

João Eduardo Afonso Lagarehos

Uso racional de Benzodiazepinas

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João Manuel Martins Leitão e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014





UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João Eduardo Afonso Lagarelhos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número 2008021599, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito de Acompanhamento Farmacêutico.

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, sendo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014

(João Eduardo Afonso Lagarelhos)

O orientador da monografia

(Professor Doutor João Manuel Martins Leitão)

O Aluno

(João Eduardo Afonso Lagarehos)

Agradecimentos...

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos seus professores, por todos os conhecimentos e competências transmitidos ao longo do curso;

Ao Professor Doutor João Manuel Martins Leitão por toda a disponibilidade e prontidão com que me orientou durante a realização desta monografia;

Aos meus familiares colegas e amigos pelo apoio incondicional durante toda a minha formação académica.

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Introdução | 1 |
| 2. Grupo fármaco-terapêutico | 1 |
| 2.1 Propriedades químicas | 1 |
| 2.2 Classificação das benzodiazepinas | 2 |
| 3. Indicações terapêuticas | 3 |
| 4. História do desenvolvimento das benzodiazepinas | 3 |
| 5. Farmacocinética | 4 |
| 5.1. Absorção | 4 |
| 5.2. Distribuição | 4 |
| 5.3. Metabolismo | 4 |
| 5.4. Eliminação | 5 |
| 6. Mecanismo de acção | 6 |
| 7. Efeitos secundários | 7 |
| 8. Interações Medicamentosas | 8 |
| 9. Contraindicações | 8 |
| 10. Sobredosagem | 8 |
| 11. Dependência | 9 |
| 11.1. Sintomas | 9 |
| 11.2 Explicação fisiológica da dependência | 9 |
| 12. Consumo de benzodiazepinas em Portugal | 12 |
| 12.1. Comparação dos níveis de utilização de psicofármacos com outros países | 13 |
| 12.2. Evolução do consumo por substância ativa | 13 |
| 13. Conclusão | 14 |
| 14. Referências bibliográficas | 15 |

Resumo

O uso das benzodiazepinas (BDZs) está a trazer para o debate, entre os responsáveis médicos e os médicos, a preocupação do uso prolongado de tais substâncias. Estas são fármacos com utilização muito difundida. Cada vez são mais usadas para auxílio no tratamento da depressão, na insónia, na esquizofrenia, como adjuvante na indução da anestesia, entre muitas outras situações.

O uso continuado destes fármacos pode ter inúmeros efeitos secundários, entre eles sonolência, entorpecimento, redução do estado de vigília, fadiga, confusão mental, dores de cabeça e até reações cutâneas. O uso prolongado destes fármacos pode reduzir ou até fazer desaparecer alguns destes efeitos atrás referidos.

No entanto, o uso prolongado destes fármacos pode desencadear nos seus utilizadores quedas, fraturas, acidentes domésticos e de trânsito, confusão e comprometimento cognitivo.

Abstract

The use of benzodiazepines (BDZs) is bringing to the debate, between the responsible physicians and the pharmacists, the concern about the prolonged use of such substances. These are drugs with a widespread use. Their uses are increasingly to aid in the treatment of depression, in insomnia, schizophrenia, as an adjunct to anesthesia induction, among many other situations.

The continued use of these drugs could have numerous side effects, among them drowsiness, numbness, reduced alertness, fatigue, mental confusion, headaches and even skin reactions. The prolonged use of these drugs can reduce or even wipe out some of these aforementioned effects.

However, the prolonged use of these drugs can trigger falls, fractures, domestic and traffic accidents, confusion and cognitive impairment.

Lista de acrónimos

BDZ(s) – Benzodiazepina(s)

$t_{1/2}$ – Tempo de semi-vida

SNC – Sistema nervoso central

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GABA_A – Recetor gama-aminobutírico A

BzRA(s) – Agonista(s) dos receptores das benzodiazepinas [*“Benzodiazepine receptor agonist(s)”*]

VTA – Área Tegmental Ventral (*“Ventral tegmental área”*)

OMS – Organização Mundial de Saúde

DA – Dopamina

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

DDD – Dose diária definida

DHD – Dose diária definida por 1000 habitantes/dia

I. Introdução

As benzodiazepinas (BDZs) (vulgarmente designadas por tranquilizantes) são fármacos amplamente usados nos dias de hoje. Estes fármacos vieram, de certo modo, ocupar o lugar dos barbitúricos, também eles depressores do SNC, uma vez que os barbitúricos apresentam um maior número de efeitos adversos associado a um maior risco de sobredosagem e dependência [1].

As suas indicações terapêuticas são muito variadas, sendo utilizadas em muitas situações (por exemplo, distúrbios de ansiedade) mas também na terapêutica adjuvante de várias patologias (por exemplo, depressão e esquizofrenia) [1,2].

No entanto o uso de benzodiazepinas não é isento de efeitos secundários/adversos.

A presente monografia tem como objetivo tentar perceber os efeitos fisiológicos destas substâncias assim como os prós e contras da sua utilização.

Este tema reveste-se de uma importância cada vez maior pois, os últimos dados apontam para um aumento do consumo deste tipo de substâncias em Portugal [3].

2. Grupo fármaco-terapêutico

Segundo o prontuário terapêutico, as BDZs inserem-se no grupo dos fármacos utilizados para o tratamento do Sistema Nervoso Central (2.), no subgrupo respeitante aos Psicofármacos (2.9), Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (2.9.1) [4].

