

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Consumo de benzodiazepinas e fármacos análogos**

**Um problema de Saúde Pública em Portugal**

**Miguel Simplício Kandjongo**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2020**

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Consumo de benzodiazepinas e fármacos análogos**

**Um problema de Saúde Pública em Portugal**

**Miguel Simplício Kandjongo**

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

**Orientador: Professor Auxiliar Rui Manuel Amaro Pinto**

**2020**



# Resumo

Portugal é dos países europeus que apresenta maiores níveis de consumo de benzodiazepinas e fármacos análogos. De acordo com o relatório do *International Narcotics Control Board* esta classe farmacológica é das mais prescritas e usadas no mundo. Estes fármacos são muito úteis em várias situações clínicas, com principal indicação para o tratamento da ansiedade e insónia patológicas a curto prazo. Existe evidência clara de que o uso crónico destes medicamentos gera *outcomes* negativos e indesejáveis como a tolerância, dependência, síndrome de abstinência, quedas, fraturas ósseas, amnésia e disfunção cognitiva.

Os dados de monitorização de mercado do Infarmed e os dados estatísticos da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico evidenciam uma tendência de prescrição e consumo excessivo de benzodiazepinas e fármacos análogos em Portugal. Demonstram também uma prevalência significativa do uso crónico e inapropriado na população idosa. Em suma, sustentam um quadro preocupante, expõem um grave problema de Saúde Pública em Portugal, que necessita de um plano de intervenção bem estruturado. Os farmacêuticos, especialmente os comunitários, enquanto profissionais de saúde e agentes de Saúde Pública têm uma posição privilegiada para poder desempenhar um papel ativo no sentido de contrariar o consumo excessivo e promover o uso seguro e racional destes medicamentos. Futuramente, deverá ser desenvolvida maior investigação, direcionada para uma compreensão mais profunda deste problema multifatorial, como também para estudar o impacto da intervenção farmacêutica neste contexto.

**Palavras-chave:** benzodiazepinas, consumo, farmacêutico, saúde pública, dependência

# Abstract

Portugal is one of the European countries with the highest levels of consumption of benzodiazepines and similar drugs. According to the report of the International Narcotics Control Board, this pharmacological class is one of the most prescribed and used in the world. These drugs are very useful in various clinical situations, with the main indication for the treatment of pathological anxiety and insomnia in the short term. There is clear evidence that the chronic use of these drugs generates negative and undesirable outcomes such as tolerance, dependence, withdrawal syndrome, falls, bone fractures, amnesia and cognitive dysfunction.

The market monitoring data from Infarmed and the statistical data from the Organization for Economic Cooperation and Development show a trend in prescription and excessive consumption of benzodiazepines and similar drugs in Portugal. They also demonstrate a significant prevalence of chronic and inappropriate use in the elderly population. In short, they support a worrying situation, expose a serious public health problem in Portugal, which needs a well-structured intervention plan. Pharmacists, especially community pharmacists, as health professionals and public health agents are in a privileged position to be able to play an active role in countering excessive consumption and promoting the safe and rational use of these medicines. In the future, more research should be developed, aimed at a deeper understanding of this multifactorial problem, as well as to study the impact of pharmaceutical intervention in this context.

**Keywords:** benzodiazepines, consumption, pharmaceutical, public health, dependence

# Lista de Abreviaturas

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical*

DGS – Direção-Geral de Saúde

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FDA – *Food and Drug Administration*

GABA – Ácido gama-aminobutírico

NHS – *British National Health Service*

NREM – *Non-rapid eye-movements*

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCC – Psicoterapia Cognitivo-Comportamental

REM – *Rapid eye-movements*

SAR – Relação estrutura-atividade

SNC – Sistema Nervoso Central

$t_{1/2}$  – Tempo de semivida de eliminação

## Índice

Introdução .....	6
1. Benzodiazepinas .....	10
1.1. Contextualização histórica .....	10
1.2. Classificação .....	12
1.3. Estrutura química e relação estrutura-atividade .....	14
1.4. Mecanismo de ação farmacológica .....	17
1.5. Farmacocinética .....	19
1.6. Efeitos farmacológicos e indicações terapêuticas .....	25
1.7. Reações adversas .....	32
1.8. Interações medicamentosas .....	33
1.9. Precauções e contraindicações .....	34
2. Benzodiazepinas na Europa e no Mundo .....	36
3. Consumo de benzodiazepinas em Portugal .....	38
4. Impacto na Saúde Pública .....	45
4.1 Tolerância, dependência e síndrome de abstinência .....	45
4.2 Consumo de benzodiazepinas em idosos .....	47
5. Intervenção Farmacêutica .....	49
Conclusão .....	51
Referências Bibliográficas .....	52

## Índice de Figuras:

Figura 1. Estrutura química básica das 1,4-benzodiazepinas .....	14
Figura 2. Estrutura química das benzodiazepinas e fármacos análogos .....	16
Figura 3. Modelo ilustrativo do recetor GABA <sub>A</sub> .....	18
Figura 4. Vias metabólicas das 1,4-benzodiazepinas .....	23
Figura 5. Vias metabólicas das triazolo e imidazolobenzodiazepinas .....	24
Figura 6. DDDs dispensadas em Portugal Continental entre 2000 e 2018 .....	38
Figura 7. Consumo de ansiolíticos em DHD, OCDE, 2010 e 2019 .....	40
Figura 8. Consumo de hipnóticos e sedativos em DHD, OCDE, 2010 e 2019 .....	41
Figura 9. Uso crónico de benzodiazepinas em idosos, 2017 .....	42
Figura 10. Uso de benzodiazepinas de longa duração de ação em idosos, 2017 .....	42
Figura 11. Nº de embalagens dispensadas de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos .....	43
Figura 12. Nº de embalagens dispensadas de alprazolam .....	44
Figura 13. Nº de embalagens dispensadas de antidepressivos .....	44

## Índice de Tabelas:

Tabela 1. Classificação das benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas .....	13
Tabela 2. Comportamentos correlacionados com dependência benzodiazepínica .....	46
Tabela 3. Sintomas clínicos e complicações da síndrome de abstinência .....	47

# Introdução

Segundo a estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), na sociedade contemporânea, a nível global, regional e nacional, a depressão e os distúrbios de ansiedade, são as perturbações mentais mais prevalentes, estando associadas uma morbilidade significativa(1, 2). Estas constituem causas comuns de distúrbios de sono, que são considerados como um relevante problema de Saúde Pública(3).

O relatório do Conselho Nacional de Saúde – “Sem mais tempo a perder – Saúde mental em Portugal: um desafio para a próxima década” – realça, ao longo dos últimos anos, um aumento global do consumo de medicamentos psicofármacos, que entre outros (antidepressivos e antipsicóticos), englobam os medicamentos pertencentes ao subgrupo terapêutico: ansiolíticos, sedativos e hipnóticos; onde se incluem maioritariamente as benzodiazepinas e fármacos análogos (z-hipnóticos)(4). Estes são reconhecidos como fármacos seguros e eficazes, com um perfil de toxicidade baixo e favorável atendendo aos seus efeitos adversos e possuem uma vasta aplicabilidade clínica para vários objetivos terapêuticos. Estão indicados principalmente no tratamento sintomático da ansiedade e da insónia patológicas a curto prazo(5). São usados também para outros fins como: relaxamento muscular, sedação, indução de anestesia, aumento do limiar convulsivante na epilepsia e abstinência alcoólica(6). Contudo, o seu recurso a longo prazo é controverso, não sendo recomendado devido aos potenciais *outcomes* negativos para a saúde(7). Há um amplo consenso e evidência das consequências associadas à prescrição inadequada, ao mau uso e à utilização prolongada de benzodiazepinas e de fármacos análogos, que se revelam um grave problema de Saúde Pública. Tal é devido ao risco de tolerância, dependência e síndrome de abstinência, que ocorre aquando da interrupção abrupta do tratamento; ao risco de consumo abusivo

e concomitante de outras substâncias depressoras do Sistema Nervoso Central (SNC) (ex. álcool, opióides); ao risco aumentado de quedas e consequentes fraturas ósseas, acidentes de aviação, disfunção cognitiva e amnésia (5, 8).

As benzodiazepinas são efetivamente um dos grupos farmacológicos mais prescritos e utilizados atualmente em todo o mundo. Segundo o relatório *Internacional Narcotics Control Board: "Psychotropic Substances 2019"* – a Europa revela-se o continente que reporta o consumo mais elevado. Apesar dos diversos alertas e recomendações, Portugal sobressai-se enquanto um dos países europeus com maiores índices de consumo de benzodiazepinas(9). Portugal é também um dos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) com os níveis de consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos mais acentuados. O relatório *Health at a Glance 2019* salienta os níveis elevados de prescrição e dispensa de benzodiazepinas e z-hipnóticos em Portugal, especialmente em idosos(10).

O Programa Nacional para a Saúde Mental da Direção-Geral de Saúde (DGS) caracteriza o aumento contínuo da prescrição de ansiolíticos como um risco para a Saúde Pública. Este estabelece como uma das metas para 2020, a inversão de tendência da prescrição de benzodiazepinas na população através da sua estabilização(11). A apreciação feita pela OMS destaca como debilidade do plano português para a saúde mental: a escassez e a baixa qualificação dos recursos humanos no serviço público de saúde, dedicado à saúde mental, evidenciando que o tratamento indicado é fundamentalmente farmacológico, tendo uma componente psicossocial limitada(12).

Um estudo elaborado com o intuito de avaliar as crenças e atitudes sobre benzodiazepinas dos médicos portugueses, indica que embora estes sejam cientes dos riscos do uso crónico de benzodiazepinas, referem dificuldades no sentido de motivar os seus doentes para a descontinuação gradual da terapêutica, mencionando o difícil

acesso a tratamento psicológico e a fraca correspondência ao seu incentivo, por parte dos utentes, para o acompanhamento em consulta de psicologia(14)

O relatório anual do Observatório Português dos Sistemas de Saúde alerta para a extensa prescrição de antidepressivos e ansiolíticos, identificando um problema grave de adequação terapêutica recomendada a doentes com perturbação mental. Portugal, apresenta uma taxa elevada consumo de benzodiazepinas em idosos, e ainda uma percentagem significativa de consumo das benzodiazepinas de ação prolongada, na mesma faixa etária(13).

No contexto atual, a crescente exigência de produtividade nas sociedades modernas conduz a estilos de vida alucinantes sujeitando a população a um ritmo intenso e exaustivo no seu quotidiano pessoal e profissional, afetando a integridade do ambiente social. Consequentemente, existe uma procura tendencial de benzodiazepinas para a resolução de queixas associadas a síndromes ansiosas e distúrbios de sono que se traduz num aumento do consumo, que com relativa frequência é feito de forma autónoma (automedicação), desvalorizando as recomendações da prescrição médica e o aconselhamento farmacêutico prestado no ato da dispensa, podendo despoletar efeitos deletérios a curto e longo prazo. Noutras circunstâncias, verifica-se também que as benzodiazepinas são comercializadas ilegalmente e usadas para fins recreativos, especialmente com álcool e outras drogas, acarretando consequências muito graves(15).

Perante este panorama, urge alertar para os riscos e sensibilizar para a consciencialização do problema, é premente refletir sobre o papel do Farmacêutico neste contexto, enquanto responsável pela salvaguarda da Saúde Pública na comunidade no sentido da promoção da saúde, informação e uso racional do medicamento.

## **Objetivos**

Os objetivos gerais da presente monografia consistem em proceder a uma breve revisão da literatura sobre as benzodiazepinas e efetuar uma análise ao consumo de benzodiazepinas e zolpidem em Portugal. Pretende-se também enfatizar a importância da intervenção farmacêutica, direcionada para a promoção da descontinuação do tratamento, menorização do uso inapropriado e do respetivo impacto negativo na Saúde Pública relacionado com o uso excessivo de benzodiazepinas.

