



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **Renovação da Prescrição Sem Consulta Médica de Benzodiazepinas**

**Joana Rita Patrício Gonçalves**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em:

**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Professora Doutora Ana Filipa Pereira Amaral de Macedo

Covilhã, Junho de 2011

**Universidade da Beira Interior**

**Faculdade de Ciências da Saúde**



**Renovação da Prescrição Sem Consulta  
Médica de Benzodiazepinas**

Por:

**Joana Rita Patrício Gonçalves**

Orientada por:

Professora Dra. Ana Filipa Pereira Amaral de Macedo

---

**Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**Covilhã, Junho 2011**

Dissertação elaborada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob orientação científica da Professora Doutora Ana Filipa Pereira Amaral de Macedo, Professora Auxiliar da Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade da Beira Interior, na Covilhã.

*Aos meus pais,*

*À minha irmã,*

*Ao Pedro.*

## Agradecimentos

À Professora Doutora Ana Filipa Pereira Amaral de Macedo, minha orientadora, pelo apoio, incentivo, paciência e dedicação que tornaram possível a realização desta dissertação.

À Dra. Maria de Fátima Rato Boga de Oliveira Ribeiro Proença, directora técnica da Farmácia pelos conselhos e orientação durante a recolha de dados na farmácia.

## Resumo

**Introdução:** As benzodiazepinas (BZDs) constituem um grupo de fármacos com diferentes aplicações terapêuticas, largamente utilizadas na clínica a partir da década de 60. As BZDs são fármacos seguros, contudo a sua utilização prolongada não é recomendada pelo elevado risco de dependência e tolerância. Portugal destaca-se como um dos países Europeus com maior consumo de BZDs. Esta situação pode ter implicações preocupantes, como alterações cognitivas, quedas, acidentes de viação e risco de desenvolvimento de tolerância e dependência.

O modelo de receita médica renovável aprovado em Portugal visa aumentar a acessibilidade à terapêutica que o doente necessita para tratamentos prolongados, através da repetição da prescrição de fármacos sem consulta médica presencial (RPSCM). A receita médica renovável tem uma validade de 6 meses, possibilitando a prescrição de BZDs por períodos superiores à duração de tratamento recomendada em normas de orientação clínica (NOCs). A dimensão desta realidade e as suas implicações permanecem, no entanto, por estudar.

**Objectivo:** Identificar a população que RPSCM de BZDs e analisar possíveis indicadores de dependência e tolerância a estes fármacos.

**Métodos:** Foi efectuado um estudo descritivo numa farmácia comunitária da cidade da Covilhã. Durante 2 meses, todos os utentes que apresentaram uma receita renovável com prescrição de BZDs foram convidados para o estudo e questionados sobre a duração do tratamento com BZDs, eventuais tentativas de suspensão ou substituição terapêutica e possíveis sintomas de tolerância e dependência.

**Resultados:** Das 755 receitas renováveis, 164 (21,72%) continham BZDs. Do total de RPSCM 74,40% eram referentes a mulheres e 61,60% a idosos. As BZDs com maior RPSCM neste estudo foram o lorazepam (32,30%) e o alprazolam (29,30%) e 95,70% dos doentes apontou a insónia como a causa para o uso da BZD. As BZDs de acção longa e intermédia são as mais usadas para tratar a insónia. A população geriátrica RPSCM maioritariamente de BZDs ansiolíticas de acção intermédia (71,30%) e de acção longa (25,80%). A duração do tratamento com BZDs foi superior a 3 anos em 94,50% dos doentes e 73,20% relatou a existência de sintomas associados a tolerância e dependência. Quanto ao conhecimento sobre o tempo que o tratamento deveria durar 92,70% dos doentes referiu não possuir essa informação e 70,70% revelou não ter sido feita nenhuma tentativa de suspensão do tratamento.

**Conclusões:** As BZDs são efectivas em tratamentos curtos, contudo a sua utilização prolongada não é recomendada devido a potenciais efeitos adversos. A RPSCM de BZDs é uma prática frequente, com maior prevalência nas mulheres e idosos, maioritariamente para BZDs ansiolíticas de acção intermédia/longa no tratamento da insónia. Os princípios activos mais RPSCM foram o alprazolam e lorazepam, na maioria dos casos para tratamento superior a 3 anos, sem qualquer tentativa de descontinuação. Assim a RPSCM de BZDs parece não reflectir um padrão de utilização de acordo com as NOCs. Os riscos desta prática devem ser ponderados em relação aos seus benefícios em termos de acessibilidade à terapêutica. A colaboração do farmacêutico pode revelar-se importante na sinalização de situações com necessidade de controlo clínico.

**Palavras-Chave:** BZDs, renovação da prescrição sem consulta médica, ansiedade, insónia, dependência, tolerância.

## Abstract

**Introduction:** Benzodiazepines (BZDs) are a group of drugs with different therapeutic applications, widely used in the clinic since the sixties. BZDs are safe drugs, but their prolonged use is not recommended owing to their high risk of dependence and tolerance. Portugal stands out as one of the European countries with higher consumption of BZDs. This can have disturbing implications, such as cognitive impairment, falls, traffic accidents and risk of development of tolerance and dependence.

The model of renewable prescription approved in Portugal aims to increase the access to therapy that the patient need for prolonged treatment by repeat prescribing without the doctor-patient contact (RPSCM). The renewable prescription is valid for six months, allowing the prescription of BZDs for longer than the recommended duration of treatment in clinical practice guidelines (CPGs). However the dimension of this reality and its implications remain to be studied.

**Goal:** Identify the population that RPSCM of BZDs and possible indicators of dependence and tolerance to these drugs.

**Methods:** A descriptive study was conducted in a community pharmacy in Covilhã. During two months, all users who submitted a renewable prescription of benzodiazepines were asked for the study and asked about the duration of treatment with BZDs, attempts to suspend or replacement therapy and possible symptoms of tolerance and dependence.

**Results:** Of the 755 renewable prescriptions, 164 (21.72%) contained BZDs. Of the total 74.40% were RPSCM concerning women and 61.60% for the elderly. In this study the most prescribed BZDs, through RPSCM, were lorazepam (32.30%) and alprazolam (29.30%), and 95.70% of patients indicated insomnia as the cause for the use of BZD. The BZDs with long and intermediate duration of action are commonly used to treat insomnia. The majority of the geriatric population have RPSCM mostly to anxiolytic with intermediate (71.30%) and long (25.80%) acting BZDs. The duration of treatment with BZDs was more than 3 years in 94.5% and 73.20% of patients reported the existence of symptoms associated with tolerance and dependence. Regarding to the knowledge of how long the treatment should last, 92.70% of patients reported not having this information and 70.70% had not been made any attempt to suspend the treatment.

**Conclusions:** BZDs are effective in short treatments, however long term use is not recommended due to the potential adverse effects. The RPSCM of benzodiazepines is a common practice, with higher prevalence in women and the elderly, mainly for anxiolytic intermediate/long acting benzodiazepine in the treatment of insomnia. The drugs more prescribed were alprazolam and lorazepam, in most cases used for more than 3 years without any attempt to discontinuation. So RPSCM of benzodiazepines does not seem to reflect a pattern of use according to the CPGs. The risks of this practice must be weighed against the benefits in terms of accessibility to the treatment. The collaboration of the pharmacist may be important in detecting situations requiring clinical management.

**Key-Words:** Benzodiazepines, repeat prescribing without the doctor-patient contact, anxiety, insomnia, addiction, tolerance.