2.1. Propriedades químicas

O núcleo comum das BDZs é o anel benzodiazepínico (Figura 1). A maioria possui os grupos azoto do anel benzodiazepínico nas posições 1 e 4 mas, alguns, têm-nos nas posições 1 e 5, como é o caso do clobazam. Todas possuem um substituinte na posição 7 sendo este, geralmente, o Cl (diazepam, flurazepam, oxazepam, etc.) ou o grupo NO₂ (nitrazepam, flunitrazepam e clonazepam). Na posição 1, algumas possuem um radical metilo (diazepam e temazepam) e, com frequência, têm um grupo carbonilo na posição 2. Podem também estar hidroxiladas na posição 3 (oxazepam e lorazepam). Mediante a introdução de anéis adicionais obtiveram-se séries derivadas como as triazolobenzodiazepinas (alprazolam) [5].

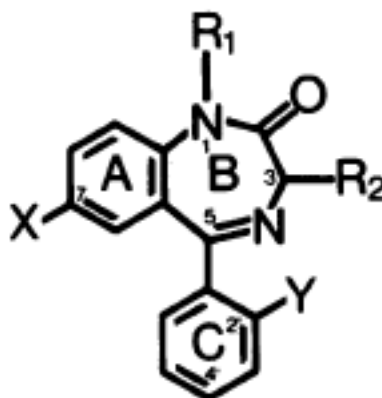


Figura 1. Estrutura geral das benzodiazepinas. R₁, R₂, X e Y são radicais (adaptado de [5]).

As múltiplas substituições provocam mudanças no espectro farmacológico relativo, na potência farmacológica e nas propriedades farmacocinéticas que, influenciam, de maneira decisiva, a distribuição do fármaco e a duração do seu efeito [6].

2.2. Classificação das benzodiazepinas

As BZDs estão divididas em três grandes grupos, de acordo com o seu valor de semivida de eliminação e a dos seus metabolitos ativos:

- 1 - Ação curta [tempo de semivida ($t_{1/2}$) de aproximadamente 8 h];
- 2 - Ação intermédia ($t_{1/2}$ de aproximadamente 30 h);
- 3 - Ação prolongada ($t_{1/2}$ de aproximadamente 100 h).

| Benzodiazepinas | Tempo de semivida (h) |
|---------------------------|-----------------------|
| <i>De ação curta</i> | |
| Brotizolam | 5 |
| Midazolam | 1,3 - 3,1 |
| Triazolam | 2,2 |
| <i>De ação intermédia</i> | |
| Alprazolam | 6 - 20 |
| Bromazepam | 10 - 20 |
| Flunitrazepam | 15 - 30 |
| Lorazepam | 9 - 22 |
| Nitrazepam | 18 - 31 |
| Oxazepam | 4 - 13 |
| <i>De ação prolongada</i> | |
| Clobazam | 9 - 30 |
| Clorazepato | 24 - 60 |
| Clordiazepóxido | 14 - 95 |
| Diazepam | 20 - 100 |

Figura 2. $t_{1/2}$ das principais benzodiazepinas (adaptado de [6]).

Com as BDZs de ação curta ou intermédia existe menor perigo de sedação (se a dose não for elevada) e de acumulação, contudo, têm de ser administradas 2 a 3 vezes por dia para se manter o efeito ansiolítico. Com as de libertação modificada basta apenas uma dose por dia. Em idosos, em doentes com doença hepática ou naqueles tratados com fármacos que reduzem o metabolismo oxidativo, estão indicadas benzodiazepinas de semivida de eliminação curta [6].

3. Indicações terapêuticas

As BDZs são utilizadas terapêuticamente para uma grande variedade de situações, nomeadamente para a gestão dos distúrbios da ansiedade, como terapêutica adjuvante na depressão e na esquizofrenia, para tratar a insónia, produzir amnésia, controlar as convulsões na epilepsia, ajudar a promover a anestesia, induzir o relaxamento muscular ou ainda reduzir os sintomas durante os síndromes de abstinência [1,2].

No entanto, em alguns indivíduos, podem provocar várias complicações. Assim, o seu uso prolongado é, normalmente, inapropriado, devendo ser feito apenas em circunstâncias limitadas e por certos períodos [5].

4. História do desenvolvimento das benzodiazepinas

A primeira benzodiazepina (BDZ) foi sintetizada em 1955 por Leo Sternbach quando este trabalhava na Hoffmann-La Roche, em Basileia, na descoberta de novos tranquilizantes. O seu projeto foi inicialmente abandonado, pois as propriedades farmacológicas dos primeiros compostos sintetizados não foram as esperadas.

Dois anos depois da primeira síntese, um dos compostos inicialmente sintetizados foi testado no comportamento animal. O composto mostrou grandes capacidades sedativas, anticonvulsivantes e miorrelaxantes em humanos.

Estas inesperadas, mas impressionantes, descobertas clínicas levaram à introdução, em 1960, do clorazepóxido no mercado, sob o nome de Librium®. Um segundo composto, o diazepam (Valium®), foi, subsequentemente, introduzido em 1963. Durante algum tempo estas duas moléculas foram os fármacos tranquilizantes com mais sucesso no mercado.

