			
Estazolam	Kainever	2 mg	Oral	Insónia	Contem anel triazole; Efeitos adversos semelhantes aos do Triazolam	1 – 2 (ao deitar)

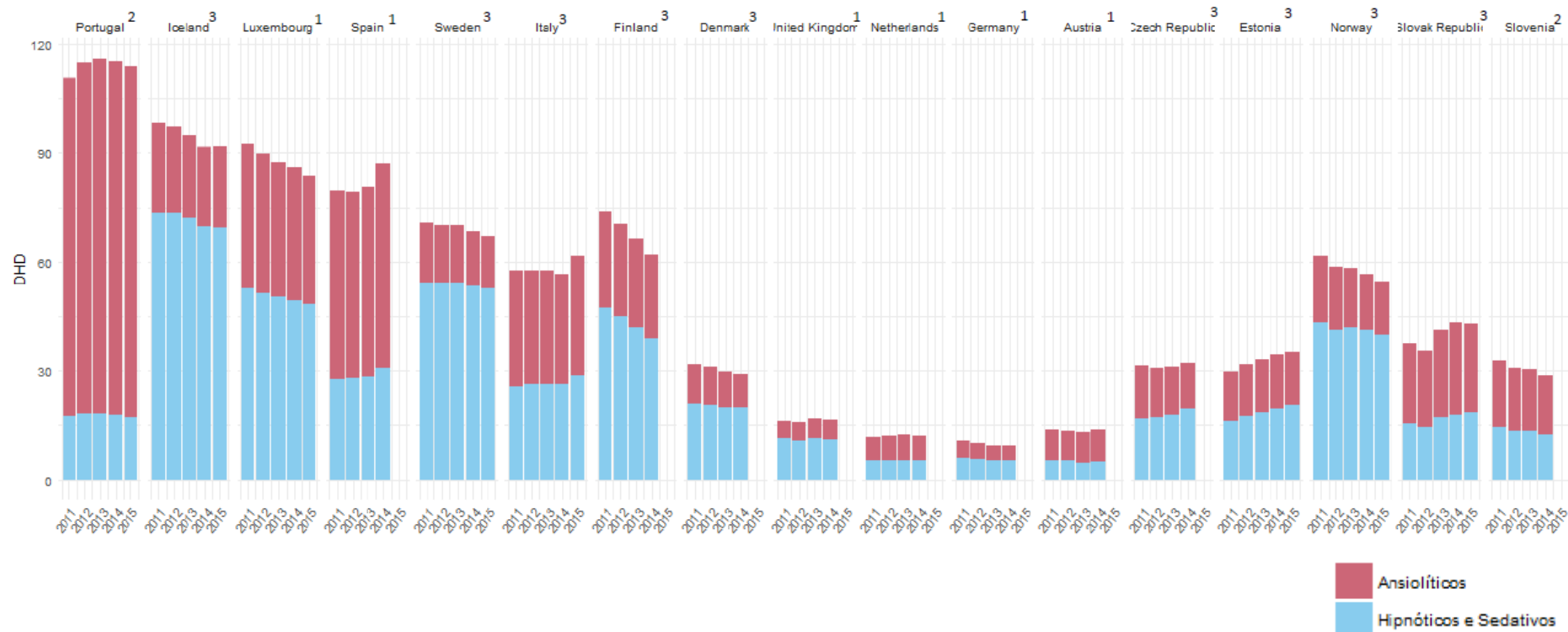
Substância Ativa	Nome Comercial ^(a)	Dosagem	Vias de Administração	Indicações Terapêuticas	Observações	Dose diária habitual (mg) ^(b)
Flurazepam	Dalmadorm	30 mg	Oral	Insónia	Metabolitos ativos acumulam-se com o uso crónico	15 – 30 (ao deitar)
	Morfex	15, 30 mg				
Loflazepato de etilo	Victan	2 mg	Oral	Ansiedade, Gestão da Abstinência Alcoólica	-	1 – 3
Loprazolam	Dormonoct	1 mg	Oral	Insónia	-	1 – 2 (ao deitar)
	<i>Genérico</i>	1 mg				
Lorazepam	Ansilor	1, 2.5 mg	Oral	Ansiedade (+ Depressão), Insónia, Medicação pré-anestésica, Epilepsia	Metabolizado apenas pela conjugação	Oral: 2 – 6 (ao deitar) IM/IV: 2 - 4
	Lorenin	1, 2.5 mg				
	Lorsedal	1, 2.5, 5 mg				
	Rialam	2 mg/1 mL 20 mg/10 mL 4 mg/1 mL 40 mg/10 mL	IM, IV			
	<i>Genérico</i>	1, 2.5 mg	Oral			
Mexazolam	Sedoxil	1 mg	Oral	Ansiedade	-	1 – 3
Midazolam	Buccolam	2.5 mg/0.5 mL 5 mg/1 mL 7.5 mg/1.5 mL 10 mg/2 mL	Oral	Insónia	Rapidamente inativado	7.5 – 15
	Dormicum	15 mg				