# 1. Benzodiazepinas

## 1.1. Contextualização histórica

De modo a compreender a forma como as benzodiazepinas invadiram os sistemas de saúde, a prática clínica e as estruturas sociais a nível global, é pertinente rever alguns marcos históricos para o desenvolvimento farmacológico na indústria farmacêutica, durante os anos 50 do século XX. Até à época, existiam poucos fármacos indicados para o tratamento da doença mental. O álcool e o ópio, devido às suas propriedades sedativas e hipnóticas, foram usados por psiquiatras na tentativa de tratar doentes com doença mental, mas raramente com melhorias significativas(16). Em 1952, foi reconhecido o uso potencial da clorpromazina em psiquiatria, para o tratamento de distúrbios nervosos e mentais. Foi sintetizada em 1951 pelo francês Paul Charpentier, nos laboratórios da farmacêutica Rhône-Poulenc, e a sua introdução, quase simultânea com a da reserpina, modificaram a prática clínica no contexto da saúde mental e deram origem à conhecida “revolução psicofarmacológica”(17, 18). Até então, o arsenal terapêutico disponível para o tratamento da ansiedade, depressão e insónia era reduzido. No século XIX foram introduzidas substâncias incluindo brometos, hidrato de cloral, sulfonal, uretano e o paraldeído como agentes sedativos e hipnóticos. No século XX, estes foram em grande medida substituídos pelos barbitúricos. Apesar da sua efetividade, apresentavam vários efeitos adversos, tais como: sedação, sonolência, cefaleias, excitação paradoxal, défice cognitivo e confusão em idosos. Quando usados em sobredosagem ou em conjunto com álcool, eram nefastos devido à probabilidade elevada de desencadear depressão respiratória. O seu uso prolongado induzia dependência com síndrome de abstinência severo. Logo, foram substituídos

transitoriamente pelo meprobamato. Este demonstrou reações adversas similares aos barbitúricos, efeitos neurológicos graves e potencialmente letais em caso de sobredosagem(19), concluindo-se que os seus benefícios não superavam os riscos.

Em meados dos anos 50 do século XX, a procura de uma nova classe farmacoterapêutica mais segura e efetiva, tornou-se impreterivelmente num foco relevante para a indústria farmacêutica. Em 1957, o químico austríaco Dr. Leo Sternbach e a sua equipa de investigação, ao serviço dos laboratórios da Hoffmann-La Roche, em Nova Jersey, assumindo uma abordagem empírica através de modificações moleculares por síntese química, identificaram ao acaso a primeira benzodiazepina: clorodiazepóxido. Em 1960, o fármaco foi aprovado para uso humano (Librium®) pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos da América, com indicação terapêutica para: síndrome de abstinência alcoólica, ansiedade e ansiedade pré-operatória. A partir daí, prosseguiram o desenvolvimento com o intuito de otimizar a atividade farmacológica. Em 1963, surge um novo congénere: o diazepam (Valium®), que obteve um impacto e popularidade consideráveis. Nos anos seguintes, o Dr. Leo Sternbach e a sua equipa sintetizaram outras benzodiazepinas incluindo: flunitrazepam, flurazepam e clonazepam (atualmente usado como antiepilético)(20, 21).

Os benefícios das benzodiazepinas, a aparente superioridade em termos de eficácia, tolerabilidade e segurança: menor tendência para causar dependência, depressão respiratória e uma baixa capacidade para produzir depressão fatal do SNC; perante as alternativas pré-existentes, conduziram a uma rápida distribuição mundial. Entretanto, o potencial abuso das benzodiazepinas foi internacionalmente reconhecido pela OMS(22). Com o intuito de prevenir e combater o abuso e o tráfico ilícito, foram submetidas a monitorização 35 benzodiazepinas sob a tutela da Convenção de Substâncias Psicotrópicas de 1971 da Organização da Nações Unidas(23). No final dos

anos 70, tornaram-se o grupo farmacológico mais prescrito e usado em todo o mundo. Por conseguinte, no início da década de 1980, surge uma nova preocupação: o excesso de prescrição desnecessária e consequente aumento do espectro de abuso e dependência após uso crónico(24). A informação documentada sobre as benzodiazepinas e o seu uso clínico foi aumentando progressivamente, incorporou-se em diretrizes e legislação, que por sua vez providenciavam critérios e orientações de modo a promover a prescrição adequada e a utilização racional(16).

No final da década de 1980, com indicação terapêutica exclusiva para a insónia, os fármacos hipnóticos não benzodiazepínicos: zolpidem, zopiclone, eszopiclone e zaleplon; foram inseridos no mercado como alternativas seguras às benzodiazepinas, supostamente com menor potencial para abuso e menor propensão para tolerância e dependência. Apesar dessa expectativa, ao longo da última década têm sido reportados casos de uso indevido, abuso, dependência e morte associados aos z-hipnóticos(25). A história das benzodiazepinas e dos fármacos análogos mantem-se em evolução e continua a suscitar novas questões e preocupações inerentes à atualidade(8, 15).

## **1.2. Classificação**

As benzodiazepinas e os fármacos análogos pertencem à classe de fármacos psicotrópicos, depressores seletivos do SNC e integram o subgrupo terapêutico dos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos. Por norma, podem ser distinguidas mediante a sua ação farmacológica preponderante e respetivo uso clínico, entre: ansiolíticas, utilizadas no tratamento de síndromes de ansiedade primários ou secundários, exercendo um efeito calmante; ou hipnóticas, usadas para produzir sonolência induzindo o início e a manutenção do estado de sono semelhante ao natural nas suas características

encefalográficas, sendo caracterizadas por um efeito depressor do SNC mais acentuado, comparativamente às ansiolíticas. No entanto, é possível notar uma sobreposição destes dois perfis farmacológicos em certos casos(26).

No âmbito clínico, as benzodiazepinas diferem entre si, fundamentalmente, pelas suas propriedades farmacocinéticas. Convencionalmente, a sua classificação pode ser feita de modos diferentes, de acordo com um destes três parâmetros inter-relacionáveis: duração de ação, tempo de semivida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) e a estrutura química. Atendendo à duração de ação, as benzodiazepinas agrupam-se em dois tipos: de ação curta, quando se verifica um efeito durante menos de 24 horas e as de ação longa cujo período de efeito é superior a 24 horas. A duração de ação é essencialmente condicionada pelo  $t_{1/2}$ . Com base neste parâmetro, as benzodiazepinas são tipicamente divididas em quatro grupos: ação longa ( $t_{1/2}$  superior a 24 horas), ação intermédia ( $t_{1/2}$  entre 12 a 24 horas), ação curta ( $t_{1/2}$  entre 6 a 12 horas) e ação ultracurta ( $t_{1/2}$  inferior a 6 horas), tal como apresentado na Tabela 1 (6, 15, 26, 27).

**Tabela 1. Classificação das benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas**

Ansiolíticos				Hipnóticos		
Curta duração de ação ( $t_{1/2} \geq 6 < 12$ h)	Duração de ação intermédia ( $t_{1/2} \geq 12 < 24$ h)	Longa duração de ação ( $t_{1/2} \geq 24$ h)	Ultracurta duração de ação ( $t_{1/2} < 6$ h)	Curta duração de ação ( $t_{1/2} \geq 6 < 12$ h)	Duração de ação intermédia ( $t_{1/2} \geq 12 < 24$ h)	Longa duração de ação ( $t_{1/2} \geq 24$ h)
		Cetazolam				
		Clobazam				
		Clorazepato dipotássico		Brotizolam		
Alprazolam	Bromazepam	Clorodiazepóxido	Midazolam	Eszopiclone**	Estazolam	
Oxazepam	Lorazepam	Cloazolam	Triazolam	Loprazolam	Flunitrazepam*	Flurazepam
		Diazepam	Zaleplon**	Temazepam*	Lormetazepam*	Quazepam*
		Halazepam*	Zolpidem**	Zopiclone**	Nitrazepam*	
		Loflazepato de etilo				
		Medazepam*				
		Mexazolam				
		Prazepam				

\*Benzodiazepinas não comercializadas em Portugal

\*\*Análogos benzodiazepínicos (z-hipnóticos). Zolpidem é o único comercializado em Portugal

### 1.3. Estrutura química e relação estrutura-atividade

As benzodiazepinas representam uma classe diversa de compostos aromáticos heterocíclicos bicíclicos, cuja estrutura base é geralmente composta por um anel de benzeno (A) unido a um anel diazepina (B) de sete membros que contém dois átomos de azoto nas posições 1 e 4, ao qual está ligado um grupo fenil (C) na posição 5, tal como se observa na Figura 1(28). As benzodiazepinas mais comuns, de uso praticamente exclusivo na terapêutica são as 1,4-benzodiazepinas, embora existam outras, especificamente as 1,5-benzodiazepinas, que possuem propriedades similares, mas exibem uma atividade ansiolítica e hipnótica inferior (clobazam) e as 2,3-benzodiazepinas. Partindo da estrutura benzodiazepínica central, são exequíveis várias modificações que podem envolver, por exemplo: a adição de grupo halogéneo na posição *orto* do grupo fenil (lorazepam); a adição de outro sistema cíclico tal como um anel triazol (alprazolam, estazolam e triazolam), imidazol (midazolam e loprazolam) nas posições 1 e 2, ou oxazol (cloxazolam) nas posições 4 e 5; a substituição do anel de benzeno por um anel tiofeno (etizolam) ou piridina (bromazepam); a ligação de um anel triazol ao anel diazepina (brotizolam), entre outras (15, 29).

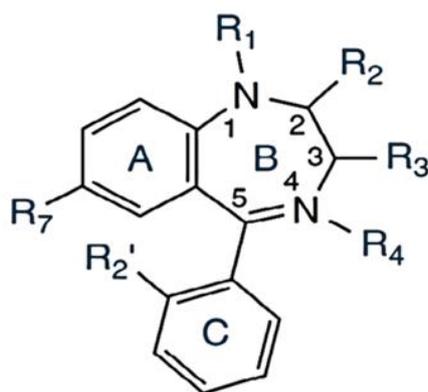


Figura 1. Estrutura química básica das 1,4-benzodiazepinas

Através do estudo da relação estrutura-atividade (SAR) das 1,4-benzodiazepinas, constatou-se a influência na atividade farmacológica adjacente às seguintes modificações(30):

- Substituição na posição 1:
  - A metilação (substituição com um grupo metilo -CH<sub>3</sub>) promove o incremento da atividade. Ex.: diazepam (pró-fármaco).
  
- Substituição na posição 2:
  - O grupo carbonilo (C=O) é essencial para a atividade farmacológica.
  
- Substituição na posição 3:
  - O grupo hidroxilo (-OH) favorece o aumento da polaridade, induz o metabolismo via conjugação com ácido glucorónico e tal reflete-se numa eliminação mais acelerada e menor duração de ação. Ex.: oxazepam, temazepam e lorazepam.
  
- Substituição no grupo fenilo, na posição 5:
  - Na posição *orto*, grupos atratores de elétrões, por exemplo: -F, -Cl, -NO<sub>2</sub>; potenciam a atividade farmacológica. No sentido contrário, na posição *para* contribuem para a sua diminuição.
  
- Substituição na posição 7:
  - Os substituintes atratores de elétrões, por exemplo: -Br, -F, -NO<sub>2</sub>; elevam a atividade farmacológica enquanto que os dadores de elétrões desfavorecem-na.

No futuro, a informação adquirida em estudos desenvolvidos acerca da SAR das benzodiazepinas, eventualmente possibilitará a síntese de compostos com melhor seletividade e atividade farmacológica que sejam isentos de efeitos indesejáveis associados às benzodiazepinas atualmente disponíveis.