A introdução das BDZs levou a um decréscimo significativo na prescrição de barbitúricos, pois estes últimos apresentam uma maior toxicidade e têm um maior risco de sobredosagem e dependência. Já nos anos 70, as BDZs substituíram largamente os

João Eduardo Afonso Lagarelos

barbitúricos previamente usados para sedação. Desde então cerca de 30 diferentes BDZs foram aprovadas e introduzidas no mercado para uso clínico [2].

5. Farmacocinética

5.1. Absorção

A absorção depende em larga escala da lipossolubilidade de cada fármaco que, marcará, assim, o início da sua ação farmacológica [7]. São fármacos marcadamente lipossolúveis e, por isso, atravessam facilmente por difusão simples as barreiras biológicas. No entanto, alguns destes compostos também possuem uma boa hidrossolubilidade sendo, assim, seguros para administração intravenosa [8].

5.2. Distribuição

A distribuição segue um modelo bicompartimental caracterizado por uma rápida distribuição ao compartimento central seguida de uma segunda fase de redistribuição aos tecidos menos irrigados, principalmente o tecido adiposo.

Os compostos com elevada lipossolubilidade, como o midazolam e o diazepam, apresentam uma fase inicial de distribuição muito rápida e, após uma dose única por via intravenosa, as concentrações plasmáticas podem cair até 10 vezes durante os primeiros 30 minutos. Ligam-se, com uma percentagem elevada, às proteínas plasmáticas no entanto, a ligação a estas não tem uma influência direta sobre a atividade clínica exceto em indivíduos com insuficiência renal e em queimados [6].

5.3. Metabolismo

A maioria das BDZs é metabolizada no fígado pelo sistema enzimático citocromo P450, sobretudo pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2C19 (Figura 3). As reações metabólicas principais são inicialmente as de oxidação, por oxidases mistas microssómicas hepáticas (N-desalquilação e hidroxilação). Outras BDZs (nitrazepam, flunitrazepam e clonazepam) são metabolizadas por outro mecanismo, a nitro-redução. Os produtos derivados desta primeira fase metabólica, assim como daquelas BDZs que carecem de grupos alquilo e que já se encontram hidroxiladas, sofrem conjugação com o ácido glucurónico ou com sulfato.

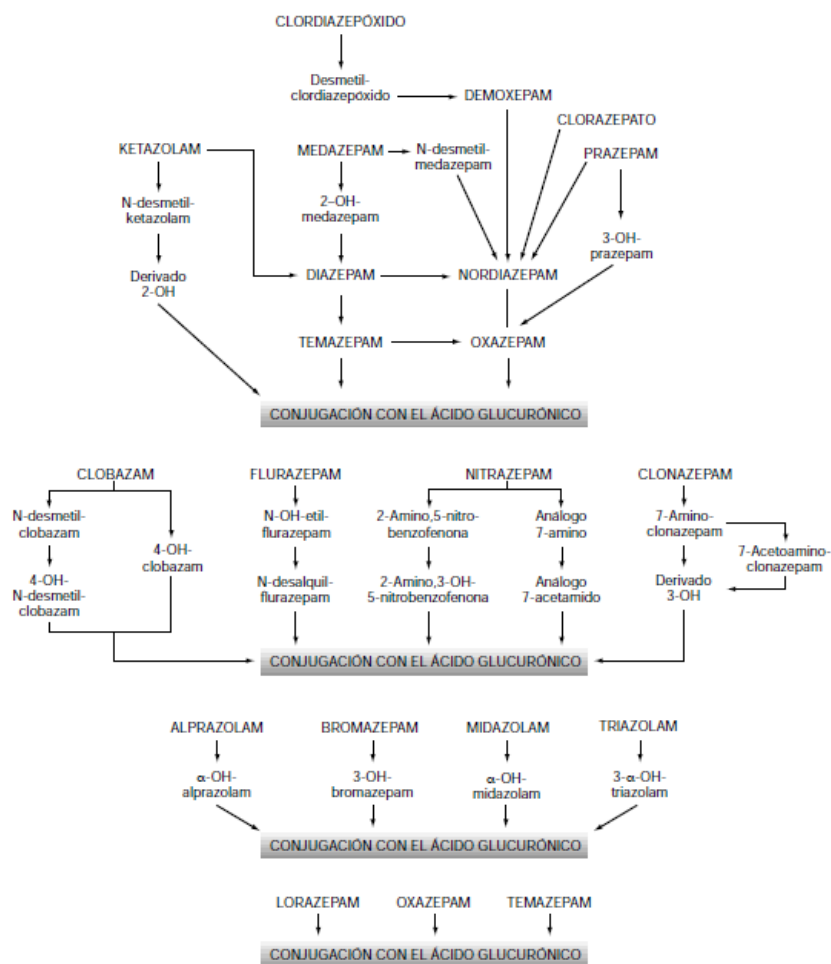


Figura 3. Vias metabólicas das principais benzodiazepinas (adaptado de [6]).

Os compostos benzodiazepínicos cujo fármaco inicial ou cujos metabólitos ativos têm um tempo de semivida longo, têm uma maior probabilidade de causar efeitos cumulativos e residuais, como a sonolência excessiva, com o uso de doses múltiplas [6].