Substância Ativa	Nome Comercial ^(a)	Dosagem	Vias de Administração	Indicações Terapêuticas	Observações	Dose diária habitual (mg) ^(b)
Midazolam	Dormicum	15 mg/3 mL	IM, IV, Retal	Medicação pré-anestésica e intraoperativa	Rapidamente inativado	IM/IV: 2 – 5 Retal: 0.3 –0.5/Kg
	<i>Genérico</i>	2 mg/2 mL 5 mg/1 mL 5 mg/5 mL 10 mg/2 mL 10 mg/5 mL 10 mg/10 mL 15 mg/3 mL 25 mg/5 mL 50 mg/10 mL 50 mg/50 mL 90 mg/8 mL 100 mg/100 mL				
Oxazepam	Serenal	15, 50 mg	Oral	Ansiedade, Ansiedade no idoso	Metabolizado apenas pela conjugação	7.5 – 120
Prazepam	Demetrin	10 mg	Oral	Ansiedade	-	20 – 60
Temazepam	Normison	20 mg	Oral	Insónia	Metabolizado principalmente através da conjugação	20 – 40 (ao deitar)
Triazolam	Halcion	0.25 mg	Oral	Insónia	Rapidamente inativado; pode causar efeitos adversos durante o dia	0.125 – 0.25 (ao deitar)

(a) – Nome Comercial dos Medicamentos com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) não caducado/revogado em Portugal, Agosto de 2019.

(b) – Intervalo de doses diárias usuais para indivíduos com idade entre os 18 e os 65 anos. As doses recomendadas variam consoante a indicação, a condição do doente e a administração concomitante de outros fármacos.

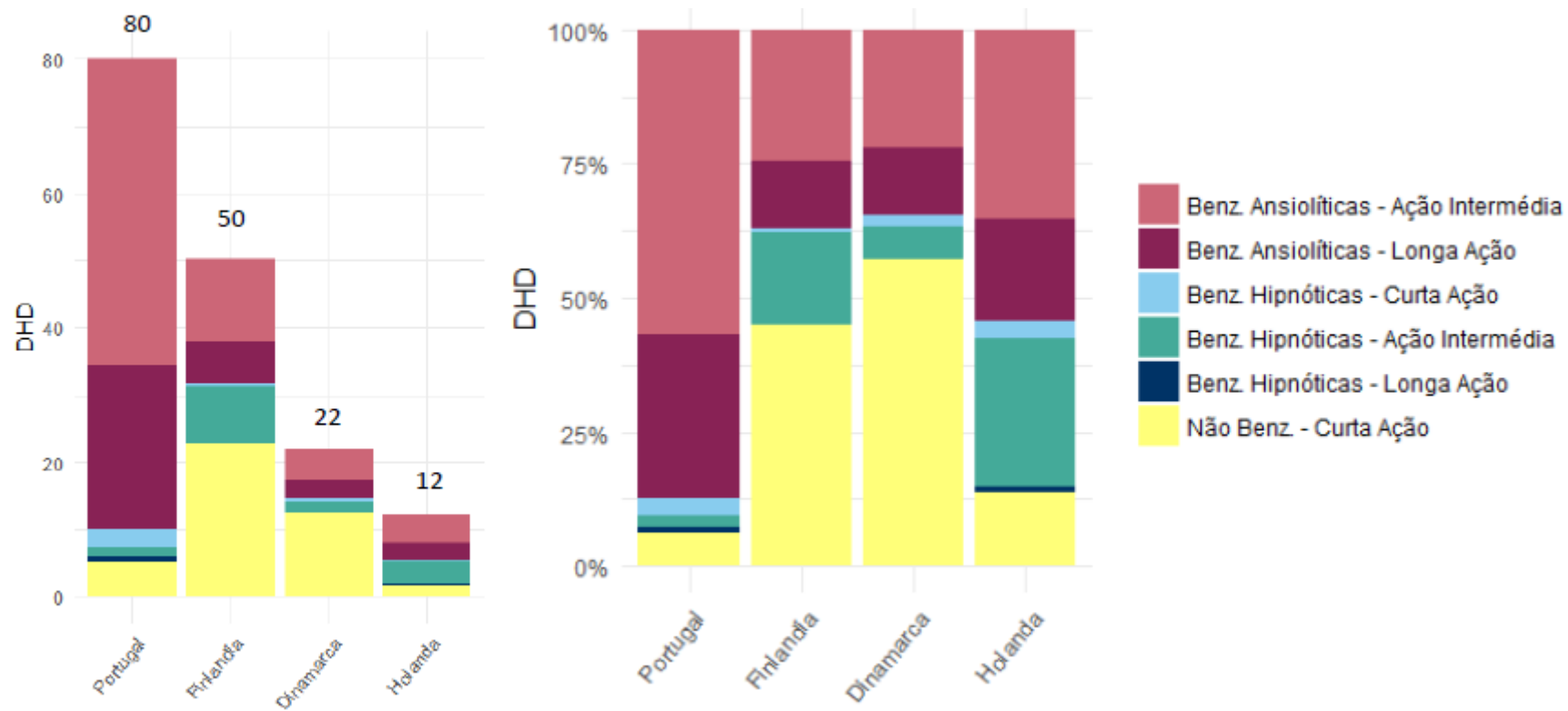
Anexo 5 – Utilização de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos nos países europeus da OCDE, em 2015.(11)