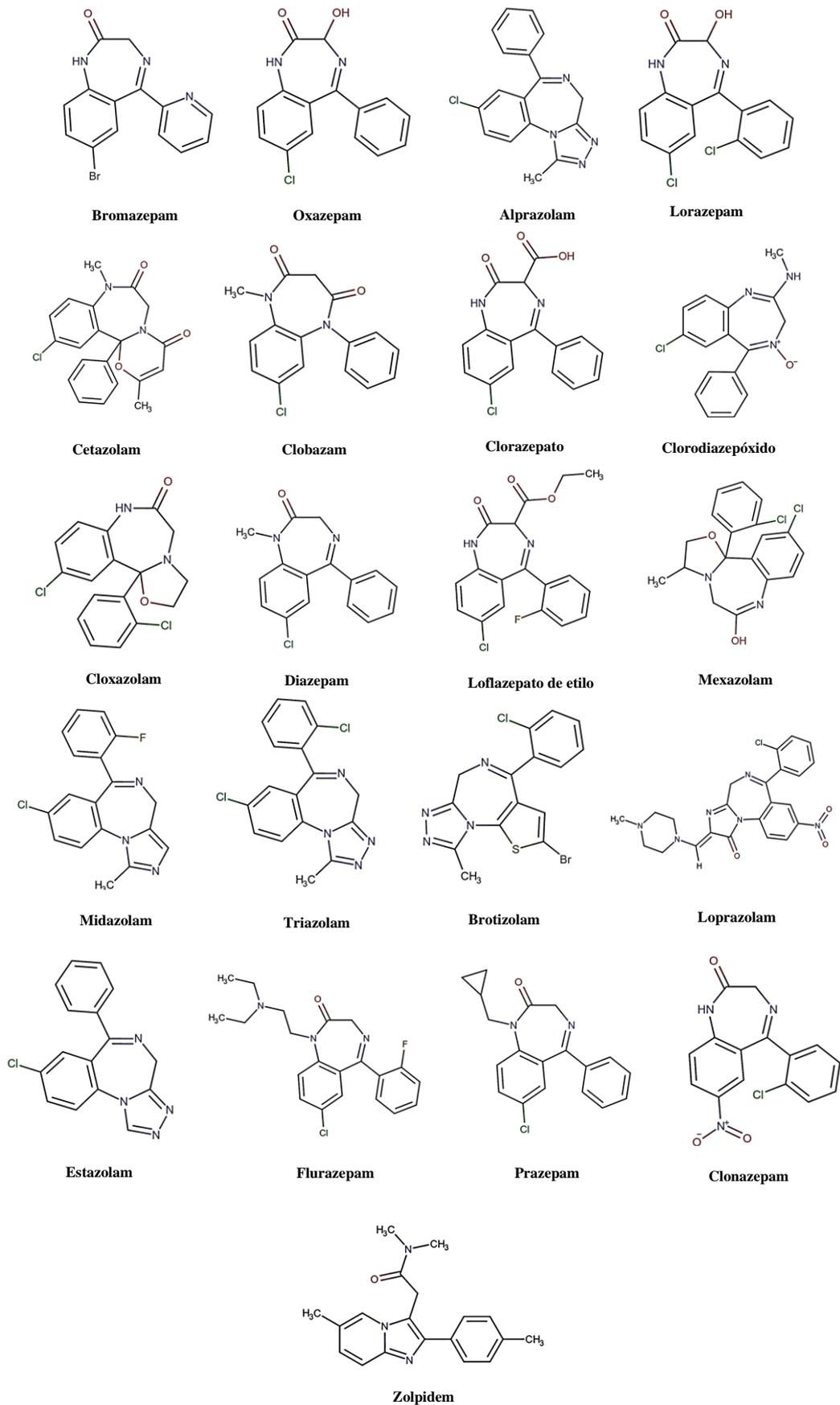


Figura 2. Estrutura química das benzodiazepinas e fármacos análogos

## 1.4. Mecanismo de ação farmacológica

A relação entre o ácido gama-aminobutírico (GABA), considerado o principal neurotransmissor inibitório do SNC, e as benzodiazepinas foi confirmada 15 anos após a sua descoberta(16). Em 1977, Möhler e Okada identificaram os locais que os próprios designaram por: recetores das benzodiazepinas – saturáveis e estéreo-seletivos com alta afinidade para estes fármacos(31). Em 1978, Haefely conseguiu provar a envolvimento das benzodiazepinas no processo sináptico GABAérgico inibitório(32). Existem três tipos de recetores específicos de GABA: os ionotrópicos, GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>C</sub>; e os metabotrópicos, GABA<sub>B</sub>. Os recetores GABA<sub>A</sub> controlam a abertura de um canal iónico seletivamente permeável ao cloreto, dependente da ativação fisiológica mediada pelo GABA. Consistem num complexo glicoproteico transmembranar heterogéneo, com uma estrutura pentamérica e um formato cilíndrico, composto por 5 subunidades derivadas de 7 diferentes famílias de subunidades de recetores:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$  e  $\theta$ ; organizadas em torno do poro central aniónico. As subunidades podem apresentar múltiplas isoformas: 6 subtipos  $\alpha$ , 4 subtipos  $\beta$ , 3 subtipos  $\gamma$  e 1 subtipo  $\delta$ . Entre várias, a isoforma do recetor GABA<sub>A</sub> mais comumente encontrada em várias regiões do SNC é a  $\alpha 2\beta 2\gamma 1$  (Figura 3) (33). Devido à heterogeneidade e distribuição dos recetores GABA<sub>A</sub>, estes são dotados de características farmacológicas diferentes e tal pode justificar a diversidade de efeitos farmacológicos das benzodiazepinas e dos fármacos análogos. Ambos os recetores GABA<sub>B</sub> e GABA<sub>C</sub> são insensíveis às benzodiazepinas (15, 26, 33).

As benzodiazepinas são modeladores alostéricos positivos dos recetores GABA<sub>A</sub>, ou seja, não apresentam afinidade para o local de ligação do GABA, ligando-se num sítio distinto. Deste modo, induzem uma modificação conformacional do recetor que

estimula a afinidade do GABA para o mesmo, potenciando a sua função sináptica. Aparentemente, o GABA interage em dois locais de ligação que estão situados entre as subunidades adjacentes  $\alpha 1$  e  $\beta 2$  acionando a abertura do canal iónico de cloreto, esta possibilita a permeabilidade seletiva ao cloreto de acordo com o gradiente de concentração, isto é, do meio extracelular para o meio intracelular. Como consequência, desencadeia-se a hiperpolarização da membrana do neurónio, impedindo a formação do potencial de ação que resulta na inibição da atividade neuronal(26).

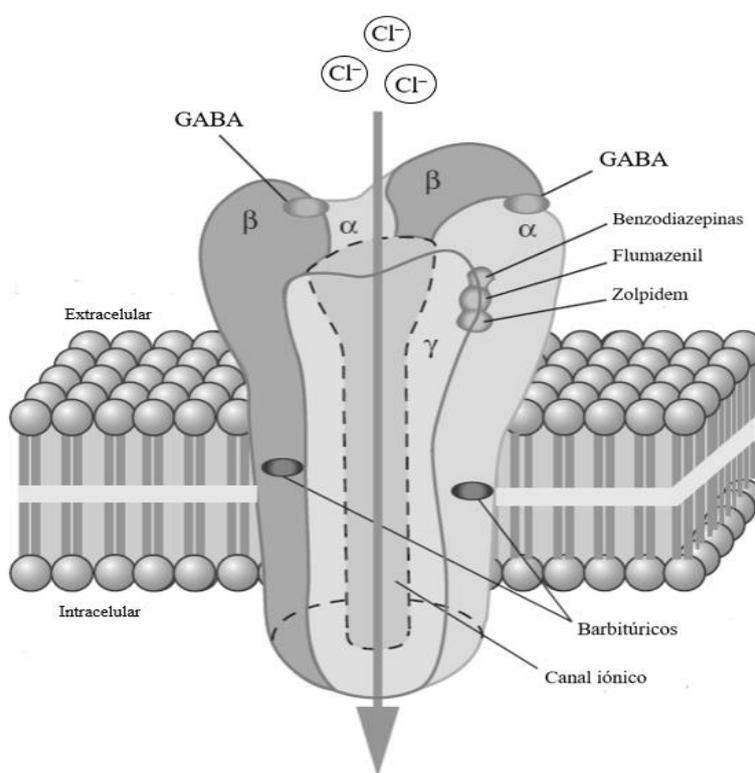


Figura 3. Modelo ilustrativo do recetor GABA<sub>A</sub>

O local de ligação das benzodiazepinas está entre a subunidade  $\alpha 1$  e  $\gamma 2$ . As benzodiazepinas exercem a sua ação exclusivamente sobre os recetores GABA<sub>A</sub> que possuem a subunidade  $\gamma$ (34). Os análogos não-benzodiazepínicos são seletivos para locais que contenham uma subunidade  $\alpha 1$ . O notável perfil de segurança das

benzodiazepinas relaciona-se com o facto dos seus efeitos *in vivo* dependerem da libertação pré-sináptica de GABA. Portanto, na ausência deste as benzodiazepinas não ativam diretamente a função do recetor, ao contrário do que se sucede com os barbitúricos que a potenciam. Este efeito direto possivelmente contribui para a depressão profunda do SNC que lhes está associada(28). Os antagonistas, como o flumazenil, bloqueiam competitivamente a ação das benzodiazepinas e dos fármacos análogos. Contudo, não interferem na atividade do GABA nem na sua respetiva afinidade para os recetores. Devido a estes aspetos, o uso de flumazenil está aprovado para a reversão dos efeitos depressores do SNC na overdose com benzodiazepinas e para acelerar a recuperação dos seus efeitos em procedimentos anestésicos e diagnósticos. Os agonistas inversos atuam como modeladores alostéricos negativos do recetor GABA<sub>A</sub> e estabelecem ligação no mesmo local das benzodiazepinas (ex.:  $\beta$ -carbolinas). Por isso, demonstram efeitos contrários que se traduzem na redução da afinidade para o GABA e no bloqueio da ação benzodiazepínica podendo produzir ansiedade e ter repercussões convulsivantes (27).

## **1.5. Farmacocinética**

Especificamente, a farmacocinética é a disciplina clínica e matemática que estuda e descreve quantitativamente os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos *in vivo*. As benzodiazepinas são um grupo de bases orgânicas que embora algumas formem sais hidrossolúveis a pH ácido, a pH fisiológico são substâncias moderadamente a altamente lipossolúveis(35). Possuem propriedades físico-químicas distintas que influenciam a sua taxa de absorção, a sua difusão nos compartimentos teciduais, as suas características farmacocinéticas, que ditam o início

e a duração de ação, e a sua potência. Cada benzodiazepina tem um perfil farmacocinético único que deve ser considerado aquando da sua seleção de acordo com as particularidades de cada doente e do seu respetivo quadro clínico(36). A via de administração de benzodiazepinas mais usual na prática clínica é a via oral. Contudo, podem também ser administradas por via intramuscular, intravenosa, sublingual, intranasal ou retal(15).

### **Absorção**

Esta fase é definida pelo aumento dos níveis plasmáticos do fármaco à medida que este entra na circulação sanguínea. Quando administradas por via oral, a maioria das benzodiazepinas é largamente e rapidamente bem absorvida, com biodisponibilidades que variam entre 80% a 100%, sendo que o tempo necessário para atingir o pico de concentração pode oscilar entre minutos a algumas horas(36). A sua coadministração com alimentos desacelera a velocidade de absorção sem comprometer a taxa de absorção total(35).

As benzodiazepinas e os correspondentes metabolitos ativos ligam-se marcadamente às proteínas plasmáticas. A extensão de ligação varia amplamente dentro desta classe de fármacos e correlaciona-se com o elevado coeficiente de partição óleo/água da forma não ionizada(23). O diazepam é a benzodiazepina com a maior extensão de ligação às proteínas plasmáticas enquanto que o alprazolam apresenta a menor. Dado o carácter lipossolúvel das benzodiazepinas, estas atravessam facilmente as barreiras biológicas por difusão simples. No entanto, existem diferenças consideráveis entre os compostos deste grupo em termos de lipossolubilidade. Entre as mais lipossolúveis estão: midazolam, flurazepam e diazepam; e nas menos lipossolúveis, por exemplo: bromazepam, clonazepam e alprazolam. Com uma

lipossolubilidade intermédia destacam-se o lorazepam e o oxazepam. Esta propriedade constitui um dos fatores mais relevantes no que se refere ao estabelecimento do início e duração de ação das benzodiazepinas. Por norma, o início de ação após administração de uma dose por via oral ou parentérica, é tanto mais rápida quanto maior a lipossolubilidade, dado o aumento da difusão através da barreira hematoencefálica com consequente distribuição rápida ao SNC(26).