Uma vez que a conjugação com o ácido glucurónico (fase II) é menos suscetível do que a oxidação (fase I) a variações condicionadas pela idade ou pelo uso de inibidores ou indutores das enzimas microssomias hepáticas, pode ser preferível usar fármacos exclusivamente inativados pela via da glucuronoconjugação, por exemplo, em indivíduos mais idosos [6,7,8].

5.4. Eliminação

Os compostos benzodiazepínicos e os seus metabólitos hidrossolúveis são excretados principalmente na urina sob a forma de glucuronídeos mas, podem ainda, ser eliminados através do suor, saliva e leite materno, pelo que não se aconselha o seu uso em mulheres a amamentar [9].

6. Mecanismo de acção

As benzodiazepinas provocam uma elevação da atividade das sinapses em que o ácido gama-aminobutírico (GABA) é o neurotransmissor. No entanto, estes fármacos não atuam diretamente nos recetores do GABA, mas sim num subreceptor da proteína do receptor, específicos das BDZs. A ativação dos recetores das BDZs pelos seus agonistas aumenta a afinidade do GABA para o seu recetor ($GABA_A$) [10]. A ocupação do recetor resulta na abertura do canal de cloro e facilita a ação inibitória do GABA, que é um neurotransmissor inibitório amplamente distribuído no sistema nervoso central (SNC) ocorrendo uma hiperpolarização da membrana o que levará à inibição da excitação celular.

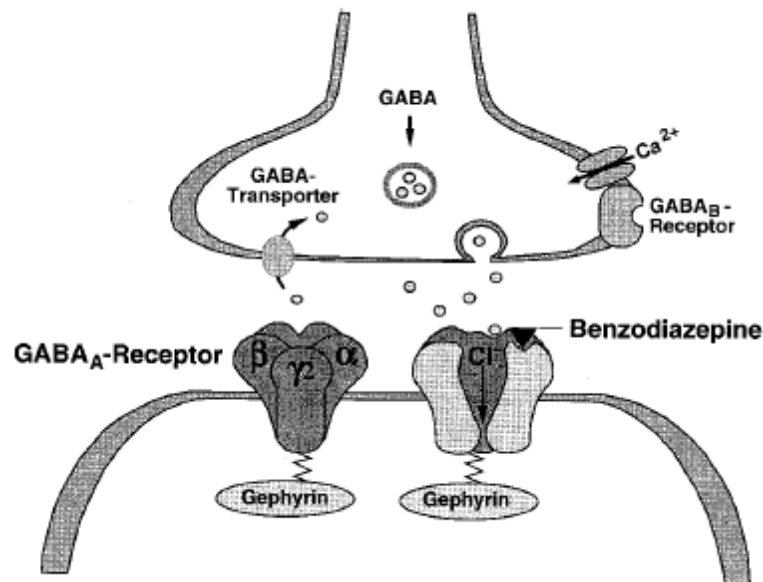


Figura 4. Esquema de uma sinapse Gabaérgica (adaptado de [10]).

A ocupação do receptor resulta na abertura do canal de cloro e facilita a ação inibitória do GABA, que é um neurotransmissor inibitório amplamente distribuído no SNC, ocorrendo uma hiperpolarização da membrana o que levará à inibição da excitação celular.

Os agonistas do receptor das benzodiazepinas (BzRAs) atuam alostericamente. Assim, o GABA tem de estar presente no complexo receptor para os BzRAs produzirem efeitos inibitórios.

Este fato explica, em grande parte, a larga margem de segurança e o elevado índice terapêutico (quociente entre eficácia e segurança) das BDZs [11].

Os recetores $GABA_A$ são compostos por 5 subunidades com uma estequiometria específica: 2α , 2β e 1γ , sendo que, cada tipo de subunidade pode exibir várias isoformas: α , β e γ . Assim, podem ser expressas várias combinações de recetores $GABA_A$.

Apenas as subunidades $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$ e $\alpha 5$ contêm recetores $GABA_A$ sensíveis às BDZs, pois estes têm um resíduo de histidina na posição homóloga ($\alpha 1H101$, $\alpha 2H101$, $\alpha 3H126$ e $\alpha 5H105$). As subunidades $\alpha 4$ e $\alpha 6$ apresentam um resíduo de arginina, limitando, assim, a sua sensibilidade às BDZs.

Com base nestas evidências, foram realizados estudos em ratos transgênicos em que na subunidade α do local de ligação das BDZs o resíduo de histidina foi alterado para arginina. Como consequência os recetores $GABA_A$ tornaram-se insensíveis às BDZs apesar da transmissão inibitória mediada pelo GABA permanecer intacta nesses mesmos ratos. Estes estudos utilizando vários ratos alterados geneticamente permitiram a identificação do papel das várias isoformas α em relação à ação das BDZs.

Os recetores $GABA_A$ que contêm a subunidade $\alpha 1$ relacionam-se com os efeitos sedativos, a amnésia anterógrada (parcialmente), e os efeitos anticonvulsivos. Aqueles que apresentam a isoforma $\alpha 2$ intervêm nas ações ansiolíticas e contém, em grande parte, os efeitos miorrelaxantes. Os que contêm as isoformas $\alpha 3$ e/ou $\alpha 5$ também contribuem para ações miorrelaxantes, sendo que, as isoformas $\alpha 5$ modulam os efeitos de memória temporais e espaciais das BDZs. Recentemente, foi demonstrado que as propriedades de habituação das BDZs exigem a presença de recetores $GABA_A$ contendo a isoforma $\alpha 1$ [1].