Os consumos referem-se a mercados diferentes, consoante o país:

1. mercado participado, não incluindo hospitalar (Luxemburgo, Espanha, Reino Unido, Holanda, Alemanha, Áustria);
2. mercado participado e não participado, não incluindo hospitalar (Portugal, Eslovénia);
3. mercado participado e não participado, incluindo hospitalar (Islândia, Suécia, Itália, Finlândia, Dinamarca, República Checa, Estónia, Noruega, Eslováquia).

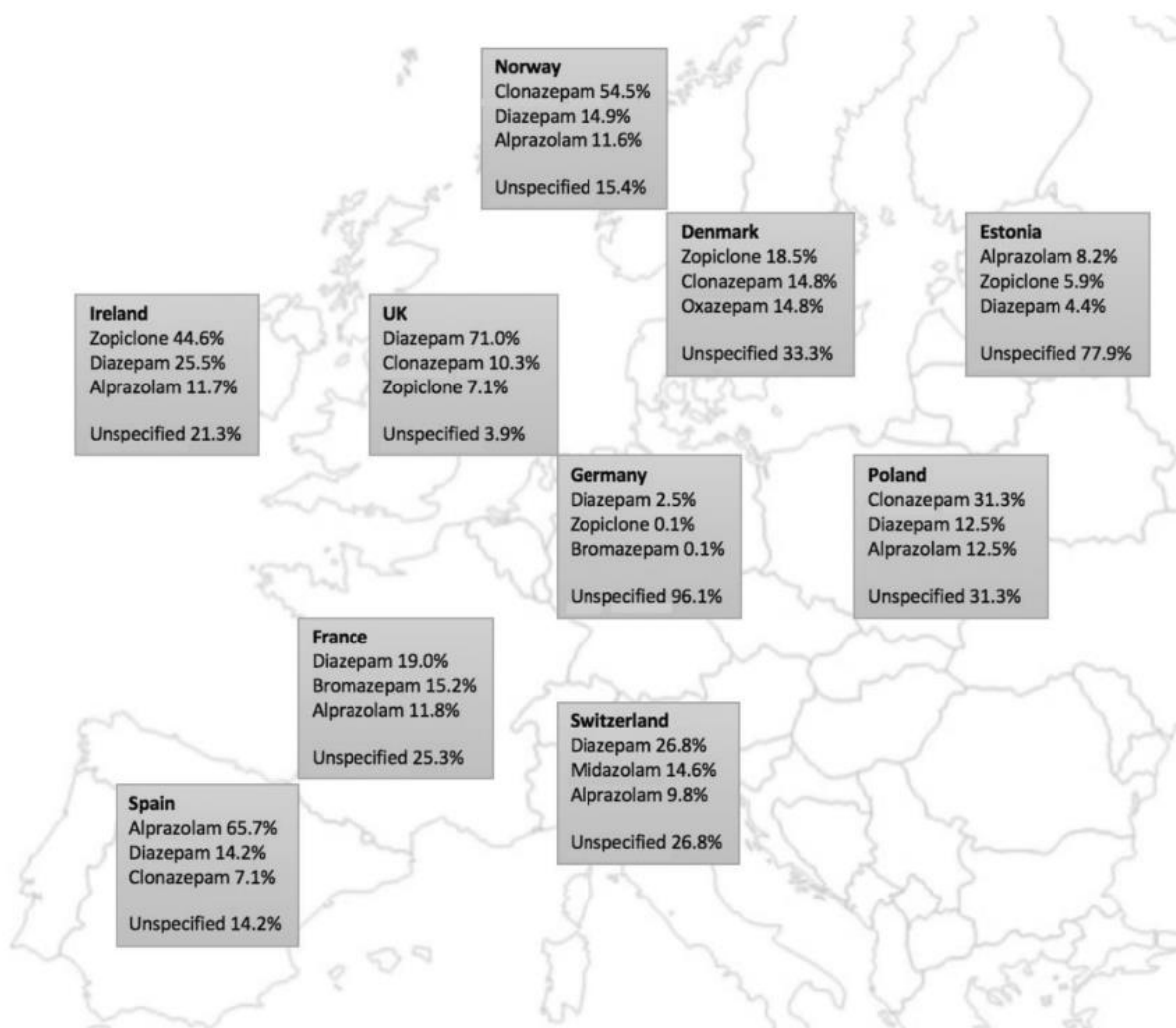
Anexo 6 – Utilização de BZDs e análogos em Portugal, Finlândia, Dinamarca e Holanda, em 2015 (valores absolutos e relativos).(11)