Em suma, a lipossolubilidade influencia a taxa de absorção, o tempo necessário para se alcançar a concentração plasmática máxima e determina também a taxa de penetração no SNC.

### **Distribuição**

A fase de distribuição é caracterizada pelo decréscimo abrupto da concentração plasmática do fármaco, decorrente da passagem do sistema vascular para a generalidade do organismo, até se atingir o equilíbrio de distribuição. A cinética das benzodiazepinas é caracterizada por uma distribuição bicompartimental. Podem ser descritas 2 semividas: a semivida  $\alpha$ , que corresponde à taxa de declínio da concentração plasmática devido ao processo de distribuição do compartimento central (plasma e SNC) para o compartimento periférico (tecidos periféricos); e a semivida  $\beta$ , que se refere à taxa de redução da concentração no plasma devido aos processos de metabolismo e eliminação das benzodiazepinas(37).

Após a fase de captação rápida no SNC, dá-se a fase de redistribuição do composto benzodiazepínico, especialmente para os tecidos periféricos de menor perfusão tais como músculo esquelético e o tecido adiposo. Se a redistribuição levar à redução do teor ativo para valores inferiores à concentração eficaz mínima da

benzodiazepina, a sua ação termina (26). A lipossolubilidade, a ligação às proteínas plasmáticas e o tamanho molecular são parâmetros que influenciam o volume de distribuição(33). As benzodiazepinas mais lipofílicas tendo maiores volumes de distribuição *in vivo*, são as que apresentam menor duração de ação, após administração de uma dose única. Por outro lado, as benzodiazepinas que são menos lipofílicas têm menor volume de distribuição e duração de ação mais longa. Assim, a extensão de distribuição é determinante para a duração da ação farmacodinâmica das benzodiazepinas, ao invés do  $t_{1/2}$ . Ou seja, um  $t_{1/2}$  curto ou longo não implicam respectivamente uma curta ou longa duração de ação(35). As benzodiazepinas e fármacos análogos penetram a barreira placentária e podem também ser detetados no leite materno, provocando efeitos depressores no SNC do lactente (27).

### **Metabolismo**

A formação de metabolitos mais hidrossolúveis é necessária para a eliminação das benzodiazepinas do organismo. Os sistemas enzimáticos microsossomais de metabolismo hepático são fulcrais neste processo. As benzodiazepinas possuem padrões e as taxas de metabolismo diferentes. O  $t_{1/2}$  de cada uma depende principalmente da sua taxa de transformação metabólica.

A biotransformação das benzodiazepinas prevê primeiramente a oxidação microsossomal, incluindo N-desalquilação e hidroxilação alifática, desmetilação (reações de fase I), catalisadas pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP450), especialmente o CYP3A4 e o CYP2C19. Na primeira etapa da fase I, no caso das benzodiazepinas com um substituinte nas posições 1 ou 2 do anel diazepina, observa-se a modificação ou remoção do substituinte. Para as triazolo ou imidazolobenzodiazepinas a 1ª etapa consiste na  $\alpha$ -hidroxilação. Uma segunda etapa contempla a hidroxilação alifática na

posição 3. Subsequentemente, os metabólitos intermediários são submetidos a conjugação com o ácido glucorónico, catalisada pela UDP-glucoroniltransferase (reações de fase II) formando compostos mais hidrossolúveis e inativos do ponto de vista farmacodinâmico, que são rapidamente excretados na urina(27, 28). As figuras 4 e 5 resumem as principais vias metabólicas das 1,4-benzodiazepinas e das triazolo e imidazolobenzodiazepinas, respetivamente(15).

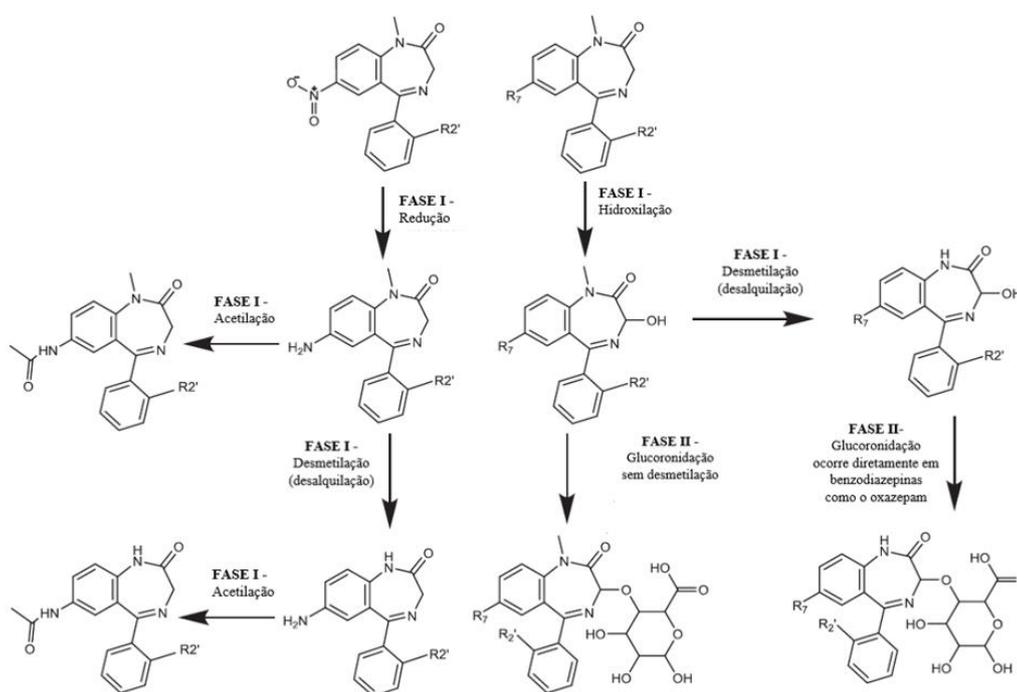


Figura 4. Vias metabólicas das 1,4-benzodiazepinas

Os metabólitos de fase I de algumas benzodiazepinas são farmacologicamente ativos, metabolizados mais lentamente que as próprias e têm  $t_{1/2}$  mais longos (>40-50h). O desmetildiazepam é caso exemplificativo desta situação como metabólito do diazepam, prazepam e clorazepato. Tal facto permite inferir que, o  $t_{1/2}$  destas benzodiazepinas é pouco relevante para a sua duração de ação. Geralmente, estas têm maior propensão para causar efeitos cumulativos em múltiplas doses. Por outro lado, a

taxa de biotransformação das benzodiazepinas que são inativadas pela reação metabólica inicial é importante para a determinação da sua duração de ação; exemplos incluem o oxazepam, lorazepam, estazolam, triazolam e midazolam. As reações de fase I, geralmente, estão reduzidas em maior extensão nos idosos, doentes com doença hepática crônica e em casos de uso concomitante de fármacos que inibem as enzimas específicas do CYP450, comparativamente com a reações de fase II. Nestes casos, em detrimento de outras benzodiazepinas cujo  $t_{1/2}$  aumenta significativamente, é mais oportuna a indicação de 3-hidroxi-benzodiazepinas, como o lorazepam, temazepam e oxazepam. Visto que não são metabolizadas pelo CYP450, sendo diretamente conjugadas com o ácido glucurônico. Desta forma, diminui-se a probabilidade de ocorrência de efeitos cumulativos e tóxicos para o SNC (28).

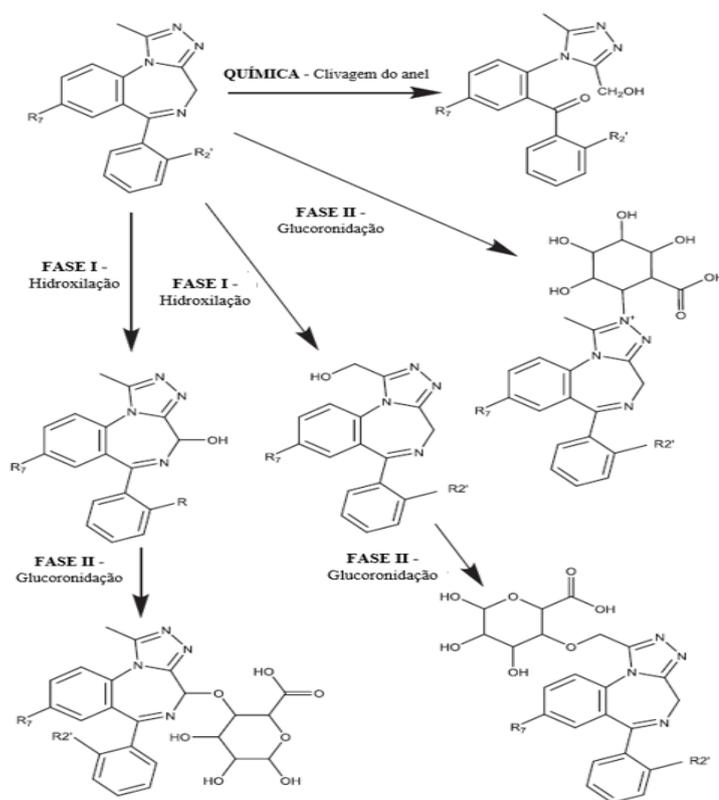


Figura 5. Vias metabólicas das triazolo e imidazolobenzodiazepinas

## **Eliminação**

No seguimento da etapa final do metabolismo hepático, os metabolitos hidrossolúveis são maioritariamente eliminados por via renal, na urina. No entanto, minoritariamente, podem ser eliminados nas fezes, saliva, suor e no leite materno(27). Algumas benzodiazepinas podem apresentar uma percentagem reduzida de excreção na sua forma inalterada(15).

## **1.6. Efeitos farmacológicos e indicações terapêuticas**

As benzodiazepinas são usadas numa multiplicidade de situações clínicas. Diferem nas suas ações farmacológicas e perfis farmacocinéticos (início e duração de ação), o que lhes confere um amplo espectro de atividade terapêutica. Os seus efeitos farmacológicos mais proeminentes são: hipnose, sedação, atividade antiepilética e anticonvulsivante, que são aparentemente mediados pelos recetores  $\alpha 1$  GABA<sub>A</sub>; enquanto que os efeitos de redução da ansiedade, relaxamento muscular e amnésia anterógrada são mediados pelos recetores  $\alpha 2$  GABA<sub>A</sub> (26-28, 33, 38).

### **Efeito ansiolítico**

Este constitui o principal efeito farmacológico das benzodiazepinas. É caracterizado pela diminuição da ansiedade, exercendo uma ação calmante, inibidora da agressividade e redutora da tensão emocional(26).

### **Efeito hipnótico**

As benzodiazepinas hipnóticas promovem a diminuição do tempo de latência, induzem o início do sono, diminuem a frequência do despertar noturno e, conseqüentemente, aumentam o tempo de sono total(26).

### **Efeito antiepilético e anticonvulsivante**

Nem todas as benzodiazepinas exercem uma ação antiepilética específica, pelo que não se pode generalizar este efeito a todas. No controlo de convulsões e da epilepsia, dentro da classe farmacológica, são apenas usadas as seguintes: clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam e o midazolam(36). O clonazepam foi a primeira benzodiazepina a ser usada no tratamento da epilepsia(26) e, atualmente, é a única que integra o subgrupo terapêutico dos fármacos antiepiléticos e anticonvulsivantes. Têm indicação aprovada, principalmente como adjuvante ou em situações refratárias, na maioria das formas de epilepsia, especialmente nas crises de ausências incluindo crises de ausências atípicas; síndrome de Lennox-Gastaut; crises mioclónicas e atónicas. Nos espasmos infantis (síndrome de West) e nas crises tónico-clónicas apenas está indicado como adjuvante ou em casos refratários (Rivotril®).

É eficaz nas convulsões generalizadas e, em menor extensão, nas crises parciais. É usado eficazmente no tratamento de emergência do estado de mal epilético ou nas exacerbações das crises, tal como o diazepam, e pode ser administrado via intravenosa ou retal(26). O diazepam é também indicado para a profilaxia e tratamento de convulsões febris em pediatria, por via retal (Stesolid®).

