

Carolina de Castro Osório Monteiro

Avaliação e Intervenção do Farmacêutico no Consumo de Benzodiazepinas pelos Utentes de uma Farmácia Comunitária

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Carolina de Castro Osório Monteiro

Avaliação e Intervenção do Farmacêutico no Consumo de Benzodiazepinas pelos Utentes de uma Farmácia Comunitária

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Carolina de Castro Osório Monteiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número de estudante 2011153181, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de Setembro de 2016.

(Carolina de Castro Osório Monteiro)

A Orientadora da Monografia,

(Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna)

A Aluna,

(Carolina de Castro Osório Monteiro)

Agradecimentos

Aos meus Pais e aos meus Irmãos pelo o apoio e amor incondicional que todos os dias me demonstram. Não há palavras suficientes para descrever o quão importantes são para mim. Que orgulho em ter uma Família tão maravilhosa e tão presente!

Ao Francisco, a minha alma gémea, pela ajuda, apoio, sacrifício, amor e carinho incondicionais. Por estar sempre tão presente e ser o meu porto de abrigo. Obrigada por acreditares sempre em mim. Nada se compara a ti.

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna, pela excelente orientação, apoio, compreensão e disponibilidade.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela excecional transmissão de conhecimentos e dedicação aos alunos.

À Equipa da Farmácia Universal por me ter dado a oportunidade de realizar o inquérito aos seus utentes. Por toda a ajuda e conselhos, tal como pela experiência maravilhosa que me proporcionaram, fazendo-me sentir em casa.

À minha avó Maria, por ter sido um exemplo para mim e pelo orgulho que tinha no meu percurso. À minha avó Mizé e avô Rodrigo porque, apesar de longe, serão sempre duas estrelas na minha vida.

Aos meus tios e aos meus primos, pelo enorme apoio, amizade, conselhos e excelentes momentos partilhados.

À Céu, ao Balu, ao Shrek e à Fana por fazerem parte desta família e por todo o amor e apoio incondicionais.

Aos meus queridos amigos, pela força que me deram e pela alegria e amizade que tanto significam para mim.

À Mafalda Silva, por ser a melhor amiga que a FFUC me poderia ter dado.

A todos vocês, o meu mais sincero OBRIGADA!

Índice

| | |
|--|----|
| Lista de Abreviaturas | 2 |
| Resumo | 3 |
| Abstract | 4 |
| 1 Introdução | 5 |
| 2 Benzodiazepinas..... | 5 |
| 2.1 Classificação e Definição de Ansiolíticos e Hipnóticos..... | 5 |
| 2.2 Efeitos Farmacológicos e Indicações Terapêuticas | 6 |
| 2.3 Estrutura Química das Benzodiazepinas..... | 9 |
| 2.4 Mecanismo de Ação..... | 10 |
| 2.5 Farmacocinética | 12 |
| 2.6 Efeitos Adversos | 15 |
| 2.7 Interações Farmacológicas..... | 16 |
| 2.8 Contraindicações..... | 16 |
| 2.9 Tolerância, Dependência e Síndrome de Abstinência..... | 17 |
| 2.10 Consumo..... | 21 |
| 3 Análise Amostral | 22 |
| 3.1 Objetivo..... | 22 |
| 3.2 Método..... | 23 |
| 3.3 Apresentação e Discussão de Resultados..... | 23 |
| 4 Conclusão | 30 |
| 5 Referências Bibliográficas | 31 |
| 6 Anexos..... | 34 |

Lista de Abreviaturas

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

BZD – Benzodiazepina

CYP450 – Citocromo P450

DDD – Dose Diária Definida

DHD – Dose por 1000/habitantes/dia

GABA – Ácido γ -aminobutírico

INCB – *International Narcotics Control Board*

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

IRSNs – Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina

ISRSs – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCC – Psicoterapia Cognitivo-Comportamental

PVP – Preço de Venda ao Público

RAM – Reações Adversas ao Medicamento

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Sistema Nacional de Saúde

$t_{1/2}$ – Tempo de semivida

Resumo

A ansiedade e a insónia são duas patologias com elevada incidência na população a nível mundial. Quando assumem carácter patológico é necessário recorrer à psicoterapia e/ou à farmacoterapia. Relativamente à farmacoterapia, as benzodiazepinas (BZDs) estão entre os fármacos mais frequentemente prescritos devido, principalmente, às suas propriedades ansiolíticas e hipnóticas, ao rápido início de ação e à boa tolerabilidade por parte dos utentes. No entanto, a utilização deste tipo de fármacos tomou proporções inquietantes, dado que são excessivamente prescritos e durante períodos mais prolongados que o recomendado. Apesar dos diversos alertas com foco na diminuição da utilização, Portugal continua a ser um dos países com maiores níveis de consumo a nível europeu, negligenciando os efeitos nefastos a longo prazo. Deste modo, torna-se importante e necessário analisar a prática atual no que concerne à prescrição, ao consumo e ao conhecimento relativamente às BZDs.

Aproveitando a proximidade aos utentes no decorrer do meu estágio curricular na Farmácia Universal (Coimbra), tive a oportunidade de avaliar e intervir de forma mais efetiva nesta problemática, através da realização de um inquérito.

Ao questionar 25 indivíduos, verificou-se que o consumo é mais prevalente no sexo feminino e que está relacionado com situações de desemprego ou reforma. A maioria dos utentes sofria concomitantemente de ansiedade e insónia, e de outras patologias do Sistema Nervoso Central (SNC). No que concerne à duração do tratamento, todos os utentes, exceto um, tomavam as BZDs há vários anos, superando em larga escala o tempo de tratamento recomendado (8-12 semanas para a ansiedade e 4 semanas para a insónia).

Palavras-chave: Benzodiazepinas, Dependência, Síndrome de Abstinência, Prescrição Racional.

Abstract

Anxiety and insomnia are two pathologies with high incidence in worldwide population. When they assume a pathological character, psychotherapy and/or pharmacotherapy are required. Regarding pharmacotherapy, benzodiazepines (BZDs) are among the drugs most frequently prescribed mainly due to their anxiolytic and hypnotic properties, rapid onset of action and good tolerability profile. However, the use of BZDs is taking disquieting proportions, since these drugs are overly prescribed and for a longer period of time than recommended. Despite the several warnings focusing the beneficial reduction of their use, Portugal remains one of the European countries with highest levels of BZDs consumption, neglecting their adverse effects on a long-term treatment. Thus, it is important and urgent to analyse the current practices concerning the prescription, consumption and overall knowledge regarding BZDs.

Taking advantage of the proximity and contact with patients during my curricular internship at *Farmácia Universal (Coimbra)*, I had the opportunity to intervene and evaluate this problem in a more effective way, mainly through the elaboration of a survey.

By inquiring 25 patients, it was possible to verify that consumption of BZDs is more prevalent in women and it is related with unemployment and retirement situations. Most of the users suffered from anxiety and insomnia simultaneously, as well as other pathologies concerning the Central Nervous System. Regarding the duration of treatment, every user, except one, was consuming BZDs for several years now, surpassing by a wide gap the recommended time for treatment (8-12 weeks for anxiety and 4 weeks for insomnia).

Key-words: Benzodiazepines, Dependence, Withdrawal Syndrome, Rational Prescription.

I | Introdução

As benzodiazepinas (BZDs) são psicofármacos que atuam como depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), através da potenciação da ação do ácido γ -aminobutírico (GABA), o neurotransmissor inibitório cerebral mais relevante¹. Deste modo, possuem efeitos ansiolíticos, hipnóticos, relaxantes musculares e anti-convulsionantes, tendo como principais finalidades terapêuticas o tratamento da ansiedade e da insónia^{1,2}.

As BZDs têm uma elevada margem de segurança, dado que, mesmo em doses elevadas, não desencadeiam uma depressão respiratória grave/fatal, exceto em doentes com a capacidade ventilatória diminuída ou em associação com outros depressores do SNC (como o álcool, por exemplo)³. São fármacos efetivos no tratamento sintomático, estando recomendados para uma utilização a curto prazo (no máximo 8-12 semanas para a ansiedade e 4 semanas para a insónia, incluindo o período de descontinuação)^{2,4}. Contudo, o uso por períodos mais prolongados do que o recomendado é frequente, o que pode originar desenvolvimento de tolerância e dependência, evidenciadas pela síndrome de abstinência, quando se interrompe o tratamento abruptamente². Adicionalmente, estudos recentes demonstram que, após uso prolongado, ocorrem défices a nível cognitivo^{5,6}.

As BZDs são o grupo farmacológico mais prescrito para o tratamento da ansiedade, sendo que Portugal apresenta um dos maiores níveis de consumo a nível europeu^{2,7}. Perante esta realidade, e dado que não se perspetivam melhorias num futuro próximo, torna-se importante avaliar o consumo e alertar para os riscos, bem como promover a educação dos utentes e profissionais de saúde. Neste trabalho, apresenta-se uma revisão bibliográfica acerca das BZDs, que é complementada por uma parte prática derivada do contacto profissional com utentes consumidores de BZDs, numa farmácia comunitária.

2 | Benzodiazepinas

2.1 | Classificação e Definição de Ansiolíticos e Hipnóticos

Um fármaco com propriedades ansiolíticas reduz a ansiedade e exerce um efeito calmante, enquanto um fármaco com propriedades hipnóticas induz sonolência, diminuindo o tempo de latência e contribuindo para a manutenção de um estado de sono semelhante ao natural^{1,8}. O efeito hipnótico provoca uma depressão mais profunda do SNC quando comparado com o efeito ansiolítico⁸.

Na Tabela I encontram-se especificadas as BZDs ansiolíticas (com indicação no tratamento da ansiedade) e as BZDs hipnóticas (com indicação no tratamento da insónia).