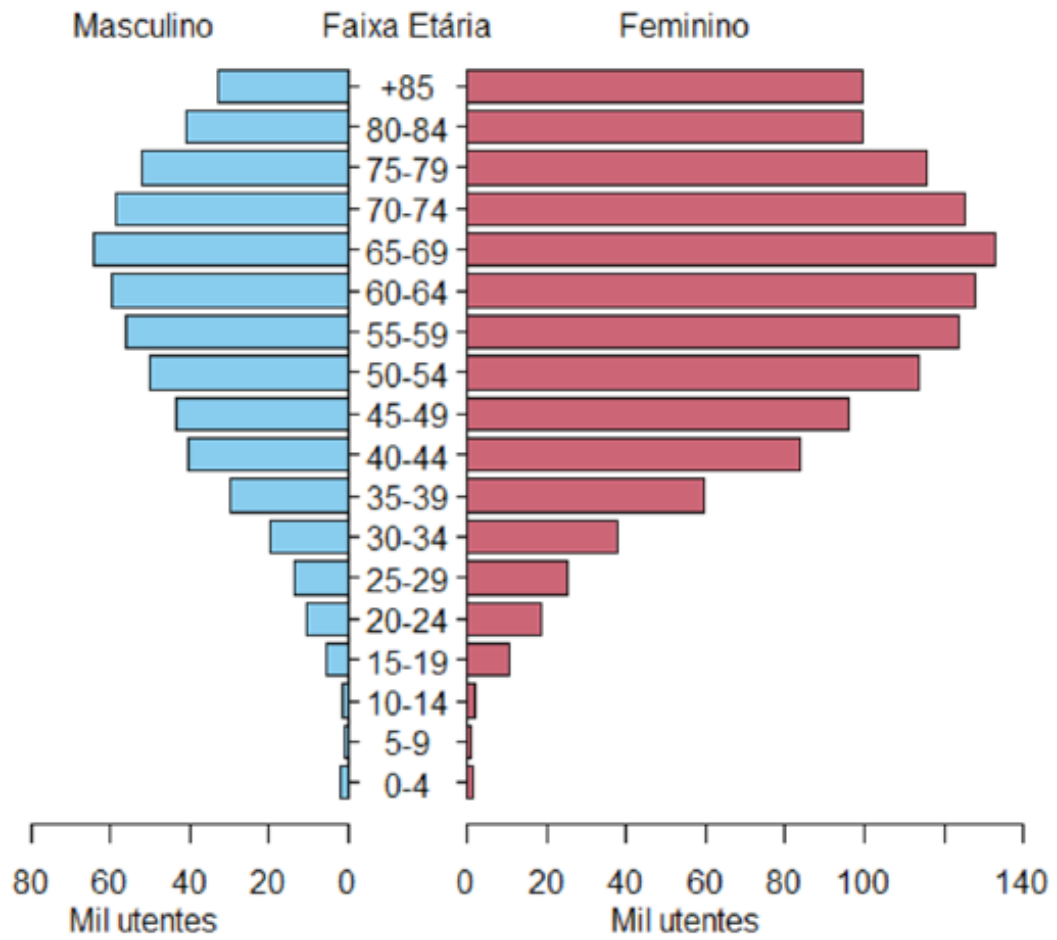
Anexo 7 – DHD das 3 BZDs e análogos mais utilizados em Portugal, Finlândia, Dinamarca e Holanda, em 2015.(11)