### **Efeito sedativo e adjuvante da anestesia**

Para produzir um efeito sedativo pré-operatório ou adjuvante, na indução e manutenção da anestesia, as benzodiazepinas amplamente mais usadas são: midazolam, lorazepam e diazepam; geralmente, administradas por via intravenosa. O flumazenil (antagonista) é muito útil na reversão da sedação induzida por benzodiazepinas, bem como para diagnosticar ou tratar a overdose provocada por estas(39).

### **Efeito amnésico anterógrado**

As benzodiazepinas têm a capacidade de provocar amnésia anterógrada, através da inibição seletiva dos mecanismos de consolidação de memória recente, sem afetar as outras fases de memória. A amnésia anterógrada consiste no déficit de memória que sucede a administração do fármaco. Não provocam amnésia retrógrada, isto é, não promovem a perda ou destruição das memórias pré-existentes à sua administração. Não interferem com o processo imediato de registo de acontecimentos (aquisição de memória) que decorre na presença de concentrações eficazes de benzodiazepina no organismo. Este efeito é benéfico antes e durante procedimentos médicos e cirúrgicos, no sentido de evitar o trauma psicológico(26).

### **Efeito relaxante e antiespasmódico muscular**

O efeito redutor do tónus do músculo esquelético resulta, possivelmente, da inibição induzida pelo GABA sobre as terminações dos neurónios aferentes do arco reflexo primário a nível da medula espinal. As benzodiazepinas têm aplicação no tratamento de espasmos musculares que se estabelecem em torno das articulações, associadas a um processo inflamatório ou traumático, na sequência de uma lesão

desportiva, posições incorretas durante o sono, torcicolos e outras situações dolorosas e limitantes, que condicionam os movimentos. A benzodiazepina com efeito miorelaxante predileta para estas indicações é o diazepam(26).

### **Indicações terapêuticas**

As benzodiazepinas e fármacos análogos (zolpidem) são clássica e fundamentalmente aplicados no tratamento de perturbações de ansiedade e distúrbios de sono. São considerados no tratamento de primeira linha para ansiedade e a insónia, a curto prazo, cuja sintomatologia assume carácter patológico, não devendo ser usadas por rotina no tratamento sintomático da ansiedade ou insónias ligeiras a moderadas(5).

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomenda que as benzodiazepinas e fármacos análogos só devem ser indicados, por norma, quando a doença é grave, não cede a medidas terapêuticas não farmacológicas, é incapacitante ou o indivíduo está sujeito a angústia extrema(5).

### **Perturbações da ansiedade**

As perturbações da ansiedade são as doenças psiquiátricas mais prevalentes e estão associadas a uma elevada morbidade(40). A ansiedade é um fenómeno emocional inerente à natureza humana. Deve ser percecionada como patológica, em situações de persistência que interferem negativamente com o bem-estar geral e condicionam a atividade diária. Só existe necessidade de tratar a ansiedade, perante um diagnóstico correto e excluída a hipótese de esta ser secundária a uma doença subjacente, verificando-se um determinado grau e intensidade da sintomatologia não compatíveis com uma abordagem psicoterapêutica(26). Por norma, é tratada com

psicoterapia cognitivo-comportamental (PCC), apoiada por psicoterapeutas ou psicólogos clínicos; farmacoterapia ou ambas. Existem diversas formas de o fazer, devendo o doente colaborar com o médico na escolha da melhor opção terapêutica (40).

A ansiedade patológica pode ser generalizada, mais ou menos constante, sem causa aparente, ou situacional (fóbica), condicionada por determinado estímulo que a despoleta e que é geralmente identificável(26). As perturbações de ansiedade incluem, por exemplo: perturbação da ansiedade generalizada, perturbação de pânico, agorafobia, fobia social, fobia específica, perturbação obsessivo-compulsiva e perturbação de stress pós-traumático. Nestes casos, benzodiazepinas são úteis como tratamento de segunda linha ou adjuvantes terapêuticos, no início do tratamento, particularmente no alívio sintomas agudos de ansiedade e agitação, no controlo de crises ou no compasso de espera até ao estabelecimento da eficácia adequada do tratamento de primeira linha a longo prazo, com inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou outros antidepressivos(41).

No tratamento da ansiedade a curto prazo, não deve ser prescrita mais do que uma benzodiazepina ansiolítica. A terapêutica com benzodiazepinas deve ser iniciada com a dose eficaz mínima e limitada no tempo, para minimizar o risco de dependência. A duração máxima preconizada para o tratamento da ansiedade patológica é de 8 a 12 semanas, incluindo o período de descontinuação lento e progressivo, para evitar a síndrome da abstinência. Em circunstâncias específicas, pode justificar-se o prolongamento do período máximo de tratamento, em conformidade com a reavaliação em consulta especializada, trimestralmente. Caso não se verifique melhoria após tratamento, o doente deve ser referenciado para consulta de psiquiatria. As benzodiazepinas ansiolíticas com indicação no tratamento a curto prazo da ansiedade são: alprazolam, bromazepam, cetazolam, clobazolam, clorazepóxido, clorazepato

dipotássico, cloxazolam, diazepam, loflazepato de etilo, lorazepam, mexazolam, oxazepam, prazepam (5).

### **Distúrbios de sono**

Segundo a classificação do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – American Psychiatric Association (DSM-5)* as perturbações de sono dividem-se em dez grupos de distúrbios: insónia, hipersonolência, narcolepsia, distúrbios respiratórios de sono, distúrbios do ritmo circadiano do sono, distúrbio de sono *non-rapid eye-movements* (NREM), distúrbio do comportamento do sono *rapid eye-movements* (REM), distúrbio do pesadelo, síndrome das pernas inquietas e distúrbio do sono induzido por substâncias ou medicamentos. As características principais de cada distúrbio relacionam-se com a insatisfação do doente relativa à qualidade, tempo e quantidade de sono e à conseqüente angústia diurna(42).

A insónia é caracterizada por produzir sonolência diurna excessiva, associada à sensação de sono não reparador, ou dificuldade para iniciar e/ou manter o sono. Dada a grande variabilidade interindividual no que respeita à necessidade de sono, não é linear definir a presença de insónia. O critério determinante é a queixa de baixo rendimento e sensação de mal-estar após várias noites de insónia, e não a duração do sono. Existem inúmeras causas e tipos de insónia, mas nem todos são ou devem ser solucionáveis com a administração de hipnóticos (26).

A insónia pode ser categorizada de três formas: transitória, com duração de dias; subaguda ou de curto-prazo, com duração dias a semanas; e crónica ou de longo prazo, com duração superior a 4 semanas(28, 43). Na insónia transitória, a intervenção deve focar a modificação de estilos de vida e a implementação de medidas higiénicas do

sono. Para além disto, na insónia subaguda, deve ser considerada PCC para a insónia e caso não haja remissão dos sintomas adicionar terapêutica farmacológica com benzodiazepinas hipnóticas de ação curta ou intermédia, zolpidem ou melatonina. Na insónia persistente (crónica) o tratamento de primeira linha consiste na administração de benzodiazepinas hipnóticas de ação curta ou intermédia, zolpidem ou melatonina; associada à terapêutica não farmacológica atrás referida. Caso não haja melhoria e/ou efeitos secundários consideram-se antidepressivos (trazodona, amitriptilina e mianserina) em baixa dose, como hipnóticos, podendo-se associar zolpidem ou melatonina, em caso de permanência da sintomatologia(43).

Estudo eletrofisiológicos demonstraram que no sono normal podem-se distinguir dois tipos de sono cíclicos: NREM e REM. A privação do sono tem consequências nocivas resultantes da desorganização da alternância dos ciclos NREM e REM. As benzodiazepinas encurtam a duração do sono REM e prolongam os ciclos de sono NREM, aumentando o tempo de sono total(26).

No tratamento de insónia patológica deve ser iniciado na dose mínima eficaz, não devendo ser utilizada mais do que uma benzodiazepina hipnótica ou um fármaco análogo. Preconiza-se uma duração máxima de 4 semanas, incluindo período de descontinuação que pressupõe uma redução progressiva até à interrupção. Em certas situações pode prolongar-se o período máximo de uso, tal não devendo ocorrer sem reavaliação mensal em consulta especializada. Deve ser referenciado para consulta de psiquiatria, o doente com insónia patológica que não obteve melhoria após tratamento. As benzodiazepinas hipnóticas com indicação no tratamento a curto prazo da insónia são: brotizolam, estazolam, flurazepam, loprozolam, lorazepam, midazolam, temazepam, triazolam e o zolpidem (fármaco não benzodiazepínico) (5).

## **Abstinência alcoólica e opiácea**

A descontinuação abrupta de álcool num indivíduo com dependência alcoólica leva a um quadro de abstinência, que consiste em hiperexcitabilidade, ansiedade, insônia em casos ligeiros; convulsões, alucinações, psicose tóxica e delirium tremens em casos severos. A severidade da síndrome é geralmente proporcional ao grau e duração de abuso alcoólico. As benzodiazepinas representam o *gold standard* no tratamento e prevenção dos sintomas de abstinência alcoólica. Podem ser administradas por via oral em casos ligeiros a moderados e por via parentérica em doentes com reações graves de abstinência. A evidência científica recente sugere uma maior eficácia das benzodiazepinas de ação prolongada, em particular do clordiazepóxido e do diazepam (27, 44). As benzodiazepinas ansiolíticas podem, eventualmente, ser também utilizadas em associação no tratamento sintomático da ansiedade associada à síndrome de abstinência a opióides(45).

### **1.7. Reações adversas**

Entre as reações adversas mais frequentes, associadas ao uso de benzodiazepinas e os fármacos análogos estão: sedação, sonolência, fadiga, cefaleia, letargia, fraqueza muscular, incoordenação motora, défice cognitivo (deterioração da memória a curto prazo, diminuição da concentração e vigilância, confusão mental). Em doses elevadas observam-se ataxia, tonturas, depressão, vertigem, desorientação, discurso arrastado, visão turva, mudanças de humor (26, 28, 33). Embora com menor frequência, podem-se verificar reações alérgicas (erupções cutâneas), irregularidades menstruais, disfunção sexual, perturbações gastrointestinais, incontinência, entre outras(26). Estão

reportadas reações paradoxais de inquietação, euforia, irritabilidade, pesadelos, agitação, hostilidade, agressividade e sintomatologia psicótica, podendo ir da excitação a comportamentos antissociais. Estas reações são raras e idiossincráticas, poderão ser especialmente graves e têm maior probabilidade de ocorrência em crianças, idosos, doentes com lesões cerebrais ou transtornos psiquiátricos prévios, condicionando uma relação benefício/risco desfavorável. Na presença destes efeitos o tratamento deverá ser interrompido(46).

Os efeitos adversos são geralmente dose-dependentes, sendo que a incidência e intensidade se acentuam com a idade(28). Existe uma forte relação causal entre o uso de benzodiazepinas e fármacos análogos e os acidentes com veículos motorizados ou no manuseamento de máquinas, quedas e fraturas consequentes das alterações psicomotoras(8, 47). A tolerância, dependência física e síndrome de abstinência constituem efeitos adversos relevantes, associados sobretudo ao uso a longo prazo, mesmo em doses terapêuticas(33). As benzodiazepinas de curta duração de ação são as que têm maior potencial de induzir dependência(26).

A evidência baseada em vários estudos experimentais e epidemiológicos permanece insuficiente para o estabelecimento de uma conexão causal consistente entre o uso de benzodiazepinas e z-hipnóticos, a demência e o declínio cognitivo (8, 48-50).

## **1.8. Interações medicamentosas**

As interações medicamentosas mais comuns e relevantes envolvem as interações com os fármacos depressores do SNC (álcool, barbitúricos, analgésicos opiáceos, anticonvulsivantes, fenotiazinas) que se traduzem em efeitos sinérgicos que em doses

elevadas, podem levar a consequências graves, risco aumentado de depressão respiratória, depressão acentuada do SNC, coma, podendo no limite ditar a morte. As interações com alguns anti-histamínicos, anti-hipertensores e antidepressivos (tricíclicos) podem resultar também numa ação aditiva depressora do SNC(27). Os antiácidos e os fármacos que retardam o esvaziamento gástrico, diminuem a velocidade de absorção, atrasando o início de ação(26).