Tabela I: Classificação das BZDs ansiolíticas e hipnóticas⁴. Com um * - BZDs que deixaram de ser comercializadas em Portugal. (Adaptada de Norma da Direção-Geral da Saúde, 2015).

| BZDs Ansiolíticas | | BZDs Hipnóticas |
|-------------------|------------------------|-------------------|
| ▪ Alprazolam | ▪ Diazepam | ▪ Brotizolam |
| ▪ Bromazepam | ▪ Halazepam * | ▪ Estazolam |
| ▪ Cetazolam | ▪ Loflazepato de Etilo | ▪ Flunitrazepam * |
| ▪ Clobazam | ▪ Lorazepam | ▪ Flurazepam |
| ▪ Clonazepam | ▪ Mexazolam | ▪ Loprazolam |
| ▪ Clordiazepóxido | ▪ Oxazepam | ▪ Lorazepam |
| ▪ Clorazepato | ▪ Prazepam | ▪ Midazolam |
| ▪ Dipotássico | | ▪ Nitrazepam |
| ▪ Cloxazolam | | ▪ Temazepam |
| | | ▪ Triazolam |

2.2| Efeitos Farmacológicos e Indicações Terapêuticas

- **Ação Ansiolítica** - É a ação fundamental das BZDs que, do ponto de vista clínico, tem a capacidade de reduzir a tensão emocional e contrariar a atitude passiva, característica da ansiedade².
- **Ação Hipnótica** - Algumas BZDs são indutoras do sono, diminuindo o tempo de latência, o tempo de vigília e o número de despertares ao longo da noite, levando, deste modo a um aumento do tempo total de sono².
- **Ação Relaxante Muscular** - As BZDs são utilizadas para o controlo dos espasmos musculares, exercendo um efeito miorelaxante^{8,9}. Apesar de ser uma característica comum a todas as BZDs, varia segundo o tipo de composto². O diazepam constitui a BZD mais frequentemente utilizada no controlo de problemas musculares^{1,10}.
- **Ação Anti-convulsão** - As BZDs inibem o desenvolvimento e a propagação da atividade elétrica epileptiforme no SNC, exercendo um efeito anti-convulsão. Se existir

seletividade adequada, este efeito pode ser conseguido sem causar uma depressão acentuada do SNC e evitar convulsões, por exemplo, epiléticas⁸.

- **Ação Amnésica** - As BZDs podem induzir amnésia anterógrada (isto é, perda de memória em relação a eventos que ocorrem posteriormente à toma do fármaco)¹¹. Esta propriedade pode ser utilizada para propósitos benéficos (como por exemplo em processos cirúrgicos, para reduzir o trauma psicológico), mas também para propósitos ilegais (por exemplo, o flunitrazepam é frequentemente citado como uma droga de violação, devido à capacidade de induzir amnésia acentuada e à farmacocinética rápida que possui)^{9,10}.

As BZDs têm várias indicações terapêuticas na prática clínica, estando as principais expostas na secção imediata:

- **Ansiedade Patológica** - A ansiedade ocasional faz parte da vida de qualquer ser humano, sendo, geralmente, secundária a alguma patologia ou situação menos agradável com a qual seja necessário lidar, normalmente emocional ou profissional^{8,12}. Neste tipo de ansiedade não patológica, deve evitar-se a administração de BZDs². No entanto, as perturbações de ansiedade, não são limitadas no tempo e podem piorar se não for instituída uma terapêutica adequada¹². Existem diversas perturbações de ansiedade, cujos exemplos incluem Perturbação da Ansiedade Generalizada, Perturbação de Pânico, Agorafobia, Fobia Social, Fobia Específica, Perturbação Obsessivo-Compulsiva e Perturbação de Stress Pós-Traumático)^{12,13}.

A terapêutica não farmacológica é importante e consiste na educação do utente acompanhada de intervenções psicológicas, como a autoajuda e a terapia de grupo^{12,14}. A estratégia terapêutica clinicamente desejável é a combinação da Psicoterapia Cognitivo-Comportamental (PCC) com medicação¹³. A PCC consiste em ensinar ao utente diferentes formas de pensar, comportar-se e reagir a situações ansiogénicas¹².

Vários estudos demonstram a eficácia das BZDs no tratamento das perturbações de ansiedade⁹. Porém, o tratamento de primeira linha para estas perturbações são os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) ou os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (IRSNs)^{13,15,16}. No entanto, uma vez que esta classe de antidepressivos tem um início de ação lento (2-8 semanas), as BZDs podem ser utilizadas enquanto se aguarda a resposta terapêutica dos antidepressivos, melhorando, deste modo, a adesão à terapêutica^{9,13-15}. Contudo, o tratamento com as BZDs deve ser limitado no tempo⁴.

- **Insónia** - A insónia é a afeção do sono mais prevalente e afeta, aproximadamente, entre 33 a 50% da população adulta. Define-se como dificuldade em iniciar um sono duradouro e consolidado. Devido à falta de um sono reparador, durante o dia a pessoa sente fadiga, sonolência, comprometendo a qualidade de vida, podendo haver alterações de humor, dificuldades cognitivas, irritabilidade e exacerbações de comorbidades pré-existentes¹⁷.

A insónia pode ter várias causas, entre as quais o stress e a ansiedade, utilização de certos medicamentos, dor crónica, doenças subjacentes ou problemas do foro emocional (como por exemplo: a morte de um ente querido)¹⁸. A prevalência é maior em mulheres e em idosos, especialmente quando têm uma saúde debilitada^{18,19}.

A insónia pode ser transitória (duração: dias), subaguda (duração: dias e semanas) ou crónica (duração: \geq 1 mês), sendo que cada uma delas tem abordagens terapêuticas diferentes. A modificação do estilo de vida e medidas higiénicas do sono são transversais a qualquer tipo de insónia e, frequentemente, suficientes na insónia transitória¹⁴. Em insónias de maior duração, antes de se optar pelo tratamento farmacológico, é fortemente recomendado optar-se pela PCC (treino de relaxamento, controle de estímulos, intervenção comportamental, terapia cognitiva e restrição de sono)^{14,17}. Se não houver remissão de sintomas, deve adicionar-se terapêutica farmacológica¹⁴.

As BZDs hipnóticas de ação curta/intermédia, na dose mínima necessária, são o tratamento de primeira linha (ex: brotizolam, estazolam, flunitrazepam, loprazolam, temazepam e triazolam)^{14,17}. No entanto, preconiza-se que a duração máxima de utilização de BZDs seja de 4 semanas, incluindo o período de descontinuação⁴. Alguns médicos recomendam uma utilização intermitente (2 a 5 noites por semana), em vez de uma utilização diária à hora de deitar, de modo a prevenir tolerância, dependência e abuso¹⁷.

Como primeira linha também podem ser utilizadas a melatonina e as *Z-drugs* (eszopiclone, zolpidem e zaleplon)^{14,17}. As *Z-drugs* são agonistas dos recetores das BZDs e têm algumas vantagens em relação as BZDs:

- Têm menos influência no padrão natural de sono^{8,19};
- Desenvolve-se menos dependência^{1,17};
- Os sintomas associados ao síndrome de abstinência são mínimos, após descontinuação repentina⁸;
- É raro aparecer insónia *rebound* após interrupção repentina¹⁹;
- Não têm metabolitos ativos⁸;
- Tem poucos efeitos negativos na memória⁸.

Entre as *Z-drugs*, apenas o zolpidem é comercializado em Portugal⁴.

Se não houver remissão de sintomas com a terapêutica de 1ª linha podem ser utilizados antidepressores como hipnóticos, em doses baixas (por exemplo: Amitriptilina e Trazodona) e, em último caso, a combinação desta classe de fármacos com agonistas dos recetores das BZDs¹⁴.

- **Espasmos musculares** - O efeito miorelaxante é útil em certos quadros de contraturas musculares e como complemento terapêutico da ansiedade acompanhada de tensão muscular².
- **Desordens convulsivas** - As BZDs podem ser utilizadas no tratamento da epilepsia em adultos e crianças⁹. O diazepam por via intravenosa constitui o tratamento de eleição no *status epilepticus*, sendo que o lorazepam e o clonazepam também são suficientemente seletivos no controlo das convulsões^{2,8}. No entanto, uma limitação significativa é a possibilidade de desenvolvimento de tolerância aos efeitos anti-convulsionantes das BZDs, por parte dos utentes. Apesar disso, a utilização de BZDs no tratamento de emergências convulsivas é frequente, tendo a capacidade de reduzir a mortalidade associada a convulsões epiléticas severas⁹.
- **Pré-anestesia e anestesia** - Devido aos efeitos amnésicos e ansiolíticos, as BZDs podem ser utilizadas, por via intravenosa e em combinação com outros fármacos, na indução de anestesia⁸. As BZDs mais utilizadas para este efeito são o diazepam, midazolam e lorazepam². No entanto, pode ocorrer depressão respiratória persistente após a anestesia quando há formação de metabolitos ativos e tempos de semivida longos⁸.
- **Abstinência alcoólica** - As BZDs constituem o tratamento de eleição na síndrome de abstinência alcoólica. Entre os depressores do SNC que podem substituir o álcool, as BZDs são os fármacos mais seguros². Este fenómeno é denominado de “tolerância cruzada”, que consiste na capacidade de um fármaco suprimir os sintomas da síndrome de abstinência de outro fármaco⁸. Normalmente são utilizados fármacos de ação prolongada, como o diazepam, para aliviar os sintomas de substâncias de curta duração de ação, como o etanol^{2,8}.

2.3| Estrutura Química das Benzodiazepinas

A estrutura química de uma BZD inclui um anel de benzeno (A) fundido com um anel de diazepamina (B) com 7 átomos que, na maioria dos casos, se apresenta na forma de anel 1,4-

diazepina (Figura 1). Quase todas as BZDs importantes na prática clínica possuem um substituinte 5-arilo (Anel C)^{1,20}.

As várias BZDs diferem na natureza química dos substituintes nas posições 1, 2, 3 e 4 do anel de diazepina (B), na posição 7 do anel de benzeno (A) e na posição 2' do anel substituinte 5-arilo (C). Com base nos diferentes substituintes, foram desenvolvidos 5 subgrupos: 2-ceto, 7-nitro, 3-hidroxi, triazolo e imidazo²⁰.