7. Efeitos secundários

As BDZs produzem inúmeros efeitos secundários, entre eles sonolência, entorpecimento, redução do estado de vigília, confusão, fadiga, dor de cabeça, tonturas, fraqueza muscular, ataxia e dupla visão, distúrbios gastrointestinais, alterações na libido e reações cutâneas. Alguns destes efeitos secundários desaparecem com a administração repetida. No entanto, o uso prolongado de BZDs é associado a eventos adversos, incluindo quedas e fraturas, acidentes domésticos e de trânsito, confusão mental, e comprometimento cognitivo [2,5].

8. Interações Medicamentosas

Quando usadas isoladamente, as BDZs apresentam um risco extremamente baixo de causarem toxicidade aguda. Contudo, estas são, muitas vezes, usadas com outro tipo de medicação, incluindo outros fármacos com potencial de abuso e, estes fármacos podem potenciar os efeitos tóxicos das BDZs. Estas interagem com outros depressores do SNC, incluindo outros hipnóticos, antidepressivos, neurolépticos, anticonvulsivos, anti-histamínicos e álcool [12,13]. Podem também interagir com analgésicos opiáceos, ocorrendo uma intensificação da euforia e provocando um aumento da dependência psíquica.

9. Contraindicações

São recomendadas algumas precauções no uso de BDZs em doentes com glaucoma do ângulo fechado e em doentes com a função hepática e renal debilitada e em doentes idosos.

Deve evitar-se o seu consumo durante o primeiro trimestre da gravidez pois podem causar danos fetais, bem como durante a lactação.

O seu uso deve também evitar-se em indivíduos fármaco-dependentes e alcoólicos. Todos os utilizadores de BDZs devem ser alertados de que não devem ingerir bebidas alcoólicas nem conduzir veículos durante o tratamento [14].

10. Sobredosagem

A sobredosagem de BDZs geralmente manifesta-se por diferentes graus de depressão do SNC, desde a sonolência até ao coma [14].

O flumazenilo é um antídoto para a reversão parcial ou completa dos efeitos sedativos a nível central provocados pelas BDZs. É um agonista parcial com uma atividade intrínseca mínima.⁶ Bloqueia muitas das ações das BDZs mas não antagoniza os efeitos no SNC de outros sedativos-hipnóticos, etanol, opióides ou anestésicos gerais [9].

II. Dependência

Cada vez mais as BDZs preocupam os profissionais de saúde devido aos efeitos do seu uso prolongado, sendo a dependência e a possível adição os seus principais problemas. A dependência consegue ser diagnosticada em muitos dos doentes que são tratados com BDZs, ao contrário da adição que afeta menos de 10%.

A dependência ocorre quando há sinais de tolerância e/ou síndrome de privação. A tolerância manifesta-se quando o doente necessita de aumentar a dose do fármaco para sentir o mesmo efeito que sentia inicialmente. A adição é considerada uma doença pela OMS que a define como: consumo compulsivo de substâncias apesar das suas consequências negativas [1].

II.1. Sintomas

Os sintomas de síndrome de privação são observados durante a descontinuação ou durante uma redução abrupta da dosagem das BDZs utilizada. Estes sintomas podem ser observados mesmo após curtos períodos de tratamento (três ou quatro semanas).

Os sintomas fisiológicos mais comuns são: insónia, problemas gástricos, tremores, agitação, sensação de medo e espasmos musculares.

Menos frequentemente observados são a irritabilidade, sudção excessiva, despersonalização, hipersensibilidade aos estímulos, depressão, comportamento suicida, psicose, convulsões e tremores.

Uma descontinuação de BDZs demasiado rápida aumenta a severidade dos sintomas. A retirada gradual e prolongada é o método mais eficaz de fazer a descontinuação das BDZs, que pode ir de quatro semanas a vários anos.

II.2 Explicação fisiológica da dependência

A área tegmental ventral (VTA), uma das partes mais centrais do encéfalo é constituída por três sub-tipos neuronais: neurónios dopaminérgicos (representando a maioria das células no VTA, 70%), interneurónios gabaérgicos (15%) e neurónios glutamaérgicos (15%).

Os neurónios dopaminérgicos libertam dopamina na VTA e enviam projeções para muitas regiões cerebrais diferentes, tais como o estriado, o córtex pré-frontal ou o hipocampo. Estes neurónios são ativados pela presença de recompensas e inibidos pela sua ausência e pela presença de estímulos aversivos. Assim, o VTA é frequentemente referido como o núcleo de recompensa do sistema.