Outras interações envolvem alterações na atividade dos sistemas enzimáticos de metabolização hepática, concretamente nas isoenzimas do CYP450, promovidas por fármacos inibidores tais como: alguns contraceptivos orais, antibióticos (eritromicina e claritromicina) e antifúngicos (cetoconazol e itraconazol); ou indutores como a cimetidina, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipericão(33, 51).

## **1.9. Precauções e contraindicações**

Não devem ser prescritas benzodiazepinas ou fármacos análogos nas seguintes situações: hipersensibilidade, ataxia, miastenia gravis, insuficiência respiratória crónica, insuficiência hepática grave, apneia do sono, toxicodpendência e alcoolismo (exceto no tratamento da síndrome de abstinência alcoólica ou na ansiedade associada à síndrome de abstinência de opióides)(5, 6).

As benzodiazepinas estão contraídicadas, ou devem ser usadas com precaução em idosos e crianças, devido ao facto de serem os grupos etários mais suscetíveis a reações adversas graves, especialmente reações paradoxais. Em caso de insuficiência renal e insuficiência hepática ligeira a moderada, devem ser usados com precaução, havendo habitualmente necessidade de redução de dose(26).

Na gravidez e amamentação, as benzodiazepinas e fármacos análogos são desaconselhados. A serem utilizados, deverá ser estritamente ponderada e fundamentada a relação benefício/risco(5). Estes fármacos atravessam a barreira placentária, apresentam risco de teratogenia fetal e são secretados no leite materno podendo provocar efeitos adversos no SNC do neonato(28).

## 2. Benzodiazepinas na Europa e no Mundo

### **Indicadores de análise do consumo de medicamentos**

O consumo de medicamentos pode ser expresso em custo, número de unidades, número de prescrições ou pela quantidade física dos medicamentos. No entanto, essas variáveis podem divergir entre regiões e países ao longo do tempo. Este aspeto limita as comparações do consumo de fármacos a nível internacional. Para resolvê-lo, foi criada uma unidade técnica de medida e de comparação, a Dose Diária Definida (DDD), recomendada pela OMS para a monitorização e estudo neste âmbito. Os números de utilização devem ser apresentados idealmente usando um denominador relevante para o contexto da saúde, como o número de DDDs por 1000 habitantes por dia (DHD)(52).

### **Dose Diária Definida (DDD)**

A dose de manutenção média diária do fármaco, usada para sua indicação principal, em adultos, por uma determinada via de administração e expressa em quantidade de substância ativa. A DDD não reflete a dose recomendada ou prescrita. São estabelecidas pela OMS e atribuídas apenas a medicamentos com código ATC(52).

### **Dose Diária Definida por 1000 habitantes (DHD)**

Fornece uma estimativa aproximada da proporção da população em estudo, tratada diariamente com um determinado medicamento ou grupo de medicamentos. A DHD pode ser calculada usando a seguinte equação(52):

$$\text{DHD} = \frac{\text{DDDtotal}}{\text{n}^{\circ} \text{ de habitantes} \times \text{n}^{\circ} \text{ de dias}} \times 1000$$

## **Consumo de benzodiazepinas na Europa e no Mundo**

O consumo de benzodiazepinas continua a ser um fenómeno global. De acordo com o relatório *Internacional Narcotics Control Board: “Psychotropic Substances 2019”*, mais de 100 países reportaram o consumo de benzodiazepinas. No período entre 2014 e 2018, a América e a Europa foram os continentes que contabilizaram o maior número de países a reportar o consumo.

Em 2018, as taxas de consumo mais elevadas de benzodiazepinas, expressas em DHD, foram reportadas pela Sérvia (133 DHD), Uruguai (110 DHD), Bélgica (96.4 DHD), Portugal (85.3 DHD), Hungria (66.5 DHD), Argentina (57.5 DHD), Luxemburgo (52 DHD), França (49.6 DHD), Montenegro (49.6 DHD) e os Estados Unidos da América (48.4 DHD).

No mesmo ano, a Europa revelou-se o continente com os maiores níveis de consumo reportado. No entanto, os índices diferiram individualmente entre os países, bem com entre as várias benzodiazepinas. As substâncias ativas mais consumidas foram: alprazolam, diazepam, clonazepam, lorazepam, lormetazepam e midazolam. O alprazolam é benzodiazepina mais consumida nos 5 últimos anos. Os países que registaram as maiores taxas de consumo deste fármaco foram: Uruguai (56.7 DHD), Hungria (53.6 DHD), Portugal (34.6 DHD), Argentina (31.7 DHD), Estados Unidos da América (28 DHD) e a Bélgica (24.1 DHD).

### 3. Consumo de benzodiazepinas em Portugal

Os dados de monitorização de mercado registados pelo Infarmed, alusivos ao uso de medicamentos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos no Serviço Nacional de Saúde (SNS), dispensados em meio ambulatorio, demonstram uma tendência de consumo alarmante. Este grupo inclui, maioritariamente benzodiazepinas e z-hipnóticos, concretamente o zolpidem. Observando os dados relativos às DDDs dispensadas em Portugal Continental desde o início do século, verifica-se uma tendência crescente no consumo de ansiolíticos (estabilizada desde 2014) e antidepressivos, e uma ligeira diminuição do consumo de hipnóticos e sedativos. Os números de consumo são, portanto, consideráveis e denotam um padrão de utilização e despesa bastante preocupantes(13).

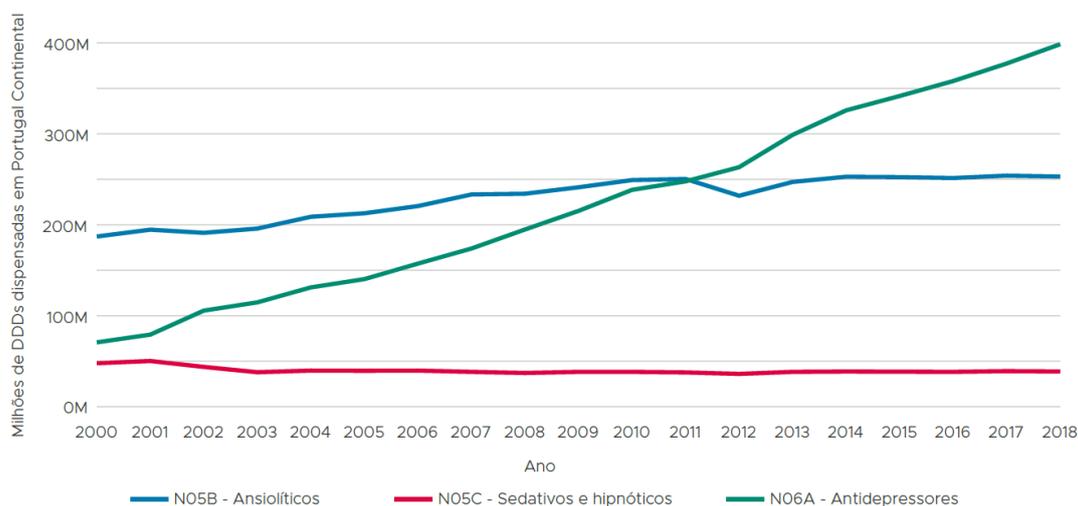


Figura 6. DDDs dispensadas em Portugal Continental entre 2000 e 2018

De acordo com os dados da Coordenação Nacional da Estratégia do Medicamento e dos Produtos de Saúde, em 2015, o consumo de ansiolíticos dispensados nas farmácias

comunitárias, no mercado comparticipado, ascendeu a 96 DHD. Em 2016, cerca de 1,9 milhões de utentes do SNS, em maior percentagem mulheres (cerca de 70%) e entre os 55 e 79 anos (52% do género feminino), obtiveram pelo menos uma prescrição de benzodiazepinas ou z-hipnóticos. O consumo global destes medicamentos em todo o território nacional foi de 82 DHD. Verificou-se também um uso significativo em crianças. A utilização foi ligeiramente superior no sexo masculino até aos 9 anos, com maior utilização do género feminino após essa idade. A região do país onde se verificou o maior consumo foi o arquipélago dos Açores, seguindo-se as regiões Centro e Norte. Os locais de origem de prescrição foram maioritariamente os cuidados de saúde primários e hospitais públicos. As benzodiazepinas de ação intermédia foram as mais prescritas, principalmente nos cuidados de saúde primários, com destaque para o alprazolam e lorazepam, nas várias regiões. A seguir a estas, os compostos benzodiazepínicos mais usados foram: diazepam, loflazepato de etilo, zolpidem, bromazepam e mexazolam(54). Durante o ano 2018, foram consumidas 80,2 DHD, o correspondente a quase 10,5 milhões de embalagens de medicamentos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos em todo o país(4). Registou-se um decréscimo para 10,3 milhões de embalagens em 2019, salientando-se o alprazolam como a substância ativa mais comercializada em Portugal, pertencente a esta classe farmacoterapêutica, seguida do lorazepam e diazepam.

Desde o ano 2000, os dados estatísticos da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) - *stats.oecd.org* - indicam que Portugal é o país com o índice de consumo mais elevado de medicamentos ansiolíticos. Em 2017, o volume de vendas de ansiolíticos em ambulatório correspondia nessa data a 2% de todos os fármacos vendidos em território nacional, representando uma despesa de 51,9M€.

Em termos de consumo de hipnóticos e sedativos, Portugal situava-se na sétima posição da OCDE, com um volume de vendas de 0,7%, correspondente a 19M€ de despesa(13).

Em 2019, Portugal registou um consumo exorbitante de ansiolíticos (92,6 DHD), demarcando-se de forma significativa dos restantes países da OCDE. Estes valores elevados de consumo podem significar que os tratamentos são mais prolongados do que o indicado, o que representa um importante problema de saúde pública que deve ser alvo de uma intervenção mais direcionada. Relativamente aos hipnóticos e sedativos, entre o período entre 2010 e 2019, destacam-se alguns países do norte da Europa (Suécia, Islândia, Luxemburgo, Noruega e Finlândia) com um consumo marcadamente superior. Portugal situa-se abaixo da média da OCDE, tendo registado um consumo de 16,2 DHD, no ano passado.