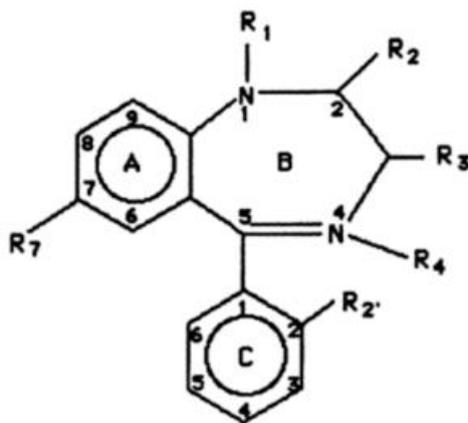


Figura 1: Estrutura química das BZDs²⁰. (Adaptada de BASKYS, A. et al., 1996).

Várias modificações na estrutura química originaram compostos com atividade semelhante, como as 1,5-benzodiazepinas (por exemplo o clobazam)¹.

Na prática clínica, o subgrupo 3-hidroxi possui particular relevância, dado que os seus derivados (como o lorazepam e o oxazepam) são logo conjugados por glucoronização, originando metabolitos inativos e facilmente eliminados, razão pela qual são preferidos para utentes com alterações hepáticas, idosos ou utentes polimedicados². No caso particular dos idosos, quando é feita a prescrição médica, é importante ter presente que a via oxidativa hepática está provavelmente comprometida, devendo aconselhar-se BZDs do subgrupo 3-hidroxi, uma vez que já estão hidroxiladas, evitando a sua acumulação e o desenvolvimento de reações adversas ao medicamento (RAM)²¹.

2.4| Mecanismo de Ação

Como foi referido anteriormente, as BZDs potenciam a ação do GABA, o principal neurotransmissor inibitório, sob os recetores GABA do tipo A (GABA_A).

Existem dois tipos de recetores do GABA: os ionotrópicos (GABA_A e GABA_C) e os metabotrópicos (GABA_B)^{2,9}. As BZDs são modeladores alostéricos positivos dos recetores

GABA_A, ou seja, potenciam a função destes recetores por se ligarem a um local diferente do local de ligação do GABA. Esta potenciação é feita através de uma mudança conformacional, que conduz a um aumento da afinidade do GABA para os recetores⁹. Os recetores GABA_B e GABA_C não são sensíveis à ação das BZDs⁹.

Quando o GABA se liga ao recetor GABA_A, ocorre a abertura dos canais de cloro (Cl⁻) ao nível da membrana pós-sináptica, que provoca a hiperpolarização do neurónio. Esta hiperpolarização torna o neurónio menos suscetível a estímulos ativadores, produzindo, desta forma, um estado de inibição neuronal².

Os recetores GABA_A são estruturas pentaméricas constituídas por cinco subunidades, derivadas das 7 principais famílias de subunidades (α , β , γ , δ , ϵ , π e θ)^{1,9}. Algumas destas subunidades têm múltiplas isoformas, como são exemplo as subunidades α , β e γ (α 1-6, β 1-3 e γ 1-3)⁹. No SNC, o recetor GABA_A mais comum é constituído por duas subunidades α 1, duas subunidades β 2 e uma subunidade γ 2. No recetor, os dois locais de ligação do GABA (agonista) estão situados entre as subunidades α 1 e β 2, enquanto que o local de ligação das BZDs (moduladores alostéricos) está localizado entre as subunidades α 1 e γ 2 (Figura 2).

A ligação das BZDs ao recetor GABA_A promove a ligação de GABA ao recetor, desencadeando a abertura do canal iónico de cloro⁸.

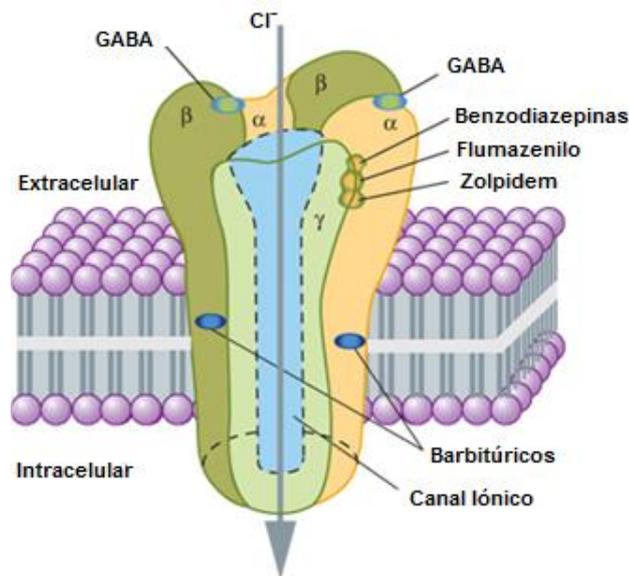


Figura 2: Modelo do recetor ionotrópico GABA_A⁸. (Adaptada de KATZUNG, B. *et al.*, 2014).

No entanto, as BZDs também se ligam a recetores GABA_A constituídos por outras combinações das principais subunidades, incluindo isoformas de recetores contendo as subunidades α 2, α 3 e α 5⁸. A variedade de subunidades existentes conduz a uma

heterogeneidade de recetores GABA_A, responsável pela variedade de ações farmacológicas das BZDs^{1,8}. Os recetores GABA_A que contêm subunidades $\alpha 1$ são responsáveis pelos efeitos sedativos, amnésia anterógrada e, em parte, pelos efeitos anti-convulsionantes. Os recetores que contêm subunidades $\alpha 2$ medeiam as ações ansiolíticas e relaxantes musculares. As subunidades $\alpha 3$ e $\alpha 5$ também contribuem para os efeitos relaxantes musculares, sendo que a subunidade $\alpha 5$ é igualmente responsável por alterações na memória causadas pelas BZDs^{8,9}.

Foi demonstrado que a presença de um resíduo específico de histidina (H101) na subunidade $\alpha 1$, e de resíduos homólogos nas subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$ (H101, H126 e H105, respetivamente), é crucial para a ação das BZDs. Os recetores GABA_A constituídos por subunidades $\alpha 4$ e $\alpha 6$ não são sensíveis à ação das BZDs dado que, em vez de um resíduo histidina, possuem um resíduo de arginina^{9,10}.

As BZDs não substituem o GABA, logo, não ativam diretamente, nem abrem o canal de cloro. Exercem, sim, a sua ação aumentando a *frequência* de abertura do canal de cloro, não tendo efeito na *duração* de abertura⁸. A elevada segurança das BZDs está relacionada com o facto de estes fármacos só exercerem os seus efeitos *in vivo* quando existe libertação pré-sináptica de GABA. Ou seja, na ausência (ou diminuição) de GABA fisiológico, as BZDs não têm efeito sobre os recetores GABA_A¹.

Estudos recentes demonstram que, para as BZDs desencadearem dependência, é necessária a presença da subunidade $\alpha 1$ nos recetores GABA_A, informação que pode ser relevante no desenvolvimento de futuras moléculas⁹.

2.5| Farmacocinética

Todas as BZDs exercem efeitos farmacológicos semelhantes, no entanto as diferenças farmacocinéticas que as distinguem são decisivas na escolha de uma em detrimento de outra, em determinada aplicação terapêutica¹. As diferenças em termos de potência, início e duração de ação e a presença, ou não, de metabolitos ativos permitem selecionar a BZD mais adequada para cada doente⁷.

Normalmente, as BZDs alcançam a sua concentração plasmática máxima entre 2 a 4 horas após administração, no entanto têm tempos de semivida ($t_{1/2}$) diferentes (Tabela 2)².

Tabela 2: Tempo de semivida das BZDs². (Adaptado de LORENZO, P. et al., 2008).

| Ultracurta (< 6 horas) | Curta (6-24 horas) | Intermédia (25-30 horas) | Longa (>30 horas) |
|---|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Midazolam• Triazolam | <ul style="list-style-type: none">• Alprazolam• Bromazepam• Brotizolam• Estazolam• Loprazolam• Lorazepam• Lormetazepam• Oxazepam• Temazepam | <ul style="list-style-type: none">• Cetazolam• Flunitrazepam• Halazepam• Nitrazepam | <ul style="list-style-type: none">• Clobazam• Clonazepam• Clorazepato Dipotássico• Clordiazepóxido• Cloxazolam• Diazepam• Flurazepam• Loflazepato de Etilo• Mexazolam• Quazepam |

As BZDs também podem ser caracterizadas com base na sua potência relativa. As primeiras BZDs tinham potência baixa a intermédia, cujos exemplos incluem o oxazepam, o temazepam e a primeira BZD comercializada, o clordiazepóxido. Mais tarde, foram descobertas BZDs mais potentes, como o alprazolam, o clonazepam e o lorazepam. A elevada potência levou a um alargamento das indicações terapêuticas (começaram a ser utilizadas para, por exemplo, perturbações do pânico), melhoria nos efeitos terapêuticos e início de ação mais rápido. Contudo, a potência elevada está associada a um maior risco de desenvolvimento de efeitos adversos¹⁰.

▪ **Absorção e Distribuição**

A lipossolubilidade das substâncias é um dos fatores que influencia a velocidade de absorção e extensão de entrada de uma substância no SNC⁸. Todas as BZDs têm lipossolubilidade elevada sendo, por conseguinte, absorvidas quase por completo¹. Existem outros parâmetros que também influenciam a absorção das BZDs, como a toma concomitante com alimentos ou outros fármacos. A velocidade de absorção é maior quando as BZDs são administradas em jejum, mas menor quando tomadas juntamente com fármacos que retardam o esvaziamento gástrico ou com antiácidos que contenham alumínio².

Após administração oral, a velocidade de absorção é o principal parâmetro que determina o início de ação clínica. Há diferenças na mesma que explicam porque é que umas BZDs atuam mais rapidamente (ex: diazepam) e outras mais lentamente (ex: oxazepam). A

rápida absorção tem bastante relevância nas BZDs que atuam como hipnóticos, e menos importância quando são administradas de forma continuada em doses múltiplas ao longo do dia².

A extensão de ligação às proteínas plasmáticas também está relacionada com a solubilidade lipídica. Consequentemente, face à sua elevada lipofilia, as BZDs e os seus metabolitos ativos ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas, cuja extensão varia de 70% para o alprazolam até 99% para o diazepam¹.