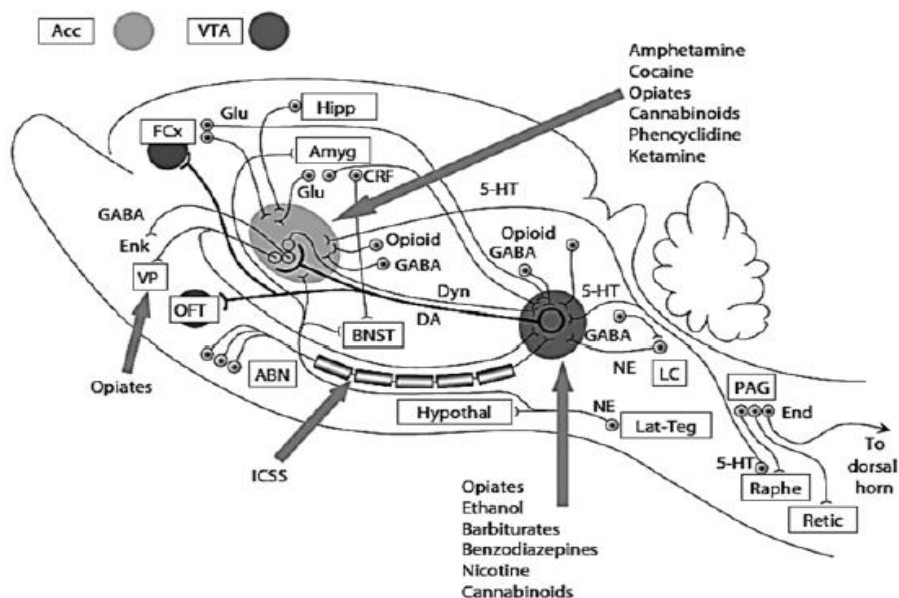


Figura 5. Representação esquemática do “circuito de recompensa” presente no encéfalo de um rato (adaptado de [15]).

Uma particularidade comum das substâncias que causam dependência é que todas elas têm como alvo o VTA e agudamente aumentarem os níveis extracelulares de DA no VTA e regiões-alvo. Esta etapa acontece em poucos minutos após a ingestão das substâncias e acredita-se ser a fonte de indução da plasticidade sináptica e mudanças na atividade dos neurónios. Estas alterações neuronais podem acontecer poucas horas após uma única toma ou após vários dias de uso crônico de substâncias aditivas.

Os efeitos farmacológicos das BDZs dependem muito das subunidades $\alpha 1$. No VTA, estudos imunohistoquímicos revelaram que as subunidades $\alpha 1$ são especificamente expressas nos neurónios gabaérgicos. Os interneurónios gabaérgicos formam sinapses com os neurónios dopaminérgicos e podem controlar a sua actividade.

Estes dados indicam que as BDZs podem ser classificadas como fármacos que causam dependência e que induzem um aumento indireto dos níveis de dopamina DA extracelulares por eliminarem a transmissão inibitória dos neurónios dopaminérgicos (figura 6). Assim, tem

vido demonstrado que os receptores GABA_A contendo as subunidades $\alpha 1$ medeiam as propriedades de habituação das BDZs.

Os resultados em modelos animais até agora estudados oferecem oportunidades para o desenvolvimento de novos medicamentos que diminuam esses efeitos secundários. Um dos fármacos estudados, que não atua nas subunidades $\alpha 1$ (figura 6), não induziu as alterações no cérebro que são normalmente observadas com as BDZs utilizadas clinicamente e outras substâncias viciantes. Por conseguinte este fármaco provavelmente terá uma significativa redução do potencial viciante em comparação com as BDZs utilizadas clinicamente. No entanto, o desenvolvimento deste fármaco foi abortado devido a parâmetros farmacocinéticos desfavoráveis em ratos. Outro fator a ter em conta é o de que os receptores GABA_A contendo subunidades $\alpha 1$ são presumivelmente necessários para as BDZs clássicas induzirem efeitos sedativos e anticonvulsivantes. Assim, os compostos que não actuam nas subunidades $\alpha 1$ possivelmente não apresentarão estes efeitos, mas seriam ainda ansiolíticos eficazes, um efeito mediado pelos receptores GABA_A contendo subunidades $\alpha 2$.

Os compostos que não atuam nas subunidades $\alpha 1$ podem possivelmente dar origem a ansiolíticos sem efeito sedativo (o que é extremamente útil quando utilizados para o tratamento de distúrbios de ansiedade) e, mais importante, sem o perigo de possíveis consequências aditivas [1].

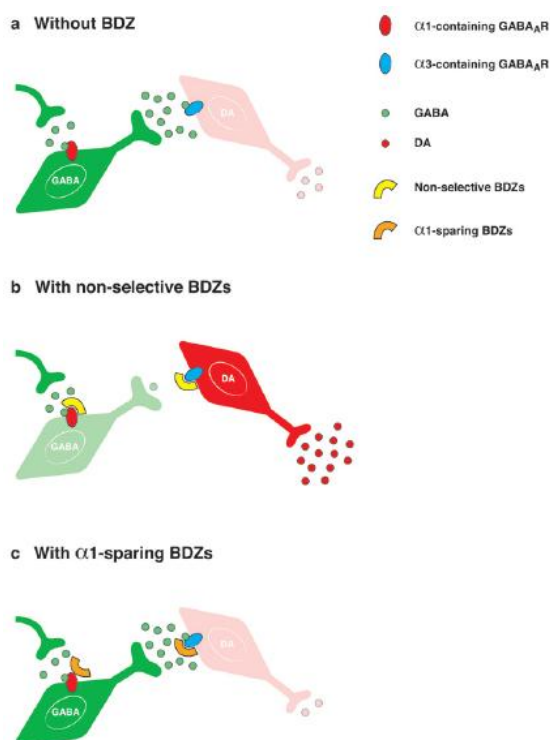


Figura 6. Neurónios gabaérgicos e dopaminérgicos e respetivo efeito das BDZs (adaptado de [1]).