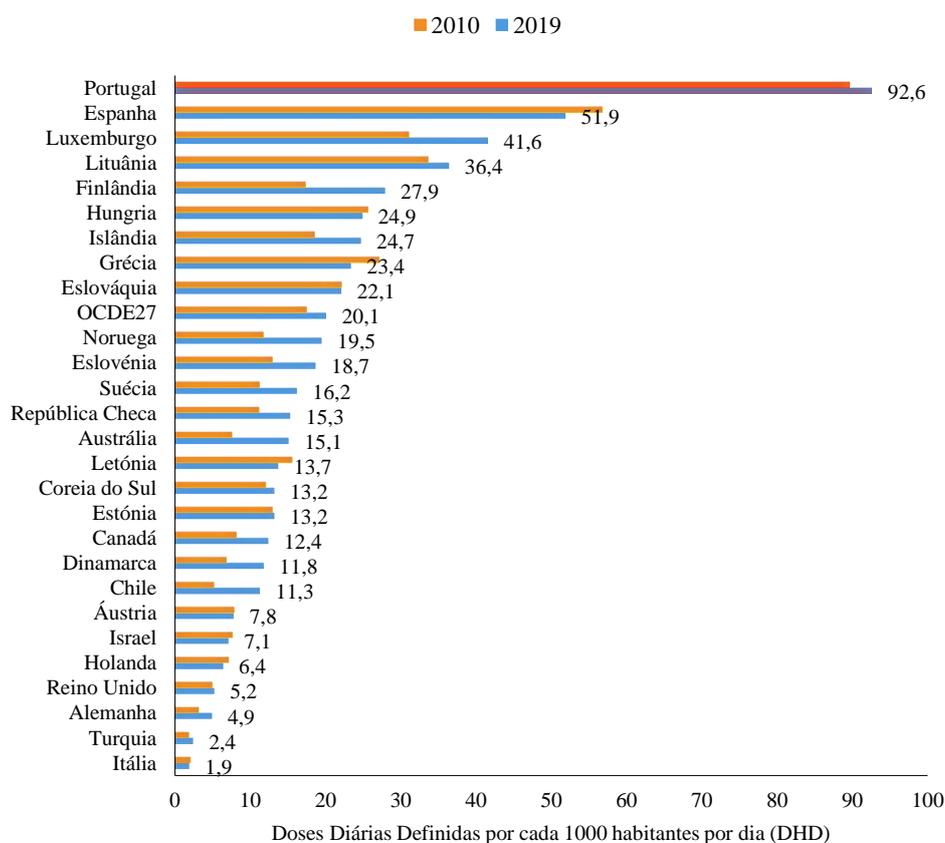


Figura 7. Consumo de ansiolíticos em DHD, OCDE, 2010 e 2019

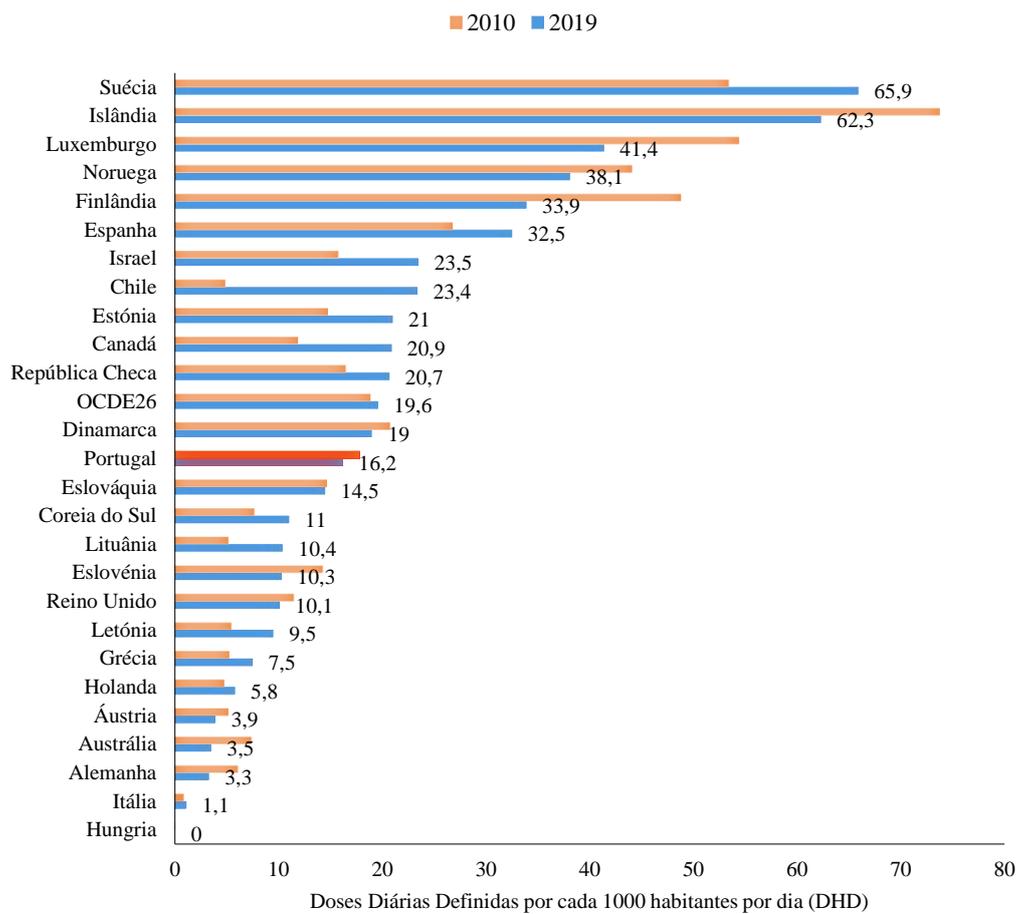


Figura 8. Consumo de hipnóticos e sedativos em DHD, OCDE, 2010 e 2019

Segundo o relatório *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*, em 2017 (ou em anos mais próximos), considerando o uso de benzodiazepinas, exclusivamente em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, por cada 1000 habitantes idosos, Portugal foi o 3º país entre 20 países pertencentes à OCDE onde se constatou a tendência do consumo crónico de benzodiazepinas mais elevada, atrás da Irlanda e Islândia (Figura 9). No que diz respeito ao consumo de benzodiazepinas de longa duração de ação, por parte dos idosos, Portugal ocupou a 5ª posição, atrás da Espanha, Eslovénia, Estónia e Coreia do Sul (Figura 10)(13).

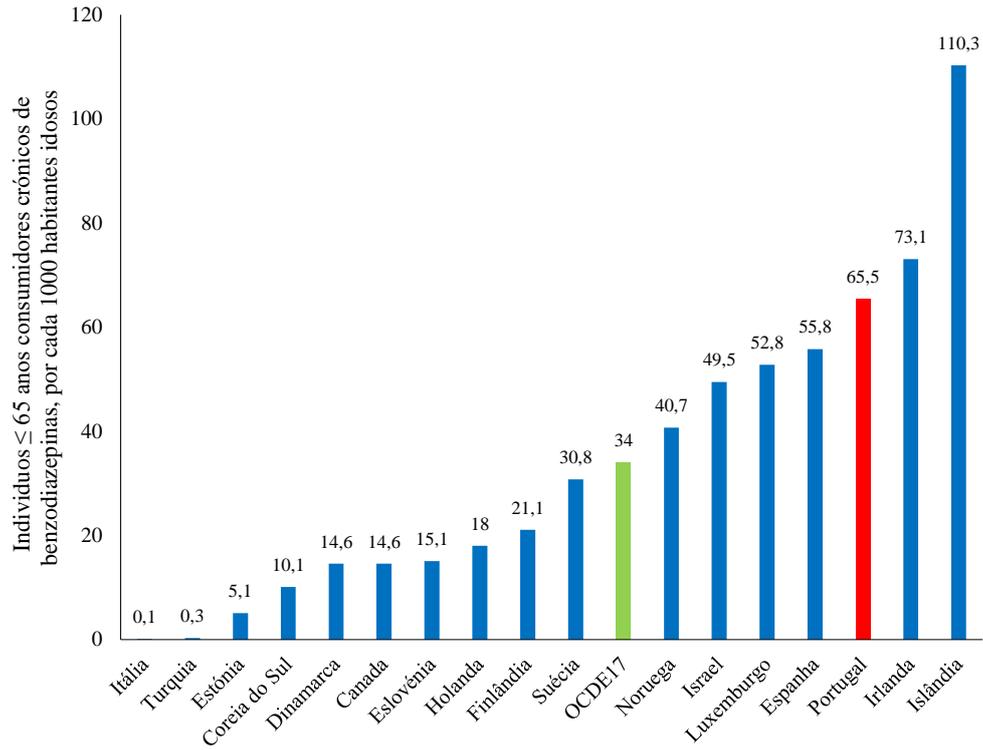


Figura 9. Uso crónico de benzodiazepinas em idosos, 2017

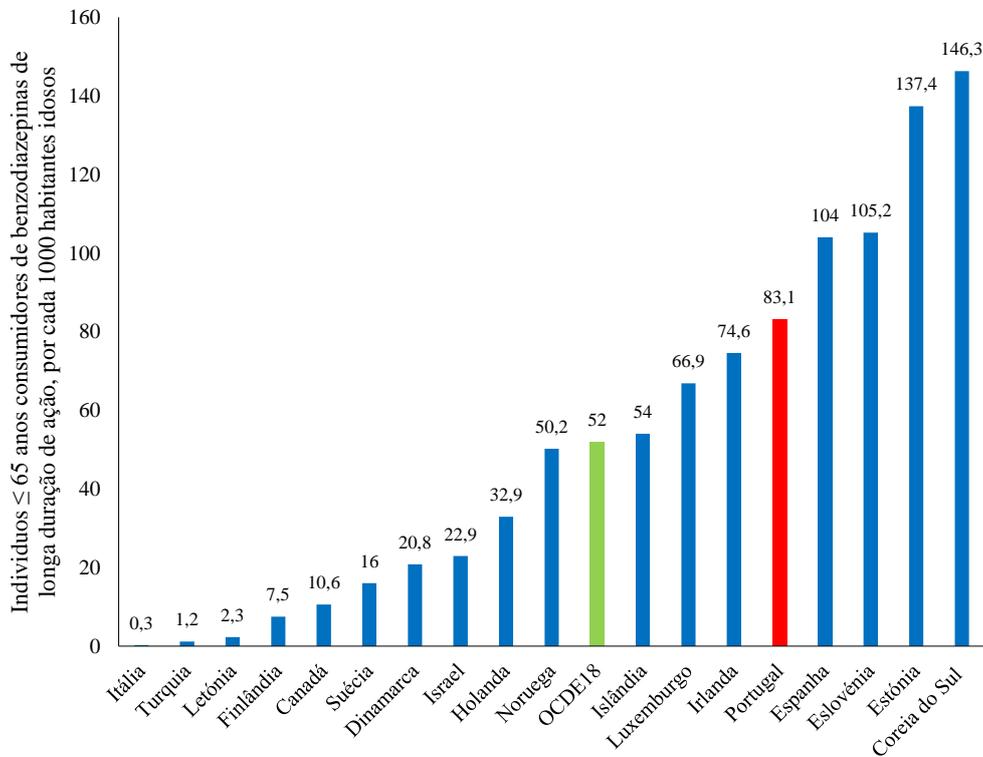


Figura 10. Uso de benzodiazepinas de longa duração de ação em idosos, 2017

Atualmente, considerando o número de embalagens de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, dispensadas em ambulatório (SNS), indicam que estes constituem a 4ª classe farmacoterapêutica com maior utilização no mercado nacional. Em 2020, comparativamente, ao período homólogo de 2018 (até agosto), foram dispensadas menos cerca de 278654 unidades. Observou-se um aumento do número de embalagens dispensadas de alprazolam (benzodiazepina mais usada em Portugal), relativamente ao período homólogo de 2018 e 2019 (até agosto).