O volume de distribuição das BZDs é elevado, sendo ainda maior nos idosos, dado que possuem maior percentagem de massa gorda¹. Devido ao elevado volume de distribuição, as BZDs são amplamente distribuídas pelo corpo, acumulando-se particularmente no SNC e tecido adiposo, que são áreas com elevada quantidade de lípidos¹⁰.

▪ **Eliminação**

A biotransformação metabólica, que origina metabolitos mais hidrossolúveis, é necessária para que haja eliminação da BZD do organismo⁸. As BZDs são extensivamente metabolizadas no fígado por enzimas da família do citocromo P450 (CYP450), particularmente pelas isoformas CYP3A4 e CYP2C19¹. Nas reações de fase I, as BZDs sofrem desalquilação e hidroxilação para de seguida, na fase II, poderem ser conjugadas com o ácido glucorónico, de modo a originarem metabolitos inativos, facilmente excretados na urina⁸.

A maior parte dos metabolitos da fase I são farmacologicamente ativos, sendo que alguns possuem $t_{1/2}$ elevados. Por exemplo, o desmetildiazepam é um metabolito ativo de várias BZDs, como o diazepam ou o clordiazepóxido, e tem um $t_{1/2}$ de mais de 40 horas. Deste modo, o $t_{1/2}$ de uma determinada BZD pode estar pouco relacionado com a duração dos seus efeitos farmacológicos, no caso de os metabolitos formados serem ativos e apresentarem elevados $t_{1/2}$, prolongando a duração destes efeitos⁸. No entanto, os metabolitos ativos resultantes da hidroxilação do alprazolam e do triazolam, por exemplo, têm $t_{1/2}$ reduzidos, dado que são rapidamente conjugados com o ácido glucorónico e excretados por via urinária^{1,8}. O oxazepam e o lorazepam são exemplos de BZDs que não são metabolizadas, sendo conjugadas diretamente, originando metabolitos inativos. Por esta razão, como já foi referido anteriormente, são as mais indicadas para idosos e pessoas com problemas hepáticos (Figura 3)^{1,2}.

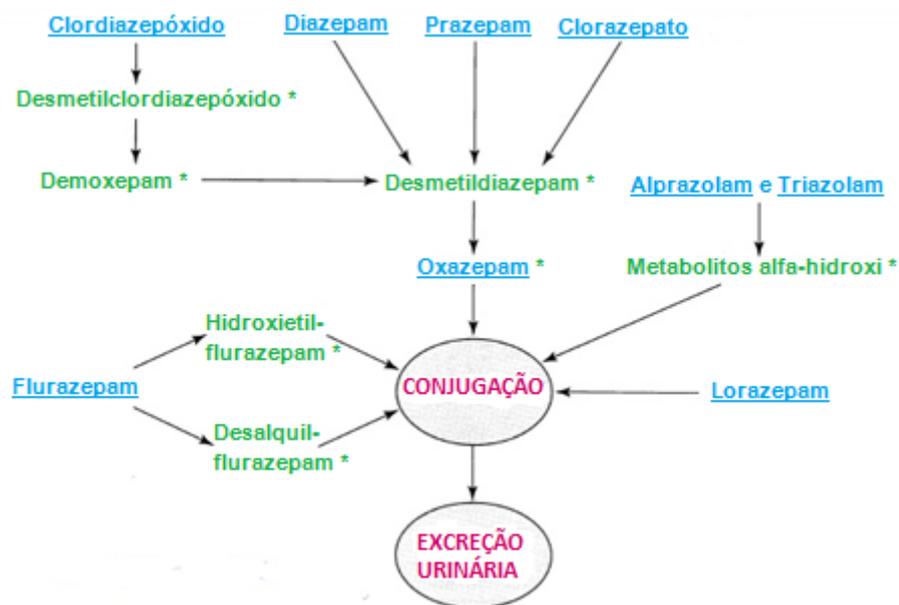


Figura 3: Biotransformação das BZDs; A azul (sublinhado): Fármacos disponíveis; A verde (com um*): Metabolitos ativos⁸. (Adaptada de KATZUNG, B. et al., 2014).

Os metabolitos são maioritariamente excretados via rim, através da urina^{2,8}. Uma escassa parte é excretada através da bÍlis e das fezes². As BZDs também são excretadas através do leite materno, podendo exercer um efeito depressor no lactente⁸.

2.6| Efeitos Adversos

As principais reações adversas às BZDs incluem sedação excessiva, sonolência, confusão mental, desorientação e alterações psicomotoras². Geralmente, estes efeitos ocorrem quando são administradas doses elevadas ou em combinação com o álcool⁵. No entanto, mesmo em doses terapêuticas, podem ocorrer alterações psicomotoras e cognitivas⁵. Estas alterações têm implicações práticas na segurança, dado que a incidência de acidentes rodoviários é mais elevada sob o efeito de BZDs, com um risco acrescido de 50%^{5,22,23}. A prevalência de quedas e fraturas na anca, em idosos, também está aumentada em 50% ou mais, particularmente quando são co-prescritos anti-hipertensores e antidepressivos^{5,22,24}.

Apesar de menos frequente, a ansiedade paradoxal também pode ocorrer, manifestando-se por excitação agudo, hiperatividade, ansiedade aumentada e, mais raramente, impulsos agressivos^{2,5}.

Um dos efeitos adversos mais inquietantes relativamente ao uso prolongado destes fármacos é o desenvolvimento de tolerância e dependência^{2,22}. No entanto, mais recentemente, tem surgido uma preocupação crescente relativamente ao risco de alterações cognitivas devido ao uso prolongado⁶. As BZDs têm sido relacionadas com efeitos negativos

na memória, bem como défices na atenção e concentração^{5,6}. Importa salientar que, devido ao efeito cumulativo das BZDs, o risco de desenvolver este tipo de alterações cognitivas aumenta à medida que aumenta a dose e o período de exposição ao fármaco⁶. Outro dado preocupante é a associação de BZDs a um risco significativamente aumentado de mortalidade^{5,23}.

Felizmente, após o desmame deste tipo de fármacos observam-se melhorias em diversas funções. Testes neuro psicológicos, realizados após 6 meses da descontinuação das BZDs, revelaram uma melhoria significativa em diversas funções cognitivas^{5,6}.

2.7| Interações Farmacológicas

As interações farmacológicas mais relevantes são as que ocorrem com outros depressores do SNC, dos quais são exemplos os barbitúricos e analgésicos opióides⁸. Igualmente importante é a interação que ocorre com o álcool, que também é depressor do SNC^{2,8}. A toma concomitante de BZDs com as substâncias supramencionadas resulta num efeito aditivo, que potencia a ação depressora a nível do SNC^{2,8}. Quando são utilizadas doses elevadas, existe ainda risco acrescido e elevado de paragem respiratória, efeito pretendido em tentativas suicidas. Nestes casos deve administrar-se flumazenilo, antagonista específico das BZDs². As BZDs também interagem, embora numa escala menor, com anti-histamínicos que provoquem sonolência e antidepressivos tricíclicos⁸.

Como foi referido anteriormente, também existem interações a nível farmacocinético com antiácidos e fármacos que retardem o esvaziamento gástrico, levando à diminuição da velocidade de absorção das BZDs, atrasando o início de ação clínico.

As BZDs são metabolizadas no fígado através do CYP450. Por conseguinte, fármacos inibidores ou indutores das isoenzimas do CYP450 interferem com o metabolismo das BZDs. Alguns antibióticos (eritromicina e claritromicina), antifúngicos (itraconazol e cetoconazol), o antivírico ritonavir e sumos de frutas são inibidores da CYP3A4, portanto podem interferir com o metabolismo das BZDs. A cimetidina e os contraceptivos orais interferem igualmente com o metabolismo das BZDs, por inibirem as reações de desalquilação e hidroxilação¹. No entanto, não interagem com as BZDs que já estão metabolizadas². Por outro lado, alguns antiepiléticos (carbamazepina e fenitoína), a rifampicina, e a erva de São João (Hiperício) induzem algumas enzimas do CYP (exemplo da CYP3A4), diminuindo o $t_{1/2}$ das BZDs¹⁰.

2.8| Contraindicações

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)⁴. Adicionalmente, também não devem ser prescritas a pessoas com miastenia *gravis*, insuficiência respiratória grave, apneia do sono, insuficiência hepática grave e deterioro cognitivo associado a quadros de confusão mental^{2,4}. Na gravidez também estão contraindicadas, uma vez que atravessam a placenta, havendo risco de teratogenia, pelo que deve ser cuidadosamente ponderada a relação benefício/risco^{2,4,8}. Durante o parto também são altamente desaconselhadas, dado que podem provocar depressão respiratória do recém-nascido^{2,8}.

2.9| Tolerância, Dependência e Síndrome de Abstinência

As BZDs possuem elevado potencial para causar tolerância e dependência se forem utilizadas durante períodos superiores ao recomendado. Se não for feito o desmame adequado, durante o tempo indicado, os doentes podem desenvolver a síndrome de abstinência²⁸.

A tolerância é o processo através do qual ocorre uma diminuição de resposta à substância ativa, devido a administrações múltiplas. Deste modo, para que ocorra o efeito desejado, tem que haver um aumento na dose administrada⁹.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define dependência como um fenómeno cognitivo, fisiológico e comportamental em que o consumo de uma determinada substância assume uma prioridade elevada. Uma das características da dependência é o desejo forte, por vezes até compulsivo, de consumir a substância, acompanhado da dificuldade em controlar o seu uso²⁵. Normalmente, a dependência é precedida pela tolerância e torna-se evidente quando há interrupção brusca do consumo crónico de uma substância, induzindo a síndrome de abstinência⁹.

A síndrome de abstinência traduz-se no conjunto de sintomas infracitados, que se manifestam após a cessação ou redução da dose da substância psicoativa, tomada repetidamente, particularmente em doses elevadas⁵. A síndrome de abstinência inclui, geralmente, o tipo de sintomas sentidos pelos utentes antes de iniciarem a medicação para a sua patologia. Deste modo, a ansiedade e a insónia são os sintomas mais frequentes após a descontinuação da medicação (efeito *rebound*)²⁹. De acordo com o Webster's New World Medical Dictionary³⁰, o efeito rebound é definido como “exacerbação de sintomas nefastos, que ocorre quando se deixa de estar sob efeito de um determinado fármaco ou quando o doente já não responde ao fármaco. Se um determinado fármaco produz efeito *rebound*, a patologia que costumava ser controlada pelo mesmo, pode voltar com maior intensidade, quando o fármaco é descontinuado ou perde efetividade”.