12. Consumo de benzodiazepinas em Portugal

Segundo o ultimo relatório acerca da evolução do consumo de psicofármacos em Portugal Continental elaborado pelo INFARMED, os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, no qual, obviamente, se incluem as benzodiazepinas, é o subgrupo de psicofármacos com maior utilização em Portugal (96DHD) tendo o seu consumo aumentado 6% entre 2000 e 2012.

São avançadas algumas explicações para este aumento, entre elas uma maior acessibilidade aos medicamentos, uma utilização mais prolongada destes fármacos a aprovação de novas indicações terapêuticas. Não será também alheio o facto de Portugal apresentar uma elevada prevalência de doenças mentais de acordo com o relatório “Saúde Mental em números – 2013” do Programa Nacional para a Saúde Mental.

No entanto, segundo o relatório, os valores elevados de consumo podem significar que os tratamentos são mais prolongados do que o indicado, sendo este um importante problema de saúde pública que deve ser alvo de uma intervenção mais direccionada [3].

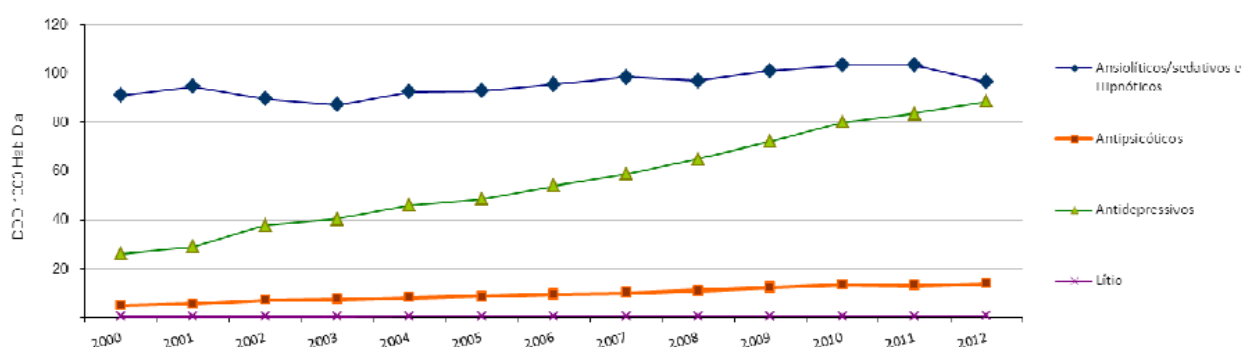


Figura 7. Evolução da utilização de medicamentos psicofármacos (DHD), por sub-grupo terapêutico entre 2000 e 2012 (adaptado de [3]).

| Ano | Ansiolíticos/sedativos e Hipnóticos | Antipsicóticos | Antidepressores | Lítio |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------|-----------------|------------|
| 2000 | 91 | 5 | 26 | 0 |
| 2012 | 96 | 14 | 88 | 0,7 |
| Varição (2000-2012) | 6% | 171% | 240% | 60% |

Figura 8. Evolução da utilização de medicamentos psicofármacos (DHD), por sub-grupo terapêutico entre 2000 e 2012 (adaptado de [3]).

12.1. Comparação dos níveis de utilização de psicofármacos com outros países

Em comparação com os países que disponibilizam dados de utilização em dose diária definida DDD ou DHD dose diária definida por 1000 habitantes/dia (como a Itália, Dinamarca e Noruega), Portugal apresenta, claramente, o maior consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (96 DHD), muito superior à Dinamarca (31 DHD), Noruega (62 DHD) e Itália (53 DHD) [3].

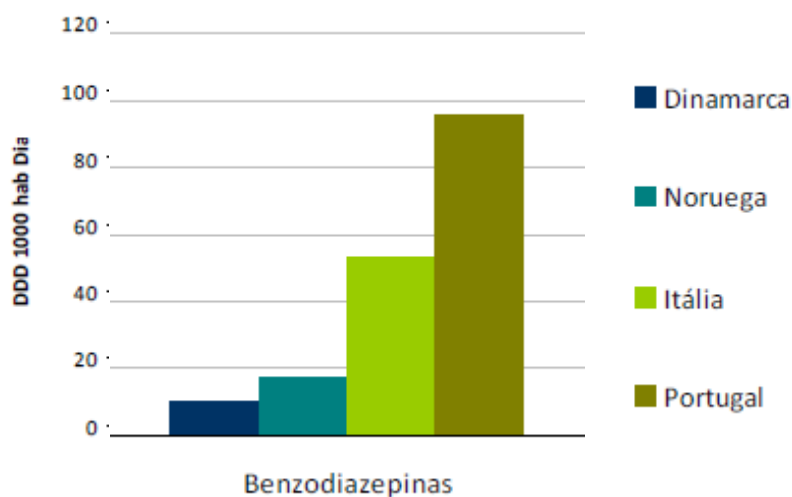


Figura 9. Comparação dos níveis de utilização de benzodiazepinas (DHD), em 2012 (adaptado de [3]).

12.2. Evolução do consumo por substância ativa

Neste estudo incluem-se as benzodiazepinas, produtos relacionados com as benzodiazepinas, como o zolpidem ou o zopiclone, e outros fármacos como a Valeriana. Entre as benzodiazepinas existem diferenças em termos de potência, início de acção e duração de acção relacionadas com o tempo de semi-vida e a presença de metabolitos ativos.