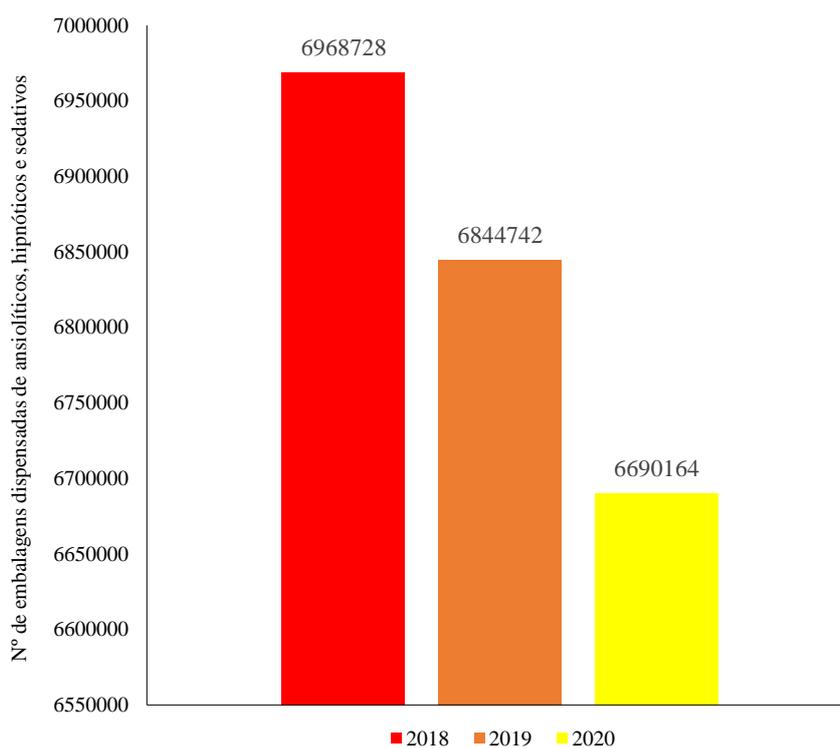
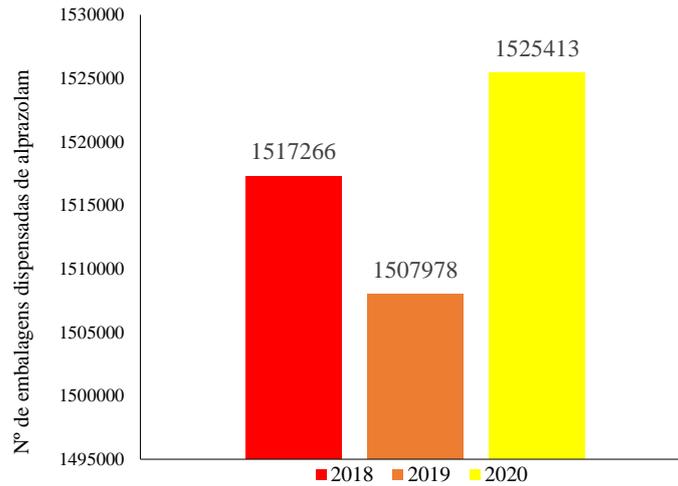
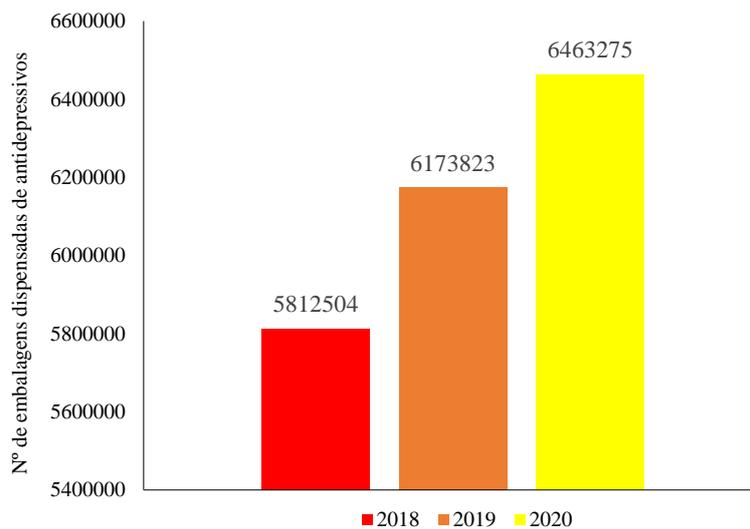


Figura 11. Nº de embalagens dispensadas de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos



**Figura 12. Nº de embalagens dispensadas de alprazolam**



**Figura 13. Nº de embalagens dispensadas de antidepressivos**

No sentido contrário ao número de embalagens dispensadas de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, o número de embalagens dispensadas de antidepressivos registra uma tendência crescente, com um aumento de mais de 650 mil embalagens dispensadas, em 2020, relativamente ao período equivalente do ano 2018.

## 4. Impacto na Saúde Pública

### 4.1 Tolerância, dependência e síndrome de abstinência

Existe um amplo consenso e evidência das consequências para a Saúde Pública do uso de benzodiazepinas e z-hipnóticos, principalmente a longo prazo, devido aos riscos de tolerância, dependência, síndrome de abstinência, adição e abuso. Estes têm ocasionado um maior enfoque e preocupação, por parte de vários organismos em todo o mundo, incluindo EMA, FDA e *British National Health Service* (NHS), que têm lançado recomendações para minimizar o uso inadequado.

#### **Tolerância**

Consiste na redução ou perda do efeito farmacológico de uma substância ativa devido ao uso contínuo. Pode resultar na necessidade de um aumento na dose eficaz para produzir os mesmos efeitos farmacodinâmicos. No caso das benzodiazepinas e do zolpidem, o desenvolvimento de tolerância está associado à *down-regulation* dos recetores benzodiazepínicos (GABA<sub>A</sub>) no SNC(27). Surge de forma gradual e estabelece-se mais rapidamente para o efeito hipnótico e com benzodiazepinas de curta duração de ação, comparativamente ao efeito ansiolítico e às de longa duração de ação, após tratamento prolongado(55, 56).

#### **Dependência**

A OMS define dependência como um fenómeno que envolve uma forte necessidade ou sensação compulsiva para tomar uma substância, dificuldade em controlar o seu uso, tolerância e a presença de um estado de abstinência(57).

A dependência é frequente, independentemente da dose, durante o tratamento prolongado(58). Os indivíduos com dependência benzodiazepínica demonstram comportamentos típicos, descritos na Tabela 2(6).

**Tabela 2. Comportamentos correlacionados com dependência benzodiazepínica**

- 
- Toma de benzodiazepinas ou zolpidem nas doses “terapêutica” (geralmente baixas) durante meses ou anos;
  - Referência à “necessidade” da toma de benzodiazepinas para a realização das atividades diárias normais;
  - Toma contínua de benzodiazepinas ou zolpidem apesar da indicação original para a prescrição já não existir;
  - Dificuldade na redução a dose ou suspender a toma de benzodiazepinas devido a sintomas de abstinência;
  - Ansiedade ou desejo intenso para tomar a próxima dose, nos indivíduos que tomam benzodiazepinas de curta ação;
  - Contacto regular com o médico para solicitar prescrições repetidas;
  - Visita a vários médicos para obter múltiplas prescrições, incluindo recurso às urgências e relatos de perda de prescrições;
  - Procura de benzodiazepinas ou zolpidem em várias farmácias;
  - Manifestação de ansiedade caso não tenham disponível a próxima prescrição;
  - Toma de dose suplementar prévia a um evento gerador de *stress* ou quando têm de dormir num local estranho;
  - Aumento da dose prescrita;
  - Manifestação de ansiedade, ataques de pânico, agorafobia, insónia ou depressão apesar da toma de benzodiazepinas;
  - Toma de benzodiazepinas hipnótica ou zolpidem durante o dia.
- 

### **Síndrome de abstinência**

A síndrome abstinência consiste num conjunto de sintomas físicos e psicológicos que sobrevêm na cessação ou redução da dose de uma benzodiazepina tomada repetidamente, especialmente em doses altas(57). A cessação abrupta do zolpidem pode resultar também em sintomas de abstinência, porém, geralmente, são de menor

intensidade em relação aos das benzodiazepinas(27). A Tabela 3, resume os sintomas clínicos e complicações associados à síndrome de abstinência(6).

Tabela 3. Sintomas clínicos e complicações da síndrome de abstinência

Sintomas psicopatológicos	Sintomas vegetativos	Complicações físicas e neurológicas
Ansiedade aumentada	Tremor	Aumento do risco de convulsões
Nervosismo	Suores	Incoordenação dos movimentos voluntários
Distúrbios do sono	Náusea e vômitos	Défice cognitivo
Inquietação interior	Agitação motora	Comprometimento da memória
Sintomas depressivos	Dispneia	Disfunção perceptual
Irritabilidade	Aumento da frequência cardíaca	Hiperacusia
Condições semelhantes à psicose e delírio	Pressão arterial elevada	Fotofobia
Despersonalização	Cefaleias	Hipersónia
Desrealização	Tensão muscular	Disestesia e distúrbios cinestésicos
Confusão		Espasmos musculares
		Fasciculações

## 4.2 Consumo de benzodiazepinas em idosos

Os níveis de prescrição e de consumo de hipnóticos e ansiolíticos em idosos são outro assunto relevante para a Saúde Pública em Portugal. Os idosos são mais suscetíveis aos riscos e efeitos adversos destes fármacos. O uso prolongado e a utilização de benzodiazepinas de longa duração de ação não são recomendadas à população idosa(5). Apesar das recomendações nacionais e internacionais, Portugal é dos países OCDE com maior percentagem de idosos a usar cronicamente benzodiazepinas, e também a usar as benzodiazepinas de longa duração ação(10).

Estudos observacionais indicam uma prevalência significativa de idosos polimedicados e/ou institucionalizados a tomar benzodiazepinas de modo potencialmente inapropriado(59, 60). Atendendo a estes aspetos verifica-se um problema grave em termos de adequação da prescrição nos doentes idosos com doença mental(13).

## 5. Intervenção Farmacêutica

Os farmacêuticos têm conhecimento das intervenções relacionadas com a saúde mental, estabelecem uma relação de proximidade junto das comunidades e são os responsáveis pela dispensa de benzodiazepinas. Estes fatores conferem um posicionamento único e privilegiado, para garantir o seu uso apropriado(61). Os farmacêuticos têm o dever de informar o doente sobre os benefícios terapêuticos, a duração do tratamento e o modo de utilização correta e segura. Adicionalmente devem consciencializar acerca dos potenciais riscos associados ao uso a longo prazo; providenciar informação referente às alternativas existentes e referenciar os doentes para o médico delinear um plano de descontinuação(62). Para além disso, têm uma função importante na deteção de prescrições inadequadas (63). Um estudo demonstrou a importância dos farmacêuticos na intervenção educativa junto do doente ou cuidador e no apoio aos idosos para a redução do uso inapropriado (64). Alguns modelos de colaboração entre o médico e o farmacêutico, demonstraram resultados positivos e benéficos na otimização do uso de benzodiazepinas para o controlo de sintomas de ansiedade e insónia; na descontinuação de benzodiazepinas de longa duração em idosos e na maior adesão à PCC em alternativa às benzodiazepinas (62, 65, 66). A PCC para a insónia e ansiedade pode contribuir favoravelmente para o sucesso da descontinuação da terapêutica(67).

Um estudo realizado em lares de idosos na Austrália, demonstrou a eficácia de um programa interdisciplinar, apoiado por farmacêuticos e farmácias comunitárias, na redução do uso de benzodiazepinas nos idosos residentes(68).

Estão documentadas várias estratégias de descontinuação de benzodiazepinas e fármacos análogos. A redução lenta e gradual durante um determinado período de tempo é a estratégia mais consensual(6). O farmacêutico deve ter um papel ativo na monitorização e suporte do processo de suspensão gradual do tratamento com benzodiazepinas, de modo a facilitar adesão do doente ao plano de descontinuação(62).

A dispensa de benzodiazepinas e fármacos análogos sem prescrição médica constitui uma prática errada e deve ser contrariada. Pode contribuir para o mau uso e abuso, aumentando a extensão do problema. Têm sido desenvolvidas várias iniciativas, campanhas de sensibilização, programas e projetos com o objetivo de sensibilizar e prevenir o uso inadequado destes medicamentos em Portugal(4). Um bom exemplo disso é o programa *Benzodiazepine Discontinuation Study - bedsproject.pt* - que foi reconhecido pelo Infarmed.

Apesar da relevância do papel dos farmacêuticos comunitários na descontinuação das benzodiazepinas, atualmente este aparenta ser subutilizado. É necessária investigação futura no sentido aprofundar e otimizar a intervenção farmacêutica, bem como avaliar o seu impacto no controlo da dispensa, monitorização e suporte da descontinuação das benzodiazepinas e fármacos análogos.

## Conclusão

Os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos permanecem como o subgrupo de psicofármacos mais amplamente prescrito e usado em Portugal, apresentando maior expressão as benzodiazepinas e o zolpidem. Estes fármacos são marcadamente úteis em tratamentos a curto prazo, usados ocasionalmente ou de forma intermitente. Todavia, apesar dos potenciais riscos relacionados com o uso prolongado, bem estabelecidos e documentados; das recomendações das autoridades de saúde nacionais e internacionais, Portugal revela-se um dos países Europa e da OCDE com os maiores índices de consumo de benzodiazepinas, especialmente em idosos.

Na análise ao consumo de benzodiazepinas em Portugal, foram usados dados de monitorização do mercado do Infarmed referentes aos medicamentos cedidos em farmácia comunitária a utentes do SNS, não incluindo os subsistemas de saúde/seguros privados e os medicamentos dispensados sem receita médica. Estes sugerem um ligeiro decréscimo do consumo de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos desde 2018