País	Subs. Ativa (DCI)	Classificação	DHD
Portugal	ALPRAZOLAM	Benz. Ansiolíticas - Ação Intermédia	23,7
	LORAZEPAM	Benz. Ansiolíticas - Ação Intermédia	16,9
	DIAZEPAM	Benz. Ansiolíticas - Longa Ação	9,2
Finlandia	ZOPICLONE	Não Benz. - Curta Ação	16,8
	TEMAZEPAM	Benz. Hipnóticas - Ação Intermédia	8,3
	ZOLPIDEM	Não Benz. - Curta Ação	5,8
Dinamarca	ZOPICLONE	Não Benz. - Curta Ação	7,6
	ZOLPIDEM	Não Benz. - Curta Ação	5,0
	OXAZEPAM	Benz. Ansiolíticas - Ação Intermédia	2,1
Holanda	OXAZEPAM	Benz. Ansiolíticas - Ação Intermédia	1,9
	TEMAZEPAM	Benz. Hipnóticas - Ação Intermédia	1,9
	DIAZEPAM	Benz. Ansiolíticas - Longa Ação	1,7

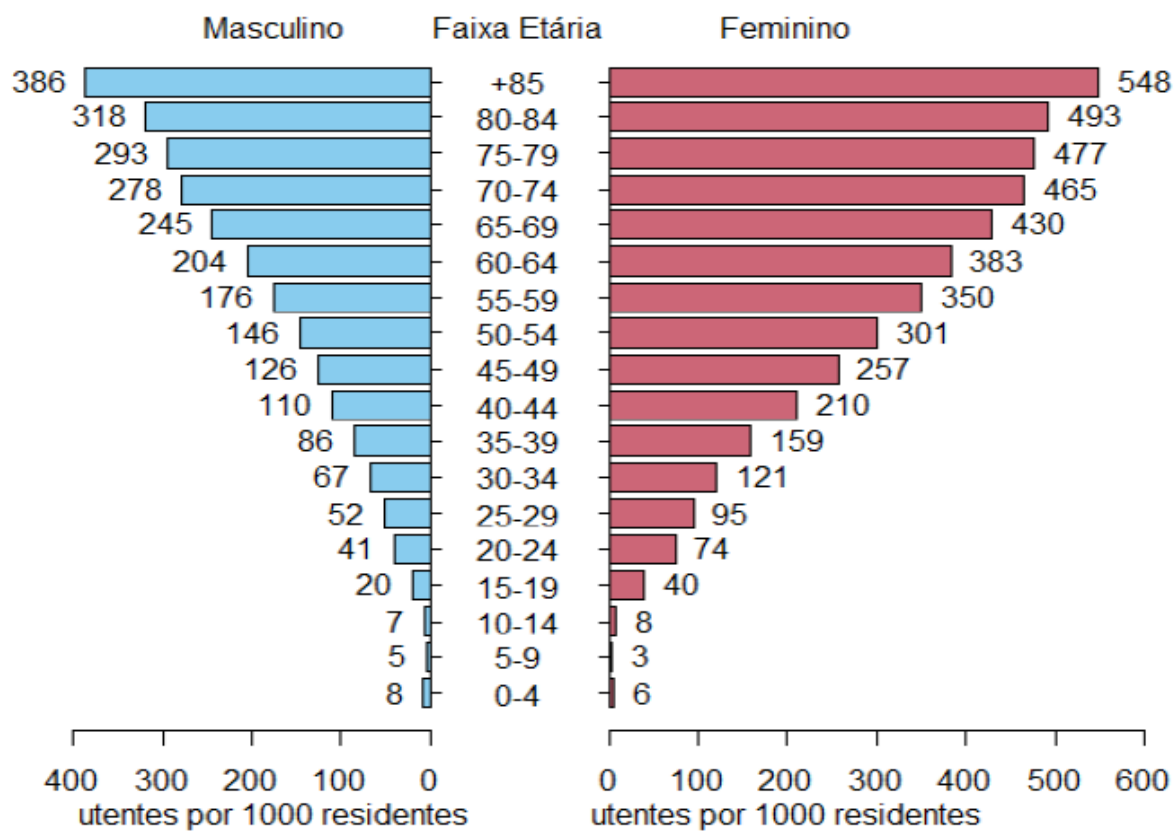
Anexo 8 – Valores relativos das três BZDs e Z-Drugs mais prescritas em diversos países da Europa, em 2018.(29)