No caso particular do efeito *rebound* com os hipnóticos, a insónia pode regressar de uma forma exacerbada, no entanto dura, geralmente, uma ou duas noites. Contudo, o utente pode entrar em pânico e retomar a medicação⁵. Adicionalmente, durante a síndrome de abstinência, os doentes podem sentir agitação, irritabilidade, inquietação, dores e tensão muscular, dores de cabeça, palpitações, suores, tal como fraca memória e concentração, pesadelos, entre outros^{5,28,29}.

Nas BZDs de curta-ação, como o alprazolam e o oxazepam, a síndrome de abstinência começa, normalmente, 1 ou 2 dias após a última dose e persiste durante 2 a 4 semanas, ou mais. Por outro lado, nas BZDs de longa-duração, como o diazepam e o nitrazepam, a síndrome de abstinência manifesta-se, geralmente, 2 a 7 dias após a última dose e permanece durante 2 a 8 semanas, ou mais²⁸.

No que concerne aos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de tolerância e dependência, é de salientar que o uso crónico de BZDs causa modificações compensatórias no SNC. Deste modo, devido à administração continuada destes fármacos, é desencadeada uma diminuição da resposta do recetor GABA_A aos efeitos das BZDs. Este decréscimo na capacidade de resposta resulta da adaptação do próprio recetor, de mecanismos intracelulares ou de modificações nos sistemas de outros neurotransmissores (como o sistema glutamatérgico)²⁶. O mecanismo de desenvolvimento de tolerância e dependência mais consensual ao longo de várias décadas baseia-se na *down-regulation* dos recetores GABA_A. Em resposta a uma variável externa contínua, neste caso as BZDs, há diminuição celular do número de recetores GABA_A, que leva à diminuição da sensibilidade da célula às BZDs, gerando tolerância. O número reduzido de recetores pode, por sua vez, explicar a síndrome de abstinência. A *down-regulation* dos recetores GABA_A constitui, deste modo, um mecanismo que explica o desenvolvimento de tolerância e dependência fisiológica²⁷. No entanto, mais recentemente, estão a ser estudadas outras hipóteses, relacionadas com alterações no recetor GABA_A, modificações intracelulares e modificações noutros sistemas de neurotransmissores^{26,27}.

O controlo (em inglês, *management*) da dependência das BZDs pode ser feito de duas formas, dependendo do tipo de doente, do risco de agravamento e de recaída. Uma das estratégias consiste no desmame gradual da BZD, a outra num tratamento de manutenção com BZDs, antes de reduzir a dose gradualmente. Doentes com baixo risco de agravamento (dose diária equivalente a 10 mg de diazepam, no máximo; sem tentativas prévias de abstenção; estilo de vida satisfatório; sem patologias psiquiátricas instáveis e que não bebam álcool) podem ser aconselhados a fazer o desmame, enquanto doentes com risco elevado (dose diária

equivalente de diazepam elevada; estilo de vida desequilibrado; diagnósticos psiquiátricos instáveis e dependência de álcool ou de outras substâncias) beneficiarão mais de uma terapia de estabilização²⁹.

- Desmame gradual:

O desmame consiste em administrar, gradualmente, cada vez menos quantidade de substância, sendo que o objetivo da retirada progressiva é ajudar a aliviar os sintomas da síndrome de abstinência²⁸. O regime de desmame deve ser flexível a cada utente, dependendo, entre outros fatores, da dose inicial, duração do tratamento, risco de recaída e de quão bem é tolerado o desmame^{29,31}. Foi demonstrado que um desmame gradual durante, pelo menos 10 semanas, resulta eficazmente numa abstinência a longo prazo²⁹. É importante lembrar que deve sempre existir um espaçamento de, pelo menos, uma semana entre a redução de doses. No entanto, quanto maior for o intervalo entre a redução de doses, mais seguro e confortável é o desmame para o doente²⁸. É aconselhável proceder-se a uma redução de, aproximadamente, 25% da dose em cada semana, sendo recomendável uma monitorização regular, por parte de um profissional de saúde, que ajude a gerir os sintomas que possam aparecer^{28,31}.

Normalmente, os sintomas da síndrome de abstinência das BZDs são instáveis e não decrescem de maneira constante ao longo do tempo. Quando os sintomas pioram é frequente querer voltar a aumentar a dose, o que é altamente desaconselhável. É essencial manter-se a dose que se está a tomar até os sintomas pararem e, de seguida, continuar com o regime de redução gradual²⁸.

- Terapia de manutenção e estabilização:

Certos utentes são relutantes a interromper a medicação, principalmente doentes com diagnósticos psiquiátricos instáveis e idosos que tomem BZDs há muito tempo^{22,29}. Uma abordagem comum nestes casos é a substituição de BZDs de semivida curta, como o alprazolam, por BZDs de semivida longa, como o diazepam (Tabela 3). Esta substituição previne a síndrome de abstinência, dado que o fármaco permanece mais tempo no organismo. Desta forma, é possível alcançar um maior comprometimento por parte do utente no tratamento da sua dependência, conseguindo uma maior estabilização, antes de reduzir a dose gradualmente²⁹.

Tabela 3: Tempo de semivida e conversão das doses de BZDs e Z-drugs²⁹.
(Adaptado de BRETT, J. *et al.*, 2015).

| Substância Ativa | t_{1/2} aproximado (horas) | Dose oral de substância equivalente a 5 mg de diazepam |
|---|---|---|
| BZDs de ação curta a intermédia | | |
| Triazolam | 1-3 | 0.25 mg |
| Oxazepam | 4-15 | 15 mg |
| Temazepam | 5-15 | 10 mg |
| Lorazepam | 12-16 | 1 mg |
| Bromazepam | 20 | 3 mg |
| Alprazolam | 6-25 | 0.5 mg |
| Flunitrazepam | 20-30 | 0.5 mg |
| Nitrazepam | 16-48 | 5 mg |
| Clobazam | 17-49 | 10 mg |
| BZDs de ação longa (incluindo os efeitos dos metabolitos ativos) | | |
| Clonazepam | 22-54 | 0.5 mg |
| Diazepam | 20-80 | 5 mg |
| Z-drugs | | |
| Zolpidem | 2.4 | 10 mg |
| Zopiclone | 5.2 | 7.5 mg |

Em qualquer uma das abordagens, a descontinuação de BZDs em associação com PCC é benéfica^{5,22,28,29}. Foi demonstrado que a redução gradual acompanhada de PCC tem resultados superiores à redução gradual isolada^{5,22,29}.

Também podem ser realizadas outro tipo de estratégias, como a farmacoterapia^{22,29}. Os anti-convulsionantes têm alguma eficácia na descontinuação das BZDs²⁹. A pregabina demonstrou eficácia e a carbamazepina um benefício moderado. O flumazenilo, antagonista do recetor GABA_A, também pode ser utilizado. No entanto, apesar de relativamente incomuns, podem ocorrer convulsões^{5,29}.

Concluiu-se que a PCC é a intervenção com melhores resultados na descontinuação das BZDs²². No entanto, esta abordagem pode não estar ao alcance de todos os utentes. Apesar disso, estudos demonstram que, mesmo com intervenções mínimas ou simples, se podem alcançar resultados muito satisfatórios na descontinuação das BZDs.

Segundo M. Salonoja *et al.*³², um só aconselhamento a idosos, por parte de um geriatra que alerte para os efeitos secundários deste tipo de medicação, promove uma diminuição do número de consumidores regulares de BZDs. No estudo realizado, após esta intervenção, houve uma diminuição de 35% no uso de BZDs por parte de idosos, que persistiu nos 12 meses seguintes de *follow-up*.

Num outro estudo³¹, foram realizadas intervenções breves (como uma carta ou uma consulta com o médico) a utentes que tomavam BZDs de forma regular e prolongada. Nestas abordagens, foram esclarecidos os efeitos potenciais do uso prolongado e a melhor estratégia de descontinuação. Segundo K. Mugunthan *et al.* estas são estratégias efetivas e eficientes na diminuição ou descontinuação da medicação.

2.10| Consumo

A Europa é o continente com a maior taxa de consumo de BZDs, sendo que Portugal é um dos países com maior nível de utilização^{7,33}.

Um estudo que avaliou a evolução do consumo de psicofármacos em Portugal Continental, entre 2000 e 2012, concluiu que as BZDs são o subgrupo com maior utilização e que, apesar de algumas oscilações ao longo dos anos, ocorreu um aumento no seu consumo (6%)³⁴. O mesmo se verificou num estudo semelhante, mas mais antigo, cujo aumento na utilização foi de 3,9%⁷. Ambos os estudos verificaram que houve um aumento na utilização de BZDs ansiolíticas e uma diminuição na utilização das BZDs hipnóticas^{7,34}.

O aumento do consumo de BZDs pode ser devido a uma utilização mais prolongada do que a recomendada, à aprovação de novas indicações terapêuticas e à maior acessibilidade aos medicamentos³⁴. Esta utilização prolongada está associada a um sistema de saúde incapaz de responder às diferentes solicitações dos utentes, à constante medicalização do sofrimento humano e dos problemas sociais e ao desconhecimento das relações benefício/risco para este tipo de fármacos⁷. Doentes desempregados ou reformados parecem consumir mais BZDs, bem como idosos, doentes do sexo feminino e aqueles com um estado de saúde debilitado^{7,5}.