Dentro do grupo das BDZs a substância ativa que apresentou um maior nível de consumo foi o alprazolam (28 DHD em 2012) e continua com uma tendência crescente. Para a manutenção desta tendência de crescimento pode ter contribuído a introdução da formulação de libertação prolongada do alprazolam.

O lorazepam também apresentou níveis elevados de utilização (20 DHD) e igualmente com tendência de crescimento [3].

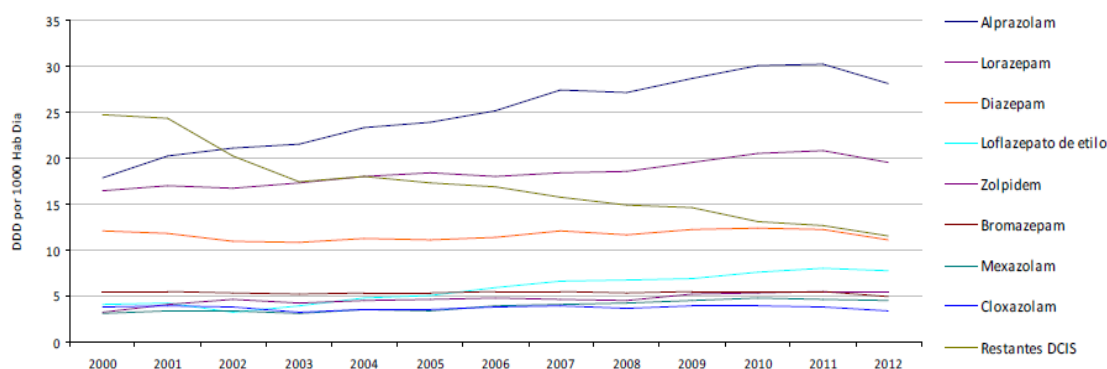


Figura 10. Consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (DHD) por substância ativa, entre 2000 e 2012 (adaptado de [3]).

13. Conclusão

As benzodiazepinas são fármacos essenciais para o controle e gestão de muitas patologias, entre elas os distúrbios da ansiedade. O ritmo de vida acelerado a que as sociedades atuais obrigam está certamente relacionado com os elevados consumos deste tipo de substâncias e ao elevado número de prescrições por parte da comunidade médica. No entanto o seu uso não é isento de riscos e, em certos casos, pode mesmo constituir um problema de dependência ou até de adição.

Em Portugal os valores elevados e o aumento continuado do consumo deste tipo de substâncias podem significar que os tratamentos são mais prolongados do que o indicado e/ou estão a ser utilizadas em indicações terapêuticas para as quais não estão aconselhadas.

Uma vez que as benzodiazepinas são fármacos muito utilizados, devido a todos os seus benefícios, e apesar dos seus pontos negativos, compete ao farmacêutico, como profissional de saúde, ter um conhecimento assertivo e atualizado da evolução científica nesta área terapêutica de forma a prestar a informação necessária aos doentes e a garantir o uso racional deste tipo de fármacos.

14. Referências bibliográficas

- [1] Arnaud L. Lalivea, Uwe Rudolph, Christian Lüscher, Kelly R. Tana - Is there a way to curb benzodiazepine addiction? Swiss Medical Weekly. Vol. 141, (2011). pp.1-7
- [2] Angelo Giovanni Icro Maremmani et al- Clonazepam as Agonist Substitution Treatment for Benzodiazepine Dependence: A Case Report. Hindawi Publishing Corporation, Case Reports in Psychiatry. ArticleID:367594, (2013). pp.1-5
- [3] Cláudia Furtado - Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012). Gabinete de Estudos e Projetos do Infarmed. (2013).
- [4] Osswald, Walter et al. - Prontuário Terapêutico – II. (2012).
- [5] Gerecke M. - Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol.16 (1983). pp.11-16
- [6] Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. - Farmacología Humana. 3ª Edição, Cap. 26 (1998). pp.453-468
- [7] Lechuga MG, Indart IC. Selección de benzodiazepinas. - Bases para su utilización en el hospital. Farm Hosp. Vol 21. Nº2 (1997). pp.117-122
- [8] Osswald W, Guimarães S. - Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas. 4ª Edição ed. Lisboa: Porto Editora. Cap.7 (2001). pp. 69-79
- [9] Katzung BG. - Basic & clinical pharmacology. 7ª ed. Stamford: Appleton & Lange. Cap.22 (1998). pp.318-333
- [10] H. Mohler, J. M. Fritschy, and U. Rudolph - A New Benzodiazepine Pharmacology. The journal of pharmacology and experimental therapeutics. Vol.300, nº1 (2002). pp.2-8
- [11] Timothy Roehrs & Thomas Roth - Insomnia Pharmacotherapy. The American Society for Experimental NeuroTherapeutics. (2012). pp.728-738
- [12] Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines - Side Effects, Abuse Risk and Alternatives. American Family Physician. Vol. 61, nº7,(2000). pp.2121-2128

[13] Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J, Sturmer T. - Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. Vol. 45, (2010). pp.219-226

[14] García AF, Viña AG, Machado MAP. - Bases científicas para el uso de las benzodiazepinas. *Rev Cubana Med Gen Integr*. [online] Vol.19, nº1(2003).

[15] Susanna Furst, Pal Riba and Mahmoud Al-Khrasani - New approach to the neurobiological mechanisms of addiction. *Neuropsychopharmacol Hung* (2013). pp.189-205