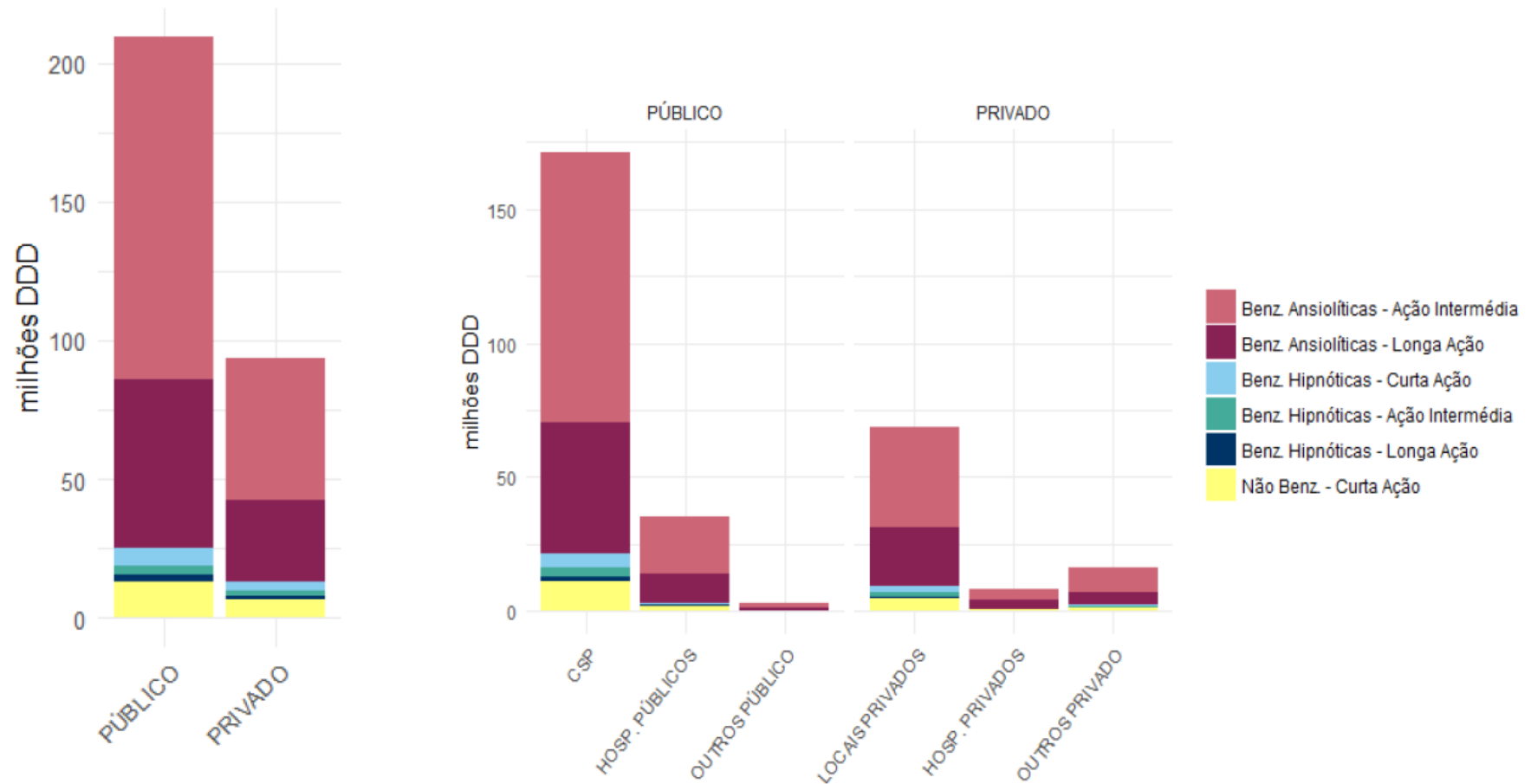
Anexo 9 – Distribuição por género e por faixa etária dos utentes a quem foi dispensada pelo menos uma BZD ou análogo em Portugal, em 2016.(11)