Apesar das *guidelines* sobre prescrição de BZDs aconselharem a sua utilização por curtos períodos de tempo, o mesmo não se verifica na prática clínica. De acordo com os dados de utilização disponibilizados por alguns países, em Dose Diária Definida (DDD) ou Dose por 1000/habitantes/dia (DHD), verificou-se que Portugal apresenta valores de consumo (96 DHD) muito superiores à Dinamarca (31 DHD), Noruega (62 DHD) e Itália (53 DHD). Estes dados mostram que se está perante um importante problema de saúde pública, que exige medidas de intervenção mais eficazes e mais direcionadas. Em 2004, o relatório do *International Narcotics Control Board* (INCB) aconselhou, inclusivamente, a que Portugal analisasse a prática respeitante à utilização de BZDs, dado que, a seguir à Irlanda era o país europeu com maior consumo lícito de BZDs³⁴. No entanto, desde essa altura, ainda não houve uma diminuição do seu consumo. Muito recentemente, no relatório do INCB elaborado em 2015, foi recomendada uma maior consciencialização dos problemas que podem advir do mau uso e

abuso das BZD, particularmente em relação aos idosos. Deste modo, o INCB encoraja a adoção de medidas preventivas acompanhadas de um aumento da informação relativamente aos riscos e normas de utilização, direcionada tanto aos profissionais de saúde, como aos utentes e cuidadores³³.

No que concerne ao consumo das diferentes BZDs, o alprazolam é a substância ativa mais consumida, continuando a apresentar tendência crescente. A segunda substância ativa mais consumida é o lorazepam, que apresenta, igualmente, tendência crescente. A terceira substância com maior consumo é o diazepam^{7,34,35}.

A despesa com BZDs, a preço de venda ao público (PVP), que engloba os encargos do Sistema Nacional de Saúde (SNS) e do utente, aumentou até 2010. Porém, desde essa altura verificou-se um decréscimo acentuado. Deste modo, tanto os encargos do SNS como os do utente, são menores³⁴. O facto de o preço por caixa ser muito reduzido, é um dos motivos que justifica Portugal não sair de valores de consumo excessivamente elevados, pelo que Álvaro Carvalho, diretor do Programa Nacional para a Saúde Mental, sugere uma diminuição da comparticipação das BZDs, tal como a formação em prescrição de psicofármacos em articulação com o INFARMED e a Ordem dos Médicos³⁶.

Neste âmbito, surgiu o interesse de integrar na presente monografia um trabalho que avaliasse o consumo de BZDs pelos utentes de uma Farmácia Comunitária, de forma a perceber se os doentes conhecem a terapêutica e simultaneamente os consciencializar para o risco associado ao consumo prolongado destes fármacos.

3| Análise Amostral

3.1| Objetivo

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar o consumo de BZDs, tal como o conhecimento dos utentes acerca destes fármacos.

O Farmacêutico assume um lugar de destaque e de proximidade junto do utente, devendo zelar pela sua saúde e consciencializar para os riscos associados à medicação. Enquanto estagiária, optei por ter uma postura de espírito crítico relativamente à prescrição de BZDs apresentada pelos utentes, reforçando a ideia de que é uma medicação normalmente utilizada por um curto espaço de tempo, alertando para os riscos e encaminhando para o médico quando necessário.

3.2| Método

Para a elaboração do presente estudo foi realizado um inquérito (Anexo I) a doentes medicados com, pelo menos, uma BZD, na Farmácia Universal de Coimbra, onde realizei o meu estágio curricular, entre os meses de abril e julho de 2016.

Com o objetivo de avaliar o consumo e o conhecimento que os doentes têm em relação à terapêutica medicamentosa com BZDs, recolheu-se informação acerca das características do utente (idade, sexo e profissão), da(s) benzodiazepina(s) consumida(s) e da terapêutica farmacológica concomitante. Em relação à(s) benzodiazepina(s) consumida(s) recolheram-se dados acerca do(s) nome(s), dosagem, posologia e duração do tratamento. Seguidamente, foram avaliados o conhecimento e a experiência do utente em relação aos efeitos secundários e interações farmacológicas.

Relativamente à secção da terapêutica farmacológica concomitante, dado que a grande maioria de utentes que se dirige à Farmácia Universal é idosa e polimedicada, foi inserida a opção “Não me recordo da medicação que tomo”, para os utentes que têm dificuldade em lembrar-se dos medicamentos que tomam. No entanto, quando os utentes eram fidelizados, foi consultado o histórico de medicamentos do doente, através do programa Sifarma 2000®. Por conseguinte, foi possível aceder ao registo da medicação de todos os utentes, exceto um.

3.3| Apresentação e Discussão de Resultados

Dos 25 utentes incluídos no estudo, 84% eram do sexo feminino e 16% do sexo masculino. Esta informação revela que consumo de BZD foi mais prevalente no sexo feminino, sendo consistente com a literatura científica existente^{7,5}.

As idades variaram entre os 34 e os 90 anos, sendo que a média de idades foi de 58,2 anos, com um desvio padrão de 15,3 anos. Neste estudo, verificou-se que consumo de BZD foi mais prevalente a partir dos 50 anos (Figura 4). O sono é uma função biológica básica que se modifica com o envelhecimento natural e em certos estados patológicos. Nos adultos, o tempo total de sono, a eficiência do sono e as percentagens de sono lento profundo diminuem significativamente com a idade. Estas modificações no padrão e arquitetura do sono traduzem-se, muitas vezes, na iniciação de medicação que ajude à normalização do sono³⁷.

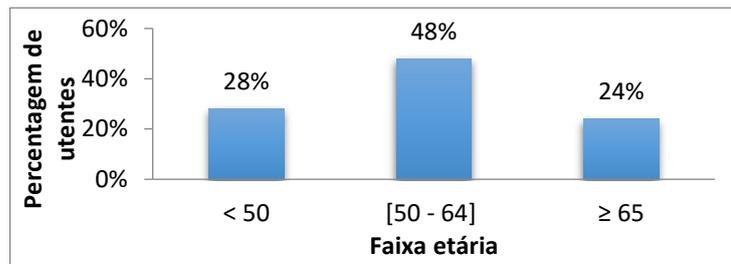


Figura 4: Distribuição dos utentes por faixa etária.

No que respeita à profissão, 56% dos utentes estavam empregados, 16% eram desempregados e 28% eram reformados. De acordo com estes resultados, o consumo de BZDs foi maior em utentes no exercício da atividade profissional. No entanto, pode constatar que a toma de BZDs está associada a situações de desemprego e reforma, tal como consta na literatura científica^{7,5}. Esta realidade foi sustentada pela conversa com alguns dos utentes que se encontravam desempregados, que revelaram ter iniciado a toma de BZDs após perderem o emprego.

No âmbito das BZDs consumidas, de acordo com a norma da Direção-Geral da Saúde⁴, não existe evidência científica que suporte a utilização de mais do que uma BZD no tratamento da ansiedade ou insónia. No entanto, um dos 25 utentes incluídos no estudo tomava duas BZDs, o alprazolam e o loflazepato de etilo. O utente tinha depressão *major*, estando também a tomar venlafaxina 75 mg (IRSNs).

A prevalência do consumo de cada BZD consumida pelos utentes do estudo encontra-se exposta na Tabela 4, onde podemos observar que o alprazolam foi claramente a substância ativa mais consumida, seguida do diazepam e bromazepam. Esta informação está de acordo com os estudos realizados em Portugal pelo INFARMED^{7,34}, que inferem que o alprazolam é a substância ativa mais consumida, podendo a introdução da formulação de libertação prolongada ter contribuído para este crescimento. Como referido anteriormente, o alprazolam é uma BZD de elevada potência, que se traduziu no alargamento das suas indicações terapêuticas (por exemplo, para perturbações do pânico) e num início de ação mais rápido. Adicionalmente, possui tempo de semivida reduzido, havendo menor acumulação no organismo. Apesar de possuir metabolitos ativos, estes são rapidamente eliminados do organismo, apresentando um tempo de semivida curto. Todas estas características conferem um bom perfil farmacocinético ao alprazolam, podendo contribuir para a elevada prevalência de consumo.

Tabela 4: Prevalência do consumo (%) de cada substância ativa na população em estudo.

| Substância Ativa Consumida | Percentagem correspondente (%) |
|----------------------------|--------------------------------|
| Alprazolam | 50 |
| Diazepam | 14,3 |
| Bromazepam | 10,7 |
| Clonazepam | 7,1 |
| Loflazepato de etilo | 7,1 |
| Lorazepam | 3,6 |
| Oxazepam | 3,6 |
| Mexazolam | 3,6 |

Como referido anteriormente, ao utilizar BZDs no idoso, que apresenta o metabolismo hepático comprometido, deve optar-se por BZDs já hidroxiladas, como o lorazepam e oxazepam. Contudo, neste estudo, nenhum dos idosos tomava este tipo de BZDs, estando medicados com alprazolam, bromazepam ou diazepam. Não podendo optar pelo lorazepam ou oxazepam, devem ser utilizadas doses baixas de fármacos de semivida curta ou intermédia (como o alprazolam e o bromazepam). Por outro lado, as BZDs de longa duração de ação (como o diazepam) devem ser evitadas em idosos, dado que se acumulam no tecido adiposo, podendo causar toxicidade³⁷.

Relativamente à indicação terapêutica, a grande maioria dos utentes deste estudo (60%) estava diagnosticado com ansiedade e insónia (Figura 5). A presença das duas patologias concomitantemente torna a abordagem terapêutica mais complexa e a descontinuação mais difícil.

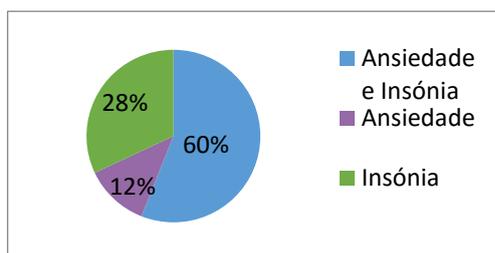


Figura 5: Distribuição dos utentes de acordo com a indicação terapêutica da(s) BZD(s) consumida(s).

De modo a analisar a posologia prescrita pelo médico, foi feita a divisão dos utentes de acordo com a indicação terapêutica da(s) BZD(s) consumida(s). Com o objetivo de padronizar as doses, foi feita a conversão da dose diária de BZD consumida para a dose diária equivalente de diazepam.

Relativamente aos utentes que estavam a fazer tratamento da ansiedade, a posologia indicada consistia na toma do medicamento de manhã, por forma a estabilizar a ansiedade ao longo do dia. A dose prescrita foi a equivalente a 5 mg de diazepam para todos os utentes. Por outro lado, os utentes que estavam a fazer tratamento da insónia, tomavam o medicamento antes de deitar, tendo a dose variado entre 1 mg e 10 mg de diazepam. A média da dose diária entre os utentes foi de 5,5 mg de diazepam, não diferindo muito da utilizada na ansiedade.

A maioria dos utentes deste estudo tinha ansiedade e insónia, sendo que a posologia mais frequente era a toma do medicamento de manhã e ao deitar. Normalmente, a dose administrada de manhã era igual à dose administrada à noite, no entanto, alguns utentes administravam de manhã metade da dose administrada à noite. É necessário salientar que dois utentes repartiam a dose diária pela manhã, tarde e noite, em doses iguais. As doses diárias indicadas no tratamento da ansiedade e insónia variaram entre 5 mg e 46 mg de diazepam, com média de 19,5 mg de diazepam. Esta informação sugere que os utentes que possuem, simultaneamente, ansiedade e insónia, são possivelmente sujeitos a doses diárias mais elevadas em comparação com os utentes que sofrem apenas de uma patologia.

No que se refere à duração do tratamento, 24% dos utentes tomavam a medicação apenas em SOS, isto é, periodicamente, sendo que os restantes 66% tomavam de forma regular/permanente. A distribuição de utentes relativamente à duração do tratamento é apresentada na Figura 6.

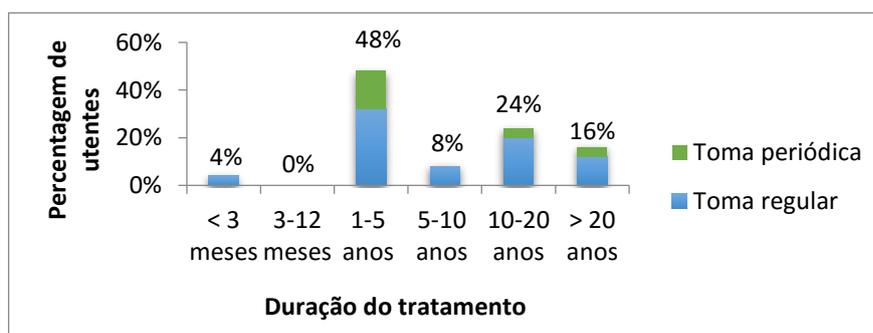


Figura 6: Distribuição de utentes em relação à duração do tratamento.

A duração do tratamento é o parâmetro mais preocupante deste estudo, uma vez que supera, em larga escala, o tempo recomendado (que deve ser de 8-12 semanas para a ansiedade e de 4 semanas para a insónia). Apenas 4% da população em estudo, que corresponde somente a um doente, fez o tratamento durante o tempo recomendado. Este utente estava a realizar o tratamento para a insónia, tendo iniciado a toma da BZD há dois

meses, estando inclusivamente a iniciar o desmame. No entanto, já tinha consumido outras BZDs previamente, para a mesma indicação clínica. Este facto agrava ainda mais os resultados, dado que, na realidade, a duração de tratamento supera os três meses. Um outro utente, que sofria de ansiedade e insónia, referiu sentir-se motivado para iniciar o desmame, no entanto já tomava a BZD há mais de 20 anos e tinha depressão associada. Em conversa com o utente apercebi-me que o mesmo tinha ficado surpreendido quando leu no Folheto Informativo que o tratamento não deveria ultrapassar as 12 semanas. Perante estas circunstâncias, expliquei que o desmame deveria ser feito de maneira gradual e aconselhei-o a abordar a questão com o médico, de modo a iniciar um plano de redução progressiva.

Em relação à duração do tratamento, um outro fator alarmante é que, na generalidade, os doentes não sabem qual deverá ser a duração da terapêutica, acreditando ser uma medicação crónica para tomar durante toda a vida, não considerando a opção da descontinuação. No momento da prescrição médica, o utente deve ser informado da duração do tratamento, assim como do objetivo da terapêutica, efeitos secundários e possibilidade de desenvolver tolerância e dependência. Posteriormente, quando é feita a dispensa do medicamento, o farmacêutico deve reforçar estas ideias, participando ativamente na educação do doente.

No que concerne ao conhecimento relativo aos efeitos secundários, 66% dos doentes não conhecia nenhum efeito adverso. Apenas os restantes 24% de utentes conhecia ou já tinha sentido. Os efeitos adversos reportados foram alterações na memória (50%), défices na concentração (16,6%) e dependência (50%).

No que se refere ao conhecimento acerca de interações das BZDs com outras substâncias, apenas 28% dos utentes conhecia algum tipo de interação. A interação mais referida por este grupo de utentes foi o álcool (conhecida por 86% desses doentes), seguida do café (conhecida por 28,5 % desses utentes) e do hipericão (conhecida por 14,3% desses utentes). Como referido anteriormente, o álcool é, tal como as BZDs, um depressor do SNC, resultando num efeito aditivo do SNC. Por outro lado, o café possui cafeína, um estimulante, pelo que não deve ser tomado concomitantemente com BZDs, devido ao risco de antagonizar os seus efeitos depressores. Por fim, o hipericão é conhecido pelas propriedades indutoras da CYP3A4, podendo interferir com o metabolismo de diversos fármacos metabolizados por esta isoenzima, incluindo as BZDs.

Pode concluir-se que a maioria dos utentes não tem conhecimento acerca dos efeitos secundários e interações farmacológicas. Neste âmbito, é fulcral que os profissionais de saúde

informem o utente acerca dos efeitos secundários que podem advir da medicação e das interações mais frequentes.

Ao serem questionados se, anteriormente, tinha sido receitado outro medicamento para a mesma indicação clínica, 56% dos utentes respondeu que “não”, 8% respondeu que “não se lembrava” e 36% respondeu que “sim”. Relativamente aos utentes que anteriormente tinham tomado outra medicação, 10% não se lembrava do nome desse(s) medicamento(s), 10% tinha tomado antidepressivos tricíclicos e 80% tinha tomado outra BZD. O facto de uma elevada percentagem de utentes ter tomado outro tipo de BZDs, indica que os tratamentos com este tipo de medicação são ainda mais prolongados e que, por vezes, a descontinuação pode ser complicada.

A maioria dos utentes (88%) tinha outras patologias, sendo a depressão a patologia com maior prevalência, estando presente em 50% dos doentes, que associavam BZDs ansiolíticas a antidepressivos. Esta informação é consistente com a literatura científica, que refere que a depressão e a ansiedade estão fortemente relacionadas, sendo muito comum a coocorrência das duas patologias. Como abordagem terapêutica, é muito frequente a combinação de BZDs ansiolíticas com ISRSs/IRSNs¹⁵.

No que concerne à terapêutica medicamentosa concomitante, a média de medicamentos foi de 2,7 medicamentos por utente, variando entre 0 e 8 (figura 7), indicando uma prevalência relativamente baixa de doentes polimedicados (A polimedicação é normalmente definida como a toma de 4 ou mais medicamentos diariamente).

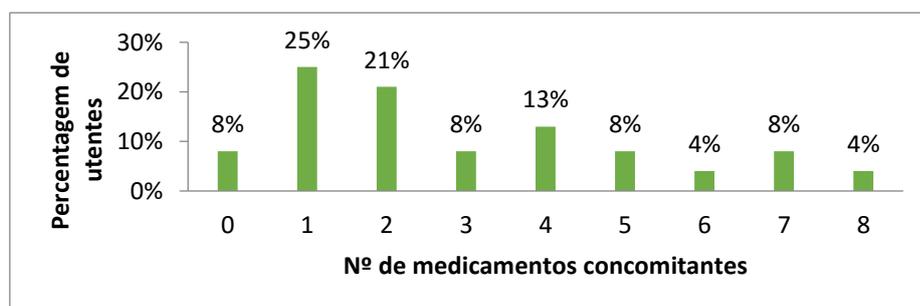


Figura 7: Distribuição do nº de medicamentos concomitantes de acordo com a percentagem de utentes.

De acordo com a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*), proposta pela OMS³⁸, a distribuição do número de utentes, relativamente à medicação concomitante utilizada, está representado na Tabela 5.

Tabela 5: Número de utentes que tomava medicação concomitante correspondente a cada um dos grupos, classificados segundo o ATC.

| ATC | Nº de utentes |
|---|---------------|
| A Aparelho Digestivo e Metabolismo | 6 |
| B Sangue e Órgãos Hematopoiéticos | 2 |
| C Aparelho Cardiovascular | 13 |
| G Aparelho Genitourinário e Hormonas Sexuais | 3 |
| H Preparações Hormonais Sistémicas, excluindo Hormonas Sexuais e Insulinas | 2 |
| M Sistema Músculo-Esquelético | 4 |
| N Sistema Nervoso | 15 |
| P Produtos Antiparasitários, Inseticidas e Repelentes | 1 |
| R Aparelho Respiratório | 1 |
| S Órgãos dos sentidos | 2 |

O grupo anatómico com maior incidência é o do Sistema Nervoso, como se pode verificar na Tabela 5, sendo que 15 utentes incluídos no estudo tomavam medicação correspondente ao Sistema Nervoso. Dentro deste grupo, havia elevada prevalência de antidepressivos e antipsicóticos, indicando que a ansiedade e insónia estão, muitas vezes relacionadas com outro tipo de doenças do SNC.

4| Conclusão

As BZDs são fármacos efetivos e seguros nas indicações terapêuticas para os quais estão recomendados, quando administrados por períodos de tempo reduzidos. É a classe de psicofármacos mais prescrita e é fundamental na abordagem de patologias como a insónia e a ansiedade. Adicionalmente, as BZDs são bem toleradas pelos utentes, o que se traduz numa elevada aceitação e adesão à terapia instituída¹⁵. No entanto, há certos efeitos adversos, associados ao uso prolongado, que não devem ser ignorados, como o desenvolvimento de dependência e alterações cognitivas.

Atualmente, Portugal apresenta elevados níveis de consumo, revelando uma utilização mais prolongada do que o recomendado, fortemente demonstrada por este estudo, onde todos os doentes, exceto um, utilizavam as BZDs desde há muitos anos. Perante esta problemática, é necessário reforçar as iniciativas conducentes a uma diminuição da utilização.

É crucial sensibilizar todos os profissionais de saúde para os problemas potenciais que envolvem o uso de BZDs, particularmente nos idosos, tendo sido aconselhada uma maior prudência na prescrição deste tipo de fármacos³⁷.

No que concerne aos doentes, um fator agravante é a cultura de automedicação, principalmente entre as pessoas mais idosas, segundo a qual, para todo e qualquer problema existe um “remédio”, mesmo sem indicação médica³⁷. A automedicação é mais frequente em pessoas idosas, sendo facilitada pelo custo reduzido de cada embalagem. Como tal, a educação dos utentes, tanto por parte do médico, como por parte do farmacêutico, é fundamental devendo, sempre que possível, esclarecer-se a dose diária, a duração do tratamento, os efeitos adversos, as interações e o processo de desmame²².

Do meu ponto de vista, apesar do acompanhamento farmacoterapêutico ainda estar pouco difundido em Portugal, esta seria uma intervenção importante na instituição da terapêutica correta, providenciando ao utente uma estratégia multidisciplinar, que resulta num acompanhamento mais eficiente. Por último, a PCC tem vindo a apresentar um corpo crescente de evidência de utilização, sendo considerada um tratamento *gold standard* nas perturbações de ansiedade e do sono³⁷.

A realização deste estudo foi uma mais valia para mim enquanto futura farmacêutica, uma vez que me consciencializou para a dimensão desta temática e do quão importante é o papel do farmacêutico na educação e acompanhamento do doente, tal como na revisão da medicação, acompanhada de espírito crítico.

5| Referências Bibliográficas

1. BRUNTON, L.; CHABNER, B.; KNOLLMAN, B. - **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12ª Edição. New York: McGraw-Hill Education, 2011. ISBN 978-0-07-162442-8.
2. LORENZO, P.; MORENO, A.; LIZASOAIN, I.; LEZA, J.C.; MORO, M. A.; PORTOLÉS, A. - **Velázquez. Farmacología Básica Y Clínica**. 18ª Edição. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2008. ISBN 978-84-9835-168-2.
3. PORTUGAL. INFARMED. [Acedido a 18 de julho de 2016]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paiid=46>
4. PORTUGAL. Direção-Geral da Saúde - **Norma nº 055/2011- Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos**. Lisboa: DGS, 2015.
5. LADER, M. - **Benzodiazepine harm: how can it be reduced?** British Journal of Clinical Pharmacology. 77, 2 (2012), 295-301.
6. BARKER, M. J.; GREENWOOD, K.M.; JACKSON, M.; CROWE, S.F. - **Cognitive Effects of Long-Term Benzodiazepine Use**. CNS Drugs. 18, 1 (2004), 37-48.
7. FURTADO, C.; TEIXEIRA, I. - **Evolução da Utilização das Benzodiazepinas em Portugal Continental entre 1999 e 2003**. INFARMED, IP. (2005).
8. KATZUNG, B.; TREVOR, A. - **Basic & Clinical Pharmacology**. 13ª Edição. McGraw-Hill Education, 2014. ISBN 978-0-07-182505-4.
9. TAN, K. R.; RUDOLPH, U.; LÜSCHER C. - **Hooked on benzodiazepines: GABA_A receptor subtypes and addiction**. Trends Neurosci. 34, 4 (2011), 188-197.
10. GRIFFIN, C. E.; KAYE, A. M.; BUENO, F. R.; KAYE, A. D. - **Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects**. The Ochsner Journal. 13, 2 (2013), 214-223.
11. MEJO, S.L.; **Anterograde amnesia linked to benzodiazepines**. Nurse Pr. 17, 10 (1992), 49-50.
12. The National Institute of Mental Health - **Anxiety Disorders**. 2016. [Acedido a 2 de julho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders/index.shtml>
13. BANDELOW, B.; SHER, L.; BUNEVICIUS, R.; HOLLANDER, E.; KASPER, S.; ZOHAR, J.; MÖLLER, H. **Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care**. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 16, 2 (2012), 77-84.

14. PORTUGAL. Ordem dos Farmacêuticos - **Normas de Orientação Terapêutica**. Lisboa: OF, 2011.
15. DUNLOP, B.W.; DAVIS, P.G. - **Combination Treatment With Benzodiazepines and SSRIs for Comorbid Anxiety and Depression: A Review**. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 10, 3 (2008), 222-228.
16. PORTUGAL. Direção-Geral da Saúde - **Norma nº 055/2011 - Abordagem Terapêutica da Ansiedade e Insónia**. Lisboa: DGS, 2011.
17. SCHUTTE-RODIN, S.; BROCH, L.; BUYSSE, D.; DORSEY, C.; SATEIA, M. - **Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults**. Journal of Clinical Sleep Medicine. 4, 5 (2008), 487-504.
18. Sleep Health Foundation - **Insomnia**. 2013. [Acedido a 3 de julho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.sleephealthfoundation.org.au/pdfs/Insomnia-0815.pdf>
19. MONTI, J. M. - **Insônia primária: diagnóstico diferencial e tratamento**. Rev Bras Psiquiatr. 22, 1 (2000), 31-34.
20. BASKYS, A; REMINGTON, G. - **Brain Mechanisms and Psychotropic Drugs**. 1ª Edição. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1996. ISBN 0-8493-8386-2.
21. VILA, J.V.; VILA, M.M.V.; IBÁÑEZ, L. S.; ZARAGOZA, J. A.; ROYO, L. M. - **Adecuación de la utilización de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico**. Atención Primaria. 44, 7 (2012), 402-410.
22. GOULD, R.L.; COULSON, M.C.; PATEL, N.; HIGHTON-WILLIAMSON, E.; HOWARD, R.J. **Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials**. The British Journal of Psychiatry. 204, 2 (2014), 98-107.
23. WEICH, S.; PEARCE, H.L.; CROFT, P.; SINGH, S.; CROME, I.; BASHFORD, J.; FRISHER, M. - **Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study**. BMJ. 348, g1996 (2014), 1-12.
24. BAKKEN, M. S.; ENGELAND, A.; ENGESÆTER, L. B.; RANHOFF, A. H.; HUNSKAAR, S.; RUTHS, S. - **Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic drugs: A nationwide prospective cohort study**. Eur J Clin Pharmacol. 70 (2014), 873-880.
25. World Health Organization. [Acedido a 2 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/en/.

26. VINKERS, C.H.; OLIVIER, B. - **Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA_A Receptor Modulators?** *Advances in Pharmacological Sciences*. 2012, 1 (2012), 1-19.
27. BATESON, A.N. - **Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal.** *Current Pharmaceutical Design*. 8, 1 (2002), 5-21.
28. World Health Organization - **Clinical guidelines for withdrawal management and treatment of drug dependence in closed settings.** Geneva: WHO, 2009.
29. BRETT, J.; MURNION, B. - **Management of benzodiazepine misuse and dependence.** *Australian Prescriber*. 38, 5 (2015), 152-155.
30. **Webster's New World Medical Dictionary.** 3^a Edição. New Jersey: Wiley Publishing, 2008. ISBN: 978-0-470-18928-3.
31. MUGUNTHAN, K.; MCGUIRE, T.; GLASZIOU, P. - **Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: A systematic review and meta-analysis.** *British Journal of General Practice*. 61, 590 (2011), 573-578.
32. SALONOJA, M; SALMINEN, M.; AARNIO, P.; VAHLBERG, T.; KIVELÄ, S. - **One-time counselling decreases the use of benzodiazepines and related drugs among community-dwelling older persons.** *Age and Ageing*. 39, 3 (2010), 313-319.
33. International Narcotics Control Board - **Report of the International Narcotics Control Board for 2015.** Viena: INCB, 2016.
34. FURTADO, C. - **Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 - 2012).** INFARMED, IP. (2013).
35. PORTUGAL. Direção-Geral da Saúde - **Saúde Mental em Números – 2015.** Lisboa: DGS, 2016.
36. Público. **ONG quer que Portugal deixe de compartilhar tranquilizantes.** 2016 [Acedido a 18 de julho de 2016]. Disponível na Internet: <https://www.publico.pt/sociedade/noticia/estado-deve-deixar-de-compartilhar-tranquilizantes-1728444>.
37. FIRMINO, H.; SIMÕES, M.R.; CEREJEIRA, J. - **Saúde Mental Das Pessoas Mais Velhas.** 1^a Edição. Lisboa: Lidel, 2016. ISBN: 978-989-752-147-8.
38. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - **Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013.** Oslo, 2012.

6| Anexos

Anexo I: Inquérito realizado para avaliar o consumo e conhecimento dos utentes em relação às BZDs.



Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Ano Letivo: 2015/2016

O presente inquérito insere-se num trabalho integrado na monografia final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, e foi elaborado com o objetivo de avaliar o consumo de benzodiazepinas pelos utentes de uma farmácia comunitária. Todos os dados recolhidos são anónimos e serão utilizados exclusivamente para tratamento estatístico.

Características do utente

- Sexo: F__ M__
- Idade: _____
- Profissão: _____

Benzodiazepina(s) consumida(s)

1 - Nome e dosagem: _____

2 - Posologia: _____

3 - Indicação terapêutica: _____

4 - Há quanto tempo toma? _____

5 - Conhece efeitos adversos/secundários? _____ Se os conhece, sente algum desses efeitos adversos/secundários? _____

6 - Conhece interações com outros fármacos/alimentos/bebidas? _____ Se sim, por exemplo? _____

7 - Antes deste, foi-lhe receitado outro medicamento para esta indicação? _____ Se sim, qual? _____

Terapêutica farmacológica concomitante

8 - Tem mais alguma patologia? _____ Se sim, qual/quais?

9 - Quais os medicamentos prescritos pelo médico que toma?

| Nome | Dosagem | Forma farmacêutica | Dose Diária |
|------|---------|--------------------|-------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Não me recordo da medicação que tomo

*Muito obrigada pela colaboração,
Carolina Monteiro*