# Índice Geral

	Pág.
Dedicatória.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice Geral.....	vi
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrónimos.....	x
1. Introdução.....	1
1.1. Utilização de Benzodiazepinas em Portugal.....	1
1.2. Acção Farmacológica.....	3
1.3. Efeitos Terapêuticos.....	5
1.3.1. Perturbações da Ansiedade.....	5
1.3.2. Insónia.....	6
1.3.3. Relaxante Muscular.....	7
1.4. Efeitos Adversos.....	7
1.5. Descontinuação da Utilização de BZDs.....	8
1.6. Renovação de Prescrição Sem Consulta Médica.....	8
2. Objectivos.....	9
2.1. Objectivo Geral.....	9
2.2. Objectivos Específicos.....	9
3. Métodos.....	10

3.1. Tipo de Estudo e Selecção da Amostra .....	10
3.2. Recolha de Informação .....	10
3.3. Análise dos Dados .....	10
4. Resultados .....	11
4.1. Caracterização da Amostra.....	11
4.2. Prescrição de BZDs em Receitas Renováveis.....	12
5. Discussão e Conclusões .....	18
6. Referências.....	24

## Lista de Figuras

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Distribuição etária dos doentes estudados.....	11
<b>Figura 2.</b> Benzodiazepinas prescritas em receitas renováveis .....	12
<b>Figura 4.</b> Proporção de benzodiazepinas prescritas para cada indicação terapêutica.....	14
<b>Figura 5.</b> Tempo de administração contínua de benzodiazepinas nos doentes em estudo .....	17

## Lista de Tabelas

	Pág.
<b>Tabela 1.</b> Classificação das benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas segundo a duração de.....	2
<b>Tabela 2.</b> Substâncias activas utilizadas em 1999 e 2003 .....	3
<b>Tabela 3.</b> Agentes benzodiazepínicos ansiolíticos .....	5
<b>Tabela 4.</b> Farmacocinética de benzodiazepinas hipnóticas.....	6
<b>Tabela 5.</b> Doses equivalentes de diazepam (10mg) usadas na descontinuação de BZDs.....	8
<b>Tabela 6.</b> Registo da associação de benzodiazepinas nas prescrições renováveis.....	13
<b>Tabela 7.</b> Comparação da indicação terapêutica referida pelo utente para cada benzodiazepina com a indicação terapêutica aprovada no RCM.....	15
<b>Tabela 8.</b> Perfil de RPSCM de BZDs nos idosos .....	16
<b>Tabela 9.</b> Exemplo de uma escala de descontinuação de BZDs .....	21

## Lista de Acrónimos

**BZD** - Benzodiazepina

**BZDs** - Benzodiazepinas

**GABA** - Ácido  $\gamma$ -aminobutírico

**INFARMED** - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento

**ISRS** - Inibidor Selectivo da Recaptação da Serotonina

**NOCs** - Normas de Orientação Clínica

**RCM** - Resumo das Características do Medicamento

**REM** - Rapid Eye Movement

**RPSCM** - Repetição da Prescrição Sem Consulta Médica

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**SNS** - Sistema Nacional de Saúde

**SPSS** - Statistical Package for the Social Sciences

## 1. Introdução

As benzodiazepinas (BZDs) são fármacos depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), com indicação terapêutica aprovada para o tratamento de perturbações da ansiedade e distúrbios do sono, assim como no tratamento adjuvante da depressão, da esquizofrenia e da epilepsia (como relaxantes musculares).

A necessidade de indução do sono tem sido um objectivo procurado em medicina desde tempos antigos e muitos fármacos foram usados desde o século XIX para esse efeito, como o brometo de potássio, o hidrato de cloral, o paraldeído, o uretano e o sulfonal. Já no século XX introduziram-se os barbitúricos (barbital e fenobarbital) para fins sedativo-hipnóticos, muito utilizados até aos anos 60. A então descoberta das BZDs, com efeito terapêutico equivalente ao dos barbitúricos e melhor perfil de segurança (por não possuírem acção depressora do centro respiratório e apresentarem maior especificidade sobre a ansiedade) contribuiu para a sua elevada utilização, dando-se assim início à era das BZDs. (1)

### 1.1. Utilização de Benzodiazepinas em Portugal

O uso de BZDs em Portugal encontra-se largamente difundido. No relatório do International Narcotic Board, Portugal destaca-se como um dos países europeus com maior consumo de BZDs. Segundo o estudo do Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde, a “Evolução da Utilização das BZDs em Portugal Continental entre 1999 e 2003” aumentou 3,9% no mercado total. Contudo, no mercado do Serviço Nacional de Saúde (SNS) verificou-se uma diminuição da utilização de BZDs em 1,1%, no mesmo período. Esta diminuição foi sobretudo registada em relação à utilização de BZDs hipnóticas (-21,9%), uma vez que a utilização das BZDs ansiolíticas aumentou 3,8%, sobretudo as de duração intermédia, que representaram 64,5% da utilização total de BZDs ansiolíticas. Na generalidade a utilização de BZDs parece ter estabilizado. (2)

No mesmo estudo, a utilização de BZDs revelou assimetrias geográficas. As sub-regiões com menor utilização de BZDs foram Faro, Bragança e Viana do Castelo, enquanto Portalegre e Évora apresentaram maior utilização. No que diz respeito ao tipo de BZDs, as ansiolíticas apresentaram maior consumo na região centro e menor consumo nas regiões do Algarve e do Alentejo (com excepção de Portalegre). Quanto às BZDs hipnóticas a sua maior utilização verificou-se nas regiões do Alentejo, Lisboa e Vale do Tejo. (2)

As BZDs comercializadas em Portugal (tabela 1) são classificadas de acordo com a sua acção ansiolítica ou hipnótica e em 3 classes, de acordo com o seu tempo de semi-vida: (a) BZDs de acção curta (tempo de semi-vida inferior a 10 horas), (b) BZDs de acção intermédia (tempo de semi-vida de 10 a 30 horas) e (c) BZDs de acção longa (tempo de semi-vida superior a 30 horas). (2)

Tabela 1. Classificação das BZDs ansiolíticas e hipnóticas segundo a duração de acção (2)

Ansiolíticos de curta acção	Ansiolíticos de duração intermédia	Ansiolíticos de longa duração	Hipnóticos de curta duração	Hipnóticos de duração intermédia	Hipnóticos de longa duração
Tofizopam	Alprazolam	Cetazolam	Brotizolam	Estazolam	Flurazepam
	Bromazepam	Clobazam	Midazolam	Flunitrazepam	Quazepam
	Lorazepam	Clorazepato	Triazolam	Loprazolam	
	Medazepam	Clorodiazepóxido	Zolpidem	Lormetazepam	
	Oxazepam	Cloxazolam		Temazepam	
		Diazepam			
		Halazepam			
		Loflazepato de etilo			
		Mexazolam			
		Nordazepam			
		Prazepam			

Na tabela 2 estão representados os 10 princípios activos mais utilizados em Portugal entre 1999 e 2003. O alprazolam, lorazepam e diazepam destacam-se como as BZDs mais utilizadas a nível nacional. (2)

Tabela 2. Substâncias activas utilizadas em 1999 e 2003

	1999	2003
1º	Lorazepam	Alprazolam
2º	Alprazolam	Lorazepam
3º	Diazepam	Diazepam
4º	Bromazepam	Bromazepam
5º	Cloxazolam	Zolpidem
6º	Loflazepato de etilo	Loflazepato de etilo
7º	Estazolam	Cloxazolam
8º	Mexazolam	Mexazolam
9º	Oxazepam	Oxazepam
10º	Loprazolam	Brotizolam

Estudos identificam um maior consumo de BZDs nas faixas etárias mais elevadas, atribuindo também maior uso ao sexo feminino e a indivíduos desempregados ou reformados. (2,3)

Mais recentemente foi publicado um estudo acerca da “Evolução do consumo de BZDs em Portugal Continental entre 2000 e 2007” em regime ambulatorio na população do SNS. Neste estudo as BZDs ansiolíticas de acção intermédia foram o subgrupo com maior número de embalagens dispensadas, tendo sido o alprazolam o princípio activo mais prescrito, seguido do lorazepam, bromazepam e diazepam, sendo este último de acção longa. Quanto às BZDs hipnóticas ou substâncias relacionadas, o zolpidem foi o princípio activo com maior número de embalagens dispensadas desde 2002, seguido do estazolam e do brotizolam. (3)

## 1.2. Acção Farmacológica

As BZDs interagem com o receptor do neurotransmissor inibitório endógeno - ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Estudos demonstram que as BZDs modulam a função do receptor GABA através de um mecanismo de ligação alostérico, aumentam a sensibilidade do receptor ao neurotransmissor endógeno. (4) Assim sendo, pode dizer-se que as BZDs modulam a ligação do GABA, uma vez que requerem a sua presença para exercerem o seu efeito. Este mecanismo de acção é também responsável pela segurança das BZDs uma vez que os seus efeitos dependem da libertação pré-sináptica de GABA, evitando uma exacerbação do efeito farmacológico. (10)

As BZDs apresentam diferentes indicações terapêuticas, decorrentes de características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, que determinam a sua potência e duração de acção. Este grupo de fármacos apresenta uma acção dose-dependente, com efeito ansiolítico, sedativo-hipnótico, relaxante muscular e anti-convulsivante. Algumas apresentam também acções periféricas que resultam em vasodilatação coronária com a administração intravenosa em doses terapêuticas e bloqueio neuromuscular com doses muito elevadas. (1)

O desafio que permanece é a separação do efeito ansiolítico das BZDs do seu efeito sedativo-hipnótico. Assim, apesar de algumas BZDs serem comercializadas com fins ansiolíticos, não está demonstrada a magnitude dos seus efeitos sedativos, que são em muitos casos indesejáveis.

Na maioria dos casos é o tempo de semi-vida da benzodiazepina que dita o seu uso terapêutico. Desta forma, BZDs com longos tempos de meia-vida são usadas como anti-convulsivantes, enquanto tempos de meia-vida curtos são mais vantajosos para fins hipnóticos, embora também mais susceptíveis de provocar dependência. Quando o problema é a dificuldade em adormecer, as BZDs com tempo de semi-vida de 2 a 3 horas são as mais indicadas. Se o objectivo for reduzir os despertares nocturnos, são indicadas BZDs com tempos de semi-vida de 4 a 10 horas. Em situações de ansiedade, com insónia como sintoma, podem usar-se BZDs com semi-vida superior a 10 horas devido aos seus efeitos ansiolíticos manifestados após o despertar e durante o dia seguinte. (5) Contudo este tipo de BZDs apresenta potencial para défices neuropsicológicos causados por acumulação quando tomadas numa base regular. (2)

Há ainda que ter em conta a necessidade de redução da dose de BZDs em idosos assim como evitar o uso de BZDs com tempo de semi-vida de eliminação longo. (5) As BZDs de acção curta e intermédia são preferidas para a utilização em idosos e doentes afectados por desordens hepáticas, devido à mínima acumulação destes fármacos e ao rápido efeito ansiolítico. (1)

### 1.3. Efeitos Terapêuticos

#### 1.3.1. Perturbações da Ansiedade

A origem da desordem da ansiedade pode estar relacionada com níveis elevados dos neurotransmissores serotonina, norepinefrina e dopamina. As BZDs aumentam o efeito inibitório do GABA nestas vias neurotransmissoras. As BZDs referidas na tabela 3 são normalmente prescritas para o tratamento sintomático de ansiedade (generalizada ou episódios agudos), pelo seu efeito imediato (1 a 2 semanas). O tratamento com outros fármacos ansiolíticos (buspirona, venlafaxina, inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS)) e/ou recorrendo a psicoterapia (terapia cognitiva comportamental, meditação, exercício físico) leva mais tempo a produzir efeito (2 a 4 semanas), mas é igualmente efectivo e mais seguro em tratamentos prolongados. (5)

A terapia ansiolítica com BZDs deve iniciar-se com uma dose baixa, com ajustes semanais e não deve exceder quatro semanas. As BZDs devem ser dadas quando necessário e não de uma forma contínua. Se forem necessários tratamentos prolongados, devem ser feitos em esquemas cíclicos, promovendo um período de duas a quatro semanas sem BZDs entre os ciclos. Outro aspecto a considerar no tratamento da ansiedade com BZDs de tempo de meia-vida longo é que a sua toma deve ser feita antes de dormir para facilitar o sono e melhorar o efeito ansiolítico durante o dia seguinte. (5)

Tabela 3. Agentes benzodiazepínicos ansiolíticos (5)

Nome genérico	Intervalo de dose aprovado (mg/dia) <sup>a</sup>	Tempo para que seja atingido o pico de concentração plasmática máxima (horas)	Tempo de meia-vida de eliminação (horas)	Metabolitos clinicamente significativos	Ligação a proteínas plasmáticas (%)
Alprazolam <sup>b</sup>	0,75-4	1-2	12-15		80
Alprazolam de libertação prolongada <sup>b</sup>	1-10 <sup>c</sup>			-	
Clordiazepóxido <sup>b</sup>	25-100	1-4	5-30	Desmetilclordiazepóxido/ Demoxepam/ Desmetildiazepam <sup>d</sup>	96 - -
Clonazepam <sup>b</sup>	1-4 <sup>c</sup>	1-4	30-40	-	85
Clorazepato <sup>b</sup>	7,5-60	1-2	Pro-fármaco	Desmetildiazepam <sup>d</sup>	97
Diazepam <sup>b</sup>	2-40	0,5-2	20-80	Desmetildiazepam <sup>d</sup> / Oxazepam	98
Lorazepam <sup>b</sup>	0,5-10	2-4	10-20	-	85
Oxazepam <sup>b</sup>	30-120	2-4	5-10	-	97

<sup>a</sup> os doentes idosos são normalmente tratados com aproximadamente metade da dose mencionada.

<sup>b</sup> disponível em genérico

<sup>c</sup> dose em ataques de pânico

<sup>d</sup> tempo de meia-vida de 50-100 horas

### 1.3.2. Insónia

As BZDs usadas para tratar a insónia também exercem a sua função pelo mecanismo de acção mencionado anteriormente, produzindo um aumento do estágio 2 do sono e uma diminuição do sono REM e delta. (5)

A tabela 4 apresenta as BZDs usadas na terapêutica da insónia. O triazolam é um bom exemplo quando se deseja uma indução do sono rápida graças à sua rápida distribuição pelo SNC (resultante da sua elevada lipofilia) e curta duração de acção. O estazolam e o temazepam apresentam uma duração de acção intermédia, ideal para a manutenção de um sono sem despertares nocturnos. Por outro lado, o flurazepam e o quazepam possuem longa duração de acção devido à existência de metabolitos activos.

Uma vez que o receptor do GABA apresenta vários locais de ligação em diferentes neurónios, desenvolveram-se compostos com estrutura química “não benzodiazepínica” e acção selectiva em um ou mais subtipos de receptores GABA: o zolpidem, zaleplon e indiplon. (1) O zolpidem é o hipnótico não benzodiazepínico comercializado em Portugal. Apresenta rápido início de acção e um curto tempo de semi-vida, sendo por isso ideal para o tratamento da insónia. (5) Ao contrário das BZDs, este fármaco apresenta poucos efeitos de sedação residual durante o dia e menor risco de tolerância e dependência.

Tabela 4. Farmacocinética de BZDs hipnóticas (5)

Nome genérico	Intervalo de dose aprovado (mg/dia)	Tempo para que seja atingido o pico de concentração plasmática máxima (horas)	Tempo de meia-vida de eliminação (horas)	Metabolitos clinicamente significativos
Brotizolam	0,125-0,25	0,5-2,0	3,1-8,4	Hidroximetilbrotizolam
Estazolam	1-2	2	12-15	-
Flurazepam	15-30	1	8	Hidroxietylflurazepam/ aldeído flurazepam
Quazepam	7,5-15	2	39	N-Oxo-quazepam/ N-desalquilflurazepam <sup>a</sup>
Temazepam	15-30	1,5	10-15	-
Triazolam	0,125-0,25	1	2	-
Zaleplon <sup>b</sup>	5-10	1	1	-

<sup>a</sup> N-desalquilflurazepam- tempo de meia-vida médio de 47 a 100 horas

<sup>b</sup> Derivados não benzodiazepínicos

### 1.3.3. Relaxante Muscular

O clonazepam é a única benzodiazepina com indicação aprovada para a epilepsia pelo Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) devido ao seu efeito como relaxante muscular, sendo por isso muito usado como anticonvulsivante e antiepiléptico. Apesar de não terem indicação aprovada para este efeito o diazepam e o lorazepam também apresentam esta acção. (3)

### 1.4. Efeitos Adversos

As BZDs apresentam efeitos adversos que neste caso decorrem do seu efeito depressor no SNC: tonturas, confusão, sensação de cansaço, aumento do tempo de reacção, descoordenação motora, diminuição da função motora e mental, amnésia anterógrada, assim como agressividade ou excitação. (5) A sonolência durante o dia quando a benzodiazepina é usada para a insónia é também considerada um efeito adverso. (1) A população idosa é mais sensível aos efeitos adversos provocados pelas BZDs e podem sofrer quedas durante a terapia. (5)

Este grupo farmacológico apresenta risco de abuso, dependência e tolerância. Os doentes com história de abuso de drogas e/ou fármacos apresentam maior risco de sofrerem estes efeitos. A dependência por BZDs caracteriza-se por sintomas que surgem com a descontinuação abrupta (síndrome de abstinência): ansiedade, insónia, agitação, tensão muscular, irritabilidade, náusea, diaforese, pesadelos, depressão, hiperreflexia, tremores, cefaleias, zumbidos, ilusões, dores, alucinações e convulsões. (2) São as BZDs de curta acção que apresentam maior propensão para produzir dependência. O uso crónico de BZDs leva ao desenvolvimento de tolerância, que se caracteriza por uma necessidade de aumento da dose de modo a obter os mesmos efeitos.

As BZDs apresentam-se como fármacos seguros, mesmo em doses elevadas, contudo a interacção com etanol apresenta elevado risco de efeitos depressores aditivos. (1) Para além disso o etanol aumenta a velocidade de absorção das BZDs e é responsável por tolerância cruzada.

### 1.5. Descontinuação da Utilização de BZDs

A duração da terapêutica com BZDs deve ser a menor possível, devido ao risco de tolerância e dependência. A descontinuação das BZDs assume por isso um papel muito importante na terapêutica, para evitar o síndrome de privação. É importante estabelecer uma estratégia de descontinuação que passe por uma redução semanal de 25% até ser atingida metade da dose, seguindo-se uma redução de 1/8 a cada 4 a 7 dias. Caso a terapêutica exceda 8 semanas a descontinuação deve ser feita durante 2 a 3 semanas, e em casos de tratamentos mais prolongados a retirada pode levar 2 a 4 meses. Uma vez que a severidade dos sintomas de privação é maior durante a descontinuação de agentes de meia-vida curta/intermédia (ex. alprazolam, lorazepam, oxazepam), é aconselhada a substituição por doses equivalentes de agentes de meia-vida longa (ex. diazepam, clonazepam) (tabela5). Por vezes é necessário usar imipramina, ácido valproico ou propranolol para reduzir os sintomas da retirada das BZDs. (5)

Tabela 5. Doses equivalentes de diazepam (10mg) usadas na descontinuação de BZDs (7,8)

Benzodiazepina	Dose equivalente (mg)
Alprazolam	1
Clordiazepóxido	20
Flunitrazepam	2
Loprazolam	2
Lorazepam	1
Lormetazepam	2
Nitrazepam	10
Oxazepam	30
Temazepam	20

### 1.6. Renovação de Prescrição Sem Consulta Médica

O modelo de receita médica renovável, aprovado em Portugal pela portaria n.º 1501 /2002 de 12 de Dezembro, visa aumentar a acessibilidade à terapêutica que o doente necessita para tratamentos prolongados, através da repetição da prescrição de fármacos sem consulta médica presencial (RPSCM).(9)

A receita médica renovável tem uma validade de 6 meses, possibilitando assim a prescrição de BZDs por períodos superiores à duração de tratamento recomendada em normas de orientação clínica internacionais (2 a 4 semanas). Esta situação pode ter implicações preocupantes, sobretudo pela dependência e tolerância associadas à utilização prolongada destes fármacos, agravadas pela utilização sem monitorização clínica.

A dimensão desta realidade e as suas implicações permanecem, no entanto, por estudar.

## **2. Objectivos**

### **2.1. Objectivo Geral**

Este trabalho teve como objectivo geral identificar a população que renova a prescrição de benzodiazepinas sem consulta médica presencial (RPSCM).

### **2.2. Objectivos Específicos**

Especificamente este estudo pretendeu:

- a) Identificar as benzodiazepinas utilizadas por RPSCM, diferenciando também o uso de benzodiazepinas de marca e genéricos.
- b) Caracterizar a RPSCM de benzodiazepinas em termos de indicação terapêutica, da duração do tratamento, tentativa de descontinuação terapêutica.
- c) Analisar a possibilidade de ocorrência de sintomas de tolerância e dependência nos doentes que RPSCM de benzodiazepinas.

### **3. Métodos**

#### **3.1. Tipo de Estudo e Seleção da Amostra**

Realizou-se um estudo observacional do tipo descritivo numa farmácia da cidade da Covilhã.

A amostra estudada foi composta por todos os doentes da farmácia a quem, durante 2 meses, foram dispensadas benzodiazepinas mediante uma receita renovável sem consulta médica.

#### **3.2. Recolha de Informação**

A recolha de dados foi feita através de uma entrevista aos doentes. Todos os doentes, após esclarecimento e obtenção de consentimento informado, foram questionados no sentido de se obter a informação:

1. Demográfica: idade e género;
2. Terapêutica: benzodiazepinas com prescrições renovadas e duração da terapêutica;
3. Clínica: indicação clínica das benzodiazepinas com prescrições renovadas, eventuais tentativas de suspensão ou substituição terapêutica e possíveis sintomas de tolerância e dependência.

#### **3.3. Análise dos Dados**

Os dados recolhidos foram tratados no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 19.0.

Foi efectuada uma análise descritiva dos dados utilizando frequências relativas, medidas de localização (média) e de dispersão, para caracterizar a prescrição de benzodiazepinas em receitas médicas renováveis e o perfil dos seus utilizadores. A análise bivariada para testar diferenças entre variáveis foi efectuada com recurso ao teste do Qui-quadrado (ou teste Fisher, quando apropriado) para variáveis categóricas e ao teste T de Student no caso de variáveis quantitativas, assumindo um nível de significância de 5%.

## 4. Resultados

### 4.1. Caracterização da Amostra

Durante os dois meses do estudo foram analisadas 755 receitas renováveis das quais 164 (21,72%) continham BZDs. Das 164 receitas renováveis 31 eram prescrições de BZDs para 15 doentes, referindo-se a casos de várias vias da mesma prescrição ou de prescrições de diferentes BZDs para o mesmo utente.

A população que RPSCM de BZDs foi maioritariamente feita pelo sexo feminino (74,40%), com idades entre os 30 e os 92 anos (média  $67,32 \pm 12,57$  anos e moda de 68 anos). Verificou-se que 61,59% da população estudada tinha 65 ou mais anos e mais de 60% dos doentes se incluíam na faixa etária dos 60 aos 79 anos (figura 1).

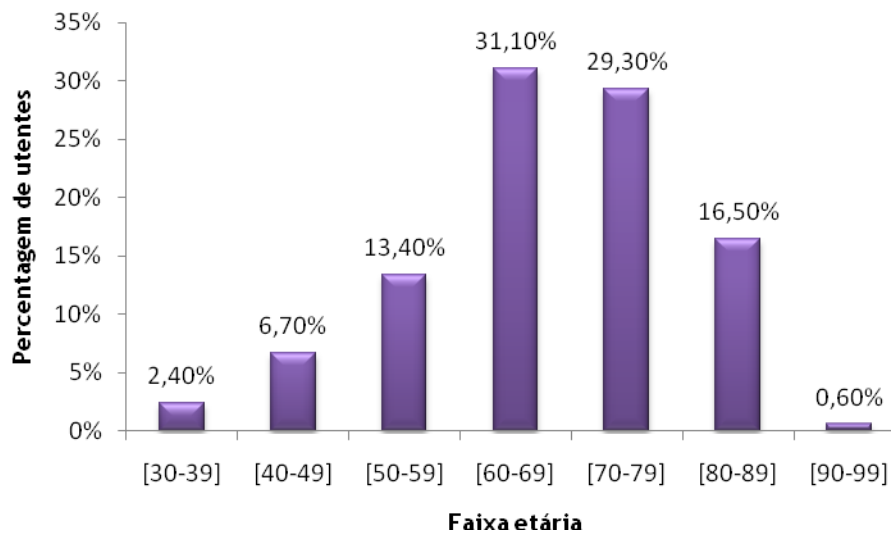


Figura 1. Distribuição etária dos doentes estudados

## 4.2. Prescrição de BZDs em Receitas Renováveis

O lorazepam e o alprazolam foram as BZDs mais prescritas, perfazendo 61,60% da totalidade da RPSCM destes fármacos. Seguiram-se o diazepam e o cloxazolam como as BZDs mais prescritas, embora numa proporção inferior (9,80% e 7,30%, respectivamente) (figura 2).

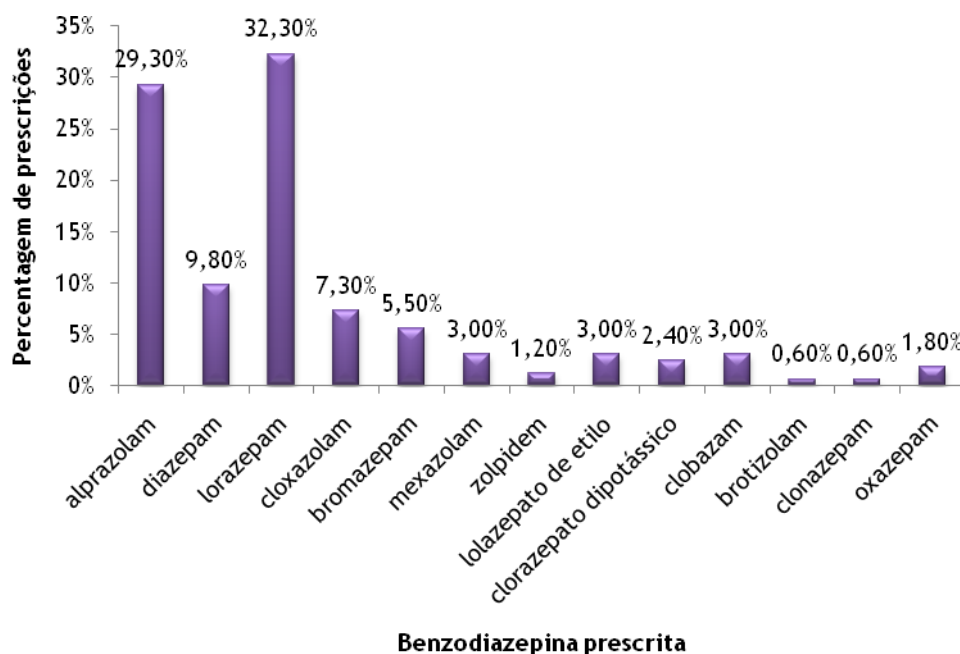


Figura 2. BZDs prescritas em receitas renováveis.

Verificou-se que 6,71% (n=11) das receitas renováveis apresentavam a prescrição de uma segunda benzodiazepina, maioritariamente o lorazepam (45,50%) (figura 3). A associação de BZDs encontra-se representada na tabela 6.

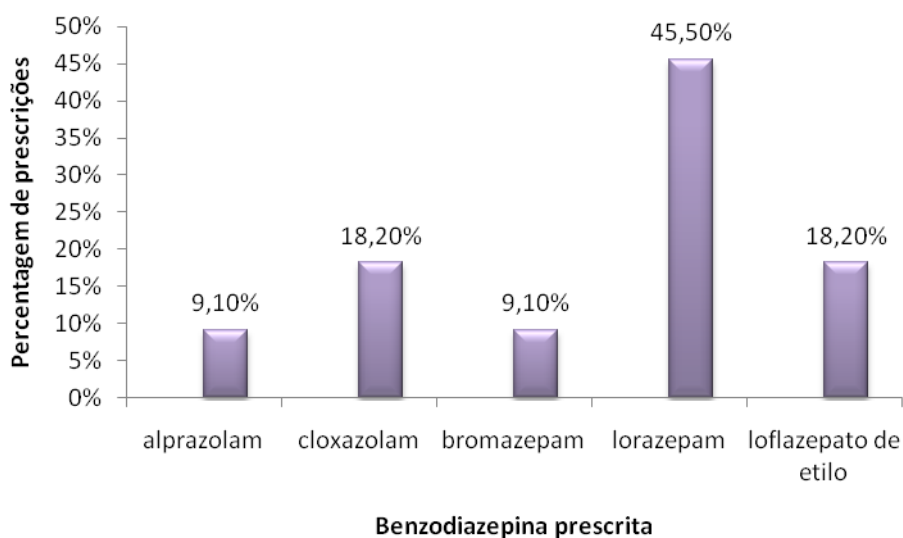


Figura 3. Segunda benzodiazepina prescrita em receitas renováveis

Tabela 6. Registo da associação de BZDs nas prescrições renováveis

Primeira Benzodiazepina	Segunda Benzodiazepina
Lorazepam	Alprazolam
Lorazepam®	Lorazepam (MG)
Diazepam	Cloxazolam
Lorazepam	Bromazepam
Alprazolam	Lorazepam
Alprazolam	Loflazepato de etilo
Alprazolam	Loflazepato de etilo
Alprazolam	Cloxazolam
Alprazolam	Lorazepam
Alprazolam	Lorazepam
Bromazepam	Lorazepam

Outro dos parâmetros estudados foi a prescrição de BZDs de marca e genéricas, tendo-se obtido 35,37% (58/164) de fármacos genéricos na primeira benzodiazepina prescrita e 27,27% (3/11) quando é prescrita uma segunda benzodiazepina.

No que diz respeito à indicação terapêutica para a qual estes fármacos foram prescritos, a insónia foi referida pelos doentes como a maior causa (n=157; 95,70%) para a prescrição de BZDs (figura 4).

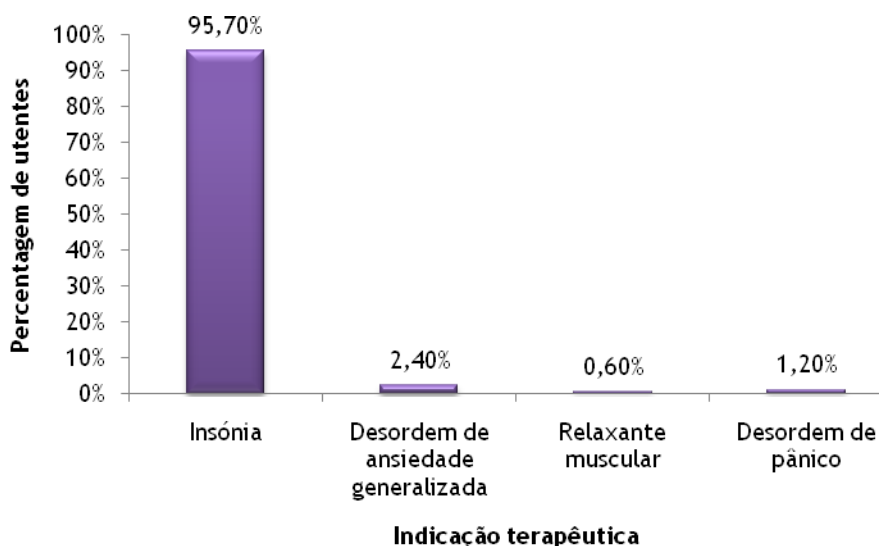


Figura 4. Proporção de BZDs prescritas para cada indicação terapêutica

Na tabela 7 estão representadas as indicações terapêuticas que os doentes referiram como o motivo para o qual tomavam cada benzodiazepina, em comparação com a indicação terapêutica aprovada para cada fármaco e descrita no Resumo das Características do Medicamento (RCM). De acordo com os dados obtidos, a maioria das BZDs com indicação ansiolítica são usadas no tratamento da insónia, apesar de não terem indicação aprovada para esse efeito. São o caso do alprazolam (27,40%), cloxazolam (7,30%), bromazepam (5,50%), mexazolam (3%), loflazepato de etilo (3%), clorazepato dipotássico (1,80%), clobazam (3%), clonazepam (0,60%) e oxazepam (1,80%).

Outro facto que ressalta da análise dos dados obtidos é o uso de BZDs com duração de acção longa (diazepam, cloxazolam, mexazolam, loflazepato de etilo, clorazepato dipotássico, clobazam e clonazepam) e intermédia (alprazolam, bromazepam e oxazepam) na terapêutica da insónia.

Apenas 1,20% dos doentes tomavam zolpidem, todos indicando que este era usado para a insónia.

Tabela 7. Comparação da indicação terapêutica referida pelo utente para cada benzodiazepina com a indicação terapêutica aprovada no RCM

Fármaco	Indicação terapêutica referida pelo utente				Indicação terapêutica (RCM)(10,11)
	Insónia	Desordem de ansiedade generalizada	Relaxante muscular	Ataques de pânico	
Alprazolam	27,40%	1,20%	0%	6%	- Ansiedade - Ataques de pânico - Ansiedade associada a fase crónica de abstinência do álcool e doenças funcionais ou orgânicas
Diazepam	8,50%	0%	0,60%	0,60%	- Ansiedade - Insónia - Relaxante muscular - Anticonvulsivante - Adjuvante pré-anestésico
Lorazepam	31,70%	0,60%	0%	0%	- Ansiedade - Insónia - Anticonvulsivante (apenas parentérico em estado de mal epilético) - Adjuvante pré-anestésico
Clozapolam	7,30%	0%	0%	0%	- Ansiedade
Bromazepam	5,50%	0%	0%	0%	- Ansiedade - Ansiedade associada a perturbações psiquiátricas
Mexazolam	3%	0%	0%	0%	- Ansiedade
Zolpidem	1,20%	0%	0%	0%	- Insónia
Loflazepato de etilo	3%	0%	0%	0%	- Ansiedade
Clorazepato dipotássico	1,80%	6%	0%	0%	- Ansiedade - Prevenção e tratamento do delirium tremens. - Abstinência alcoólica
Clobazam	3%	0%	0%	0%	- Ansiedade
Brotizolam	0,60%	0%	0%	0%	- Insónia
Clonazepam	0,60%	0%	0%	0%	- Anticonvulsivante
Oxazepam	1,80%	0%	0%	0%	- Ansiedade

(Nota: as células sombreadas a roxo assinalam os casos em que há discrepância entre a indicação apontada pelo doente e a indicação terapêutica no RCM)

Foram também contabilizadas as BZDs de acção curta, intermédia e longa com RPSCM nos doentes idosos (n=101). A população geriátrica RPSCM maioritariamente de BZDs ansiolíticas, de acção intermédia (71,30%) e de acção longa (25,80%). Foi RPSCM de BZDs hipnóticas em 3% dos idosos, todas correspondendo a BZDs de acção curta (tabela 8).

Tabela 8. Perfil de RPSCM de BZDs nos idosos

Tipo de Benzodiazepina e Duração de Acção	Benzodiazepina	Percentagem (N=101)	Percentagem total (N=101)
<b>Hipnótica Acção curta</b>	Zolpidem	2%	3%
	Brotizolam	1%	
<b>Ansiolítica Acção Intermédia</b>	Alprazolam	24,80%	71,30%
	Lorazepam	37,60%	
	Bromazepam	5,90%	
	Oxazepam	3%	
<b>Ansiolítica Acção longa</b>	Diazepam	8,90%	25,80%
	Cloxazolam	6,90%	
	Mexazolam	2%	
	Loflazepato de etilo	2%	
	Clorazepato dipotássico	1%	
	Clobazam	4%	
	Clonazepam	1%	

O tempo de administração contínua de cada benzodiazepina foi também indicado pelo utente, registando-se uma maior percentagem (49,40%) de uso entre os 5 e 10 anos, seguida da faixa temporal de 10 a 15 anos (32,30%). Mais de 87% dos doentes disseram tomar BZDs de forma contínua há mais de 5 anos (figura 5).

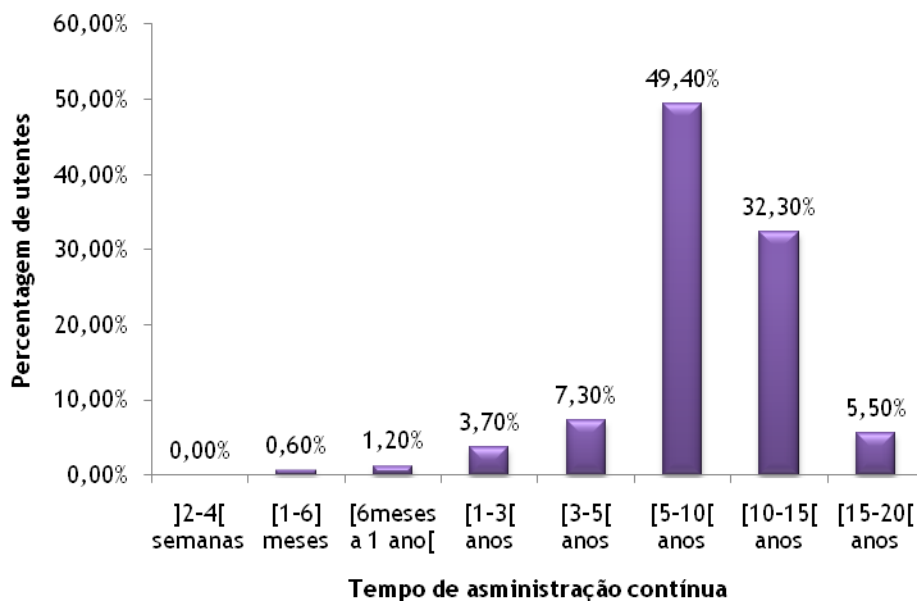


Figura 5. Tempo de administração contínua de BZDs nos doentes em estudo

Quanto à existência de sintomas de tolerância e dependência decorrentes do uso de BZDs, 73,20% dos doentes declaram a sua presença. A média do tempo de administração contínua de BZDs foi maior no grupo de doentes com sintomas de tolerância e dependência (média = 6,22) do que no grupo de doentes sem sintomas (média = 5,73), embora as diferenças observadas não sejam estatisticamente significativas (Teste T = 1,51;  $p > 0,05$ ).

No estudo efectuado 92,70% dos doentes referiram não ter informação acerca da duração do tratamento com a benzodiazepina. Adicionalmente, 70,70% dos doentes referiram nunca ter sido efectuada pelo prescriptor uma tentativa de suspender a benzodiazepina.

## 5. Discussão e Conclusões

Em Portugal as BZDs (BZDs) possuem das maiores taxas de utilização relativamente aos outros países europeus, segundo o relatório do *International Narcotic Board*. (2) As BZDs possuem um perfil de segurança conhecido e superior ao dos barbitúricos, pelo que têm sido largamente utilizadas desde a década de 60. Apesar de efectivas em tratamentos curtos, a sua utilização prolongada não é recomendada devido a potenciais efeitos adversos, como alterações cognitivas, quedas, acidentes de viação e risco de desenvolvimento de tolerância e dependência. Por este motivo, a renovação da prescrição sem consulta médica (RPSCM) destes fármacos requer especial atenção, de modo a promover a sua utilização o mais segura possível. Em Portugal, no entanto, não existe nenhum procedimento protocolado para a RPSCM, e no caso particular das BZDs não se conhecem a dimensão nem consequências desta prática.

Na população estudada 21,72% (n=164) das receitas renováveis eram prescrições de BZDs. A RPSCM de BZDs foi feita maioritariamente por mulheres (74,40%) e idosos (61,60%). Estes resultados são semelhantes aos observados noutros estudos nacionais e internacionais. (12-14) Contudo, um estudo do Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde não encontrou associação estatisticamente significativa entre a idade e a utilização de BZDs. (2)

A elevada prevalência de RPSCM de BZDs pode ser justificada pelos elevados níveis de utilização destes fármacos. (2, 13) Nos idosos, as modificações na arquitectura do sono, o encurtamento fisiológico do tempo total de sono e a inactividade associada ao início da reforma são os principais determinantes de uma prevalência de insónia entre 19% e 38%. As queixas do sono são mais frequentes nas mulheres idosas, nos indivíduos que tomam mais medicamentos e estão associadas a algumas doenças (AVC, doenças cardíacas, depressão e fracturas). (15) Os motivos da maior RPSCM de BZDs pelas mulheres podem prender-se com questões demográficas pois, vivendo mais anos, as mulheres estão mais expostas a situações de viuvez e solidão que geram estados de ansiedade e insónia. As mulheres possuem também uma maior preocupação com a doença e recorrem mais frequentemente aos serviços de saúde, utilizando por isso mais medicamentos. (16) Por outro lado há que ter especial atenção no diagnóstico e tratamento da insónia em mulheres na menopausa, uma vez que os sintomas vasomotores provocados pela diminuição de estrogénio podem ser a sua causa. (8)

Estes resultados demonstram que os dois grupos populacionais mais vulneráveis a efeitos adversos, mulheres e idosos, são os que mais RPSCM de BZDs. Estão descritas alterações cognitivas

(falhas de memória e confusão), risco aumentado de quedas e fracturas, para além da dependência e tolerância que podem surgir pouco tempo após o início da utilização. (14,17,18)

Das 164 RPSCM de BZDs, 31 eram diferentes vias de prescrição destes fármacos para 15 utentes, observando-se também 11 RPSCM com duas BZDs em associação. Estes resultados demonstram que alguns utentes RPSCM de uma elevada quantidade de BZDs num curto período de tempo, o que se revela preocupante tendo em conta um potencial risco de abuso. A combinação de BZDs não está recomendada. A falta de eficácia de uma BZD deve motivar a substituição por outro fármaco do mesmo grupo terapêutico. Verificou-se ainda a combinação numa RPSCM da mesma BZD (lorazepam) na forma genérica e de marca. Esta situação alerta para um dos perigos da RPSCM, a duplicação de medicamentos e consequente sobreutilização e sobredosagem.

As BZDs com maior RPSCM neste estudo foram o lorazepam e o alprazolam. Estas BZDs são classificadas como ansiolíticas, apesar de o lorazepam ter também indicação aprovada na insónia. Contudo, a grande maioria dos doentes (95,70%) apontou a insónia como a causa para o uso da benzodiazepina. Uma vez que a informação sobre o motivo de utilização das BZDs foi a relatada pelo doente e não confirmada com o médico prescriptor, estes resultados discordantes podem ser apenas o reflexo da percepção que o doente tem do efeito somático (sonolência) produzido pela BZD, independentemente do diagnóstico médico que motivou a prescrição. Por outro lado, muitas vezes são situações de ansiedade que provocam insónia, levando à prescrição de uma BZD ansiolítica para tratar a causa da insónia.

A comparação entre os motivos apontados pelos utentes para a utilização de BZDs e as indicações terapêuticas aprovadas no RCM do respectivo fármaco revelou que a maioria das BZDs ansiolíticas é usada para fins hipnóticos, destacando-se o alprazolam, cloxazolam e bromazepam com maior RPSCM nestas condições. O diazepam foi referido em 0,60% dos casos como utilizado em ataques de pânico, acção para a qual não possui indicação no seu RCM.

Observou-se ainda que as BZDs RPSCM para a insónia são de acção longa (diazepam, cloxazolam, mexazolam, loflazepato de etilo, clorazepato dipotássico, clobazam e clonazepam) e intermédia (alprazolam, bromazepam e oxazepam). Foram também contabilizadas as BZDs de acção curta, intermédia e longa com RPSCM nos doentes idosos (n=101). A população geriátrica RPSCM maioritariamente de BZDs ansiolíticas, de acção intermédia (71,30%) e de acção longa (25,80%). O uso deste tipo de BZDs com semi-vida intermédia/longa pode provocar sedação diurna, comprometendo as capacidades cognitivas e aumentando o risco de acidentes de viação, quedas e fracturas, principalmente em idosos. (17-19) As normas de orientação clínica (NOCs) recomendam a utilização preferencial de BZDs de acção curta na terapêutica da insónia, sobretudo nos idosos. No entanto, o brotizolam foi a única BZD hipnótica de acção curta com RPSCM, em apenas 0,60% dos

casos. Os derivados não benzodiazepínicos como o zolpidem são também recomendados, pela sua acção curta e menor risco de tolerância e dependência. No entanto, a sua RPSCM foi apenas observada em 1,20% dos casos. Uma avaliação recente do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) não encontrou diferenças entre estes derivados não benzodiazepínicos e as BZDs de acção curta em termos de efectividade, perfil de efeitos adversos ou potencial de abuso e dependência, o que pode de alguma forma justificar os resultados observados. (20)

Assim, o padrão de RPSCM de BZDs revela-se inconsistente com as NOCs, no que diz respeito à indicação terapêutica e duração de acção das BZDs.

Relativamente ao tempo de administração contínua das BZDs referido pelo utente, 87,20% tomavam BZDs há mais de 5 anos e 94,50% há mais de 3 anos. As NOCs recomendam uma duração de tratamento máxima de 4 semanas, aconselhando períodos intermitentes de utilização em tratamentos mais prolongados. Neste estudo, em nenhuma das RPSCM de BZDs a duração de tratamento estava de acordo com as recomendações das NOCs, sendo o tempo mínimo de tratamento de 3 meses.

No que diz respeito aos sintomas associados a tolerância e dependência, 73,20% dos doentes declararam a sua existência. Apesar de a média do tempo de administração contínua de BZDs ter sido superior no grupo de doentes com sintomas de tolerância e dependência (média = 6,22) relativamente ao grupo de doentes sem estes sintomas (média = 5,73), a diferença não foi estatisticamente significativa. Estes resultados são esperados uma vez que este tipo de efeito se desenvolve ao fim de poucas semanas de utilização. (5)

Neste estudo os utentes que RPSCM de BZDs foram ainda questionados acerca do seu conhecimento sobre o tempo que o tratamento deveria durar e a grande maioria dos doentes (92,70%) referiu não possuir essa informação. Os utentes referiram ainda não ter sido feita nenhuma tentativa de suspensão do tratamento com a benzodiazepina em 70,70% dos casos.

Este estudo apresenta algumas limitações. Sendo um estudo descritivo, gerador de hipóteses, os resultados necessitam ser confirmados com amostras mais robustas e com doentes frequentadores de outras farmácias e em regiões geográficas diferentes. Será também importante a realização de estudos com a colaboração dos médicos prescritores, no sentido de obter informação mais precisa sobre os motivos de prescrição e de utilização prolongada de BZDs. No futuro, seria igualmente importante analisar as consequências (tolerância e dependência) da RPSCM de BZDs, implementar estratégias de monitorização desta prática e de descontinuação terapêutica, que envolvam o doente, cuidadores e os diferentes profissionais de saúde.

A descontinuação de BZDs é complexa. Por um lado porque não deve ser feita contra a vontade do doente, sendo por isso importante sensibilizá-lo para os riscos da utilização prolongada destes fármacos. Por outro lado, porque requer uma monitorização clínica frequente (cada 2 a 4 semanas), difícil face à capacidade de resposta dos cuidados de saúde primários. (21)

Os estudos são consensuais quanto à diminuição gradual da utilização de BZDs em vez de uma paragem abrupta, pela menor incidência de sintomas de abstinência e/ou recorrência clínica. (22) O tempo de descontinuação pode variar entre semanas a meses, dependendo da severidade dos sintomas de privação, embora não deva ser prolongado por mais de 6 meses.

Uma estratégia de descontinuação pode passar por, antes da diminuição gradual da dose, substituir a benzodiazepina por uma dose equivalente de diazepam (ex. 1mg de alprazolam equivalente a 10mg de diazepam) durante 4 semanas. (7,8,23) Isto porque a descontinuação com diazepam é favorecida pelo seu tempo de meia vida longo e porque o seu metabolito (desmetildiazepam) possibilita um efeito ansiolítico durante o dia. (7) O diazepam apresenta-se também vantajoso uma vez que está disponível em solução, facilitando o ajuste de doses durante a descontinuação. (23) Contudo, esta metodologia de substituição de uma benzodiazepina de semi-vida intermédia por outra com tempo de semi-vida longo tem demonstrado eficácia controversa. (7,24) Como a maioria dos doentes usa doses inferiores a 20mg de diazepam (ou equivalente) são comuns reduções de dose de 1mg de diazepam (ou equivalente) a cada 1-2 semanas embora haja doentes que necessitam de uma redução mensal. Doentes que tomem até 40mg de diazepam é recomendada uma diminuição de 2mg a cada 1-2 semanas. Quando a dose diária chegar às 4-5mg de diazepam devem ser feitas diminuições de 0,5mg de cada vez. A tabela 9 exemplifica uma escala de descontinuação de BZDs ao longo de 26 semanas. (7)

**Tabela 9.** Exemplo de uma escala de descontinuação de BZDs (7)

Semana	Dose (mg/dia)
1	Dose inicial (ex. diazepam 15mg/dia ou equivalente)
2	15 até 11
4	11 até 8,5
6	8,5 até 6
8	6 até 4,75
10	4,75 até 3,5
12	3,5 até 2,5
14	2,5 até 2
16	2 até 1,5
18	1,5 até 1
20	1 até 0,75
22	0,75 até 0,5
24	0,5 até 0,25
26	0,25 até 0 (parar)

À descontinuação pode associar-se terapêutica farmacológica adjuvante para alívio dos sintomas de abstinência e/ou terapia cognitiva-comportamental. A carbamazepina tem revelado eficácia na diminuição dos sintomas de abstinência em doentes que tomam 20mg/dia ou mais de diazepam ou seu equivalente. (7,23,24) O flumazenilo também demonstrou vantagens neste âmbito, mas em utilizadores crónicos pode provocar ataques de pânico. (23) O uso de anti-histamínicos não é recomendado devido à sedação diurna que provocam. (24) O uso de propranolol e buspirona não tem sido bem sucedido, possivelmente devido ao fenómeno de tolerância cruzada. (7,23,24)

Para além das abordagens farmacológicas, a terapia cognitiva-comportamental revela-se útil na descontinuação da utilização das BZDs, como adjuvante da descontinuação e depois do mesmo para evitar recidivas. Este tipo de abordagem demonstrou melhoria da qualidade do sono e de vida em geral.(7)

A eficácia das estratégias de descontinuação de BZDs é tanto maior quanto menor a dose diária e o tempo contínuo de utilização.(25) Também o envolvimento do doente nas decisões do tratamento e descontinuação aumenta o sucesso do procedimento.(21) Para além de todas as condicionantes a que o processo de descontinuação está sujeito, o acompanhamento regular pelo profissional de saúde é sem dúvida crucial para o sucesso deste procedimento. Face a um sistema de saúde sobrecarregado, os farmacêuticos poderão acompanhar o processo de descontinuação de modo a apoiar os doentes, fazendo deste um novo serviço farmacêutico.

A renovação da prescrição sem consulta médica presencial é útil na medida em que permite o acesso à medicação para tratamentos prolongados de doentes crónicos. (22) As BZDs “hipnóticas” para tratamentos de curta e média duração e “sedativas e tranquilizantes” para tratamentos prolongados fazem parte da lista de fármacos cuja RPSCM é autorizada pelo Ministério da Saúde. (26) No entanto, a RPSCM não deve ser feita sem controlo clínico regular, sobretudo para fármacos como as BZDs, com elevado risco de tolerância e dependência. Países como o Reino Unido em que a RPSCM é feita desde há muito com base em protocolos estabelecidos, não autorizam a renovação da prescrição de fármacos ansiolíticos e hipnóticos sem consulta médica. (27)

É por isso necessário repensar o procedimento de RPSCM destes fármacos, desenvolver protocolos de controlo da renovação da sua prescrição e implementar estratégias de monitorização dos doentes que RPSCM de BZDs. Este estudo permite perceber que o farmacêutico de oficina é um profissional de saúde com conhecimentos técnicos e científicos, e com uma posição privilegiada no Sistema Nacional de Saúde para colaborar na sinalização de situações de RPSCM que necessitam de ser referenciadas para acompanhamento médico. A colaboração do farmacêutico pode também revelar-se importante na sensibilização do doente para os riscos do uso prolongado de BZDs e no acompanhamento dos doentes durante a descontinuação da terapêutica.

Vários estudos têm demonstrado um impacto positivo da intervenção do farmacêutico na monitorização das terapêuticas crónicas, sendo a RPSCM de BZDs mais uma área onde a sua colaboração se pode revelar útil. (29)

Este estudo permite concluir que a RPSCM de BZDs é uma prática frequente, com maior prevalência nas mulheres e idosos (os dois grupos mais vulneráveis a efeitos adversos). A RPSCM é maioritariamente feita para BZDs ansiolíticas de acção intermédia e longa para tratamento da insónia, mesmo nos idosos. Destas os princípios activos mais RPSCM foram o lorazepam e alprazolam. A duração de tratamento contínuo é na maioria dos casos superior a 3 anos, sem qualquer tentativa de descontinuação terapêutica. Foram ainda registados casos de RPSCM de BZDs em elevada quantidade para o mesmo doente.

Assim, a RPSCM de BZDs parece não reflectir um padrão de utilização destes fármacos de acordo com as NOCs. Os riscos desta prática devem ser avaliados com maior cuidado e ponderados em relação aos seus benefícios em termos de acessibilidade à terapêutica.

## 6. Referências

(1) Goodman LS, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. McGraw-Hill 1997. 9ª edição. Brasil, p.264-273.

(2) INFARMED. Evolução da utilização das BZDs em Portugal Continental entre 1999 e 2003. Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde: Direcção de Economia do Medicamento e Produtos de Saúde; 2005.

(3) Guedes JM, Carvalho, MC. Evolução do consumo de BZDs em Portugal continental entre 2000 e 2007. Revista da Faculdade de Ciências da Saúde 2009; Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa. ISSN 1646-0480.6. p.248-95.

(4) Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DV. Mechanism of action of benzodiazepines on GABA<sub>A</sub> receptors. British Journal of Pharmacology [on-line] 2006 [cited 2011 April 5]; 148(7). Available from:  
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1751932/?tool=pubmed>

(5) Therapeutics Initiative: To sleep or not to Sleep here are your questions. Therapeutics letter [serial on-line] 1995 [cited 2011 April 5]; 11 Available from:  
URL: <http://www.ti.ubc.ca/newsletter/sleep-or-not-sleep-here-are-your-questions>

(6) Dipiro CV, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Wells BG. Pharmacotherapy Handbook. 7<sup>th</sup> ed. Lisbon (PT): McGraw-Hill; 2009. p.735-55, 814-22.

(7) Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing Benzodiazepines in Primary Care. CNS 2009 [on-line] 2009; [cited 2011 April 15] 23 (1); 19-34. Available from:  
URL: <http://adisonline.com/cnsdrugs/pages/articleviewer.aspx?year=2009&issue=23010&article=00002&type=abstract>

(8) Khong E, Sim MG, Hulse G. Benzodiazepine dependence. Australian Family Physician. [Online] 2004 [cited 2011 April 5]; 33(11) [4 screens]. Available from:  
URL: <http://www.racgp.org.au/afp/200411/20041031khong.pdf>

(9) Ministério da Saúde. Portaria nº1501/2002 de 12 de Dezembro artigo 6º: Receita médica renovável [on-line] 2002 [cited 2011 April 5]. Available from:

URL:<http://www.indice.pt/legislacao.lasso?id=473>

(10) Resumo das características do medicamento. INFARMED; Infomed - base de dados de medicamentos [on-line] 2011 [cited 2011 June 2]. Available from:

URL: <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>

(11) Prontuário Terapêutico. [on-line] 2011 [cited 2011 May 30]. Available from:

URL: <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>

(12) Cadilhe S. BZDs - prevalência de prescrição e concordância com os motivos de consumo. Rev Port Clin Geral 2004; 20:193-202.

(13) Therapeutics Initiative: Use of benzodiazepines in BC, is it consistent with recommendations?. Therapeutics letter [on-line] 2004 [cited 2011 June 2]; 54. Available from:

URL:<http://www.ti.ubc.ca/newsletter/use-benzodiazepines-bc-%E2%80%93-it-consistent-recommendations>

(14) Collins R, Curran HV, Fletcher S, Iliffe S, Yuen Kee SC, Woods B. Attitudes to long-term use of benzodiazepine hypnotics by older people in general practice: findings from interviews with service users and providers. Aging & Mental Health [on-line] 2004 [cited 2011 April 14]; 8(3):242-248 Available from:

URL:<http://www.informaworld.com/smpp/content-db=all?content=10.1080/13607860410001669778>

(15) Centro de Electroencefalografia e Neurofisiologia Clínica: O sono ao longo da vida [On-line] [cited 2011 June 16]; Available from:

URL: [http://centrosono.com/home/index.php?option=com\\_content&view=article&id=80:sitio-dos-jornalistas&catid=11:sono&Itemid=19](http://centrosono.com/home/index.php?option=com_content&view=article&id=80:sitio-dos-jornalistas&catid=11:sono&Itemid=19)

(16) Mendonça R, Carvalho A. O consumo de benzodiazepínicos por mulheres idosas. SMAD Revista electrónica saúde mental álcool e drogas [Online] 2005 [cited 2011 June 10]; 1(2) [13 screens] Available from:

URL: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-69762005000200009](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-69762005000200009)

(17) Khan KM, Marin J, Patel B, Richardson KJ, Wiens MO, Woolcott JC. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* [Online] 2009 [cited 2011 April 15]; 169(21):1952-1960. Available from:

URL: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/169/21/1952>

(18) Bartlett G, Abrahamowicz M, Grad R, Sylvestre P, Tamblyn R. Association between risk factors for injurious falls and new benzodiazepine prescribing in elderly persons. *BMC Family practice* [Online] 2009 [cited 2011 April 15]; 10:1 [8 screens] Available from:

URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/10/1/>

(19) Therapeutics Initiative: To sleep or not to Sleep. Here are your questions. *Therapeutics letter* [on-line] 1995 [cited 2011 June 2]; 11. Available from:

URL: <http://www.ti.ubc.ca/newsletter/sleep-or-not-sleep-here-are-your-questions>

(20) National Institute for Clinical Excellence. Appraisal Consultation Document: zaleplon, zolpidem and zopiclone for the management of insomnia. 2003.

(21) Landry P, Mainguy N. Conseils cliniques pour faciliter le sevrage des benzodiazepines. *Santé mentale au Québec*, 2003, XXVIII, 2, 43-58.

(22) Harris CM, Dajda R. The scale of repeat prescribing. *British Journal of General Practice* 1996; 46: 649-653

(23) Ashton CH. The treatment of benzodiazepine dependence. [Online] 1994 [cited 2011 April 5]; [9 screens]. Available from:

URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1360-0443.1994.tb03755.x/abstract>

(24) Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.:CD005194. DOI:10.1002/14651858.CD005194.pub2

(25) Gorgels WJM, Oude Voushaar RC, Mol AJJ, van de Lisdonk EH, van Balkom AJLM, Breteler MHM, van den Hoogen HJM, Mulder J and Zitman FG. Predictors of discontinuation of benzodiazepine prescription after sending a letter to long-term benzodiazepine users in family practice. Family Practice [Online] 2006 [cited 2011 May 20]; 23: 65-72. Available from:

URL: <http://fampra.oxfordjournals.org/content/23/1/65.long>

(26) Ministério da Saúde. Normas Relativas à Prescrição de Medicamentos e aos Locais de Prescrição, Farmácias e Administrações Regionais de Saúde. 2003.

(27) Smith H, White A. Repeat Prescribing Protocol Clinical Standards Board [Online] 2009 [cited 2011 June 5]. Available from:

URL: <http://www.bolton.nhs.uk/Library/policies/CGMMGP013.pdf>

(28) Koshman S, Pottie K, Viner G. Rethinking the way we manage medications - Using pharmacists in community family practice. Canadian Family Physician [Online] 2003 [cited 2011 May 20]; 49, p.1066-1068. Available from:

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2214293/?tool=pubmed>

[Escrever texto]