Anexo 10 – Distribuição por género e por faixa etária dos utentes a quem foi dispensada pelo menos uma BZD ou análogo em Portugal, em 2016, por 1000 habitantes.(11)



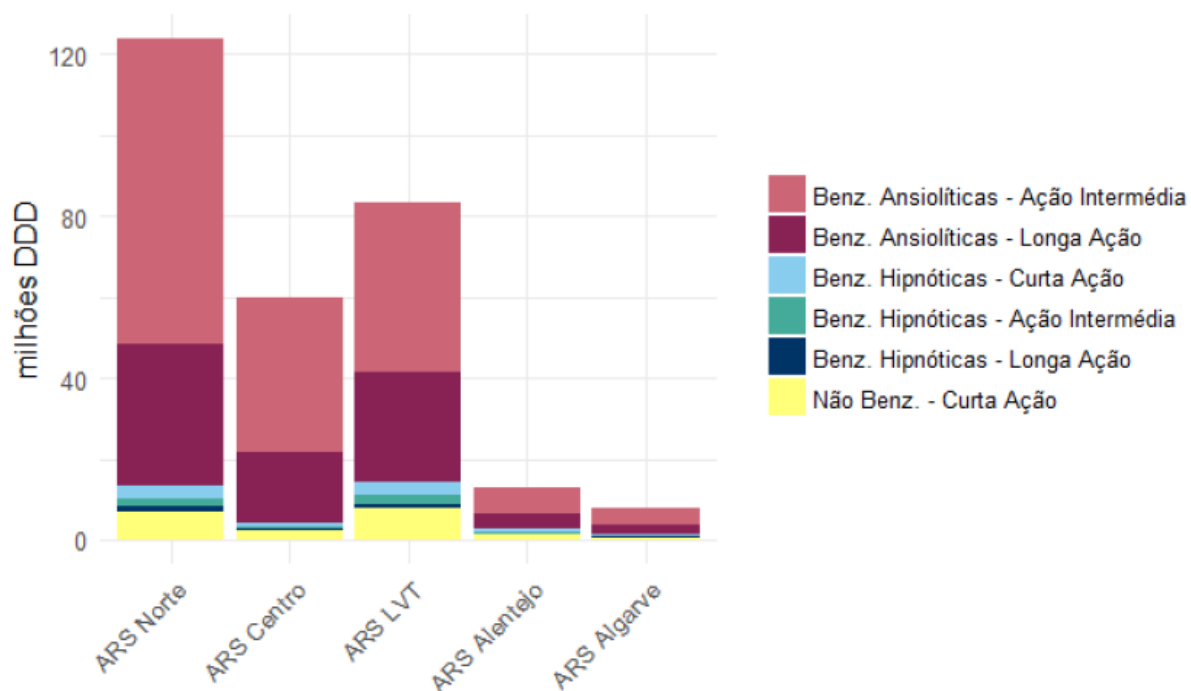
Anexo 11 – Dispensa de BZDs e seus análogos (em milhões de DDD) em farmácias com origem em instituições públicas ou privadas e a desagregação destas prescrições por tipo de instituição em Portugal, em 2016.(11)



“Outros Públicos” inclui centros de atendimento de toxicodependência, Ministérios da Defesa, Administração Interna e Justiça, Serviços de Urgência Básica.

“Outros Privados” inclui postos de empresa, hemodiálise, centros convencionados de Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica e Instituições Particulares de Solidariedade Social.

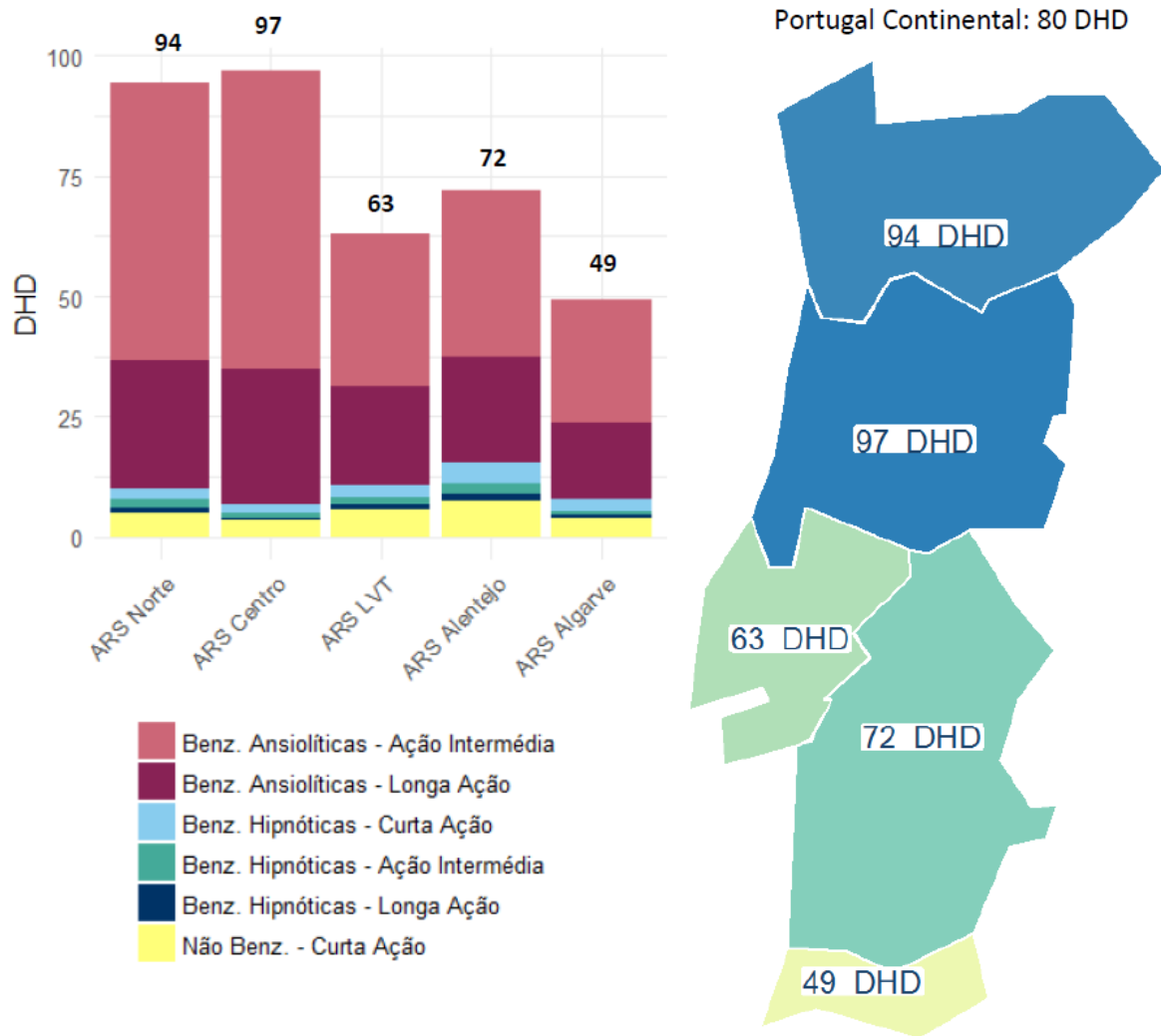
Anexo 12 – Utilização (em milhões de DDD) das BZDs e análogos e top das 7 BZDs mais utilizadas a nível nacional e por cada ARS, em 2016.



Substância Ativa (DCI)		Portugal Cont.	ARS Norte	ARS Centro	ARS LVT	ARS Alentejo	ARS Algarve
ALPRAZOLAM	Ansiolítica Interm.	1	1	1	1	1	1
LORAZEPAM	Ansiolítica Interm.	2	2	2	2	2	2
DIAZEPAM	Ansiolítica Longa	3	3	3	3	3	3
LOFLAZEPATO DE ETILO	Ansiolítica Longa	4	4	4	4	5	4
ZOLPIDEM	Análogo Curta	5	5	6	5	4	6
BROMAZEPAM	Ansiolítica Longa	6	6	7	6	6	7
MEXAZOLAM	Ansiolítica Longa	7	7	5	7	7	5

Inclui dispensas com origem em prescrição pública e privada.

Anexo 13 – Utilização (DHD) das BZDs e análogos a nível nacional e por cada ARS, em 2016.



Inclui dispensas com origem em prescrição pública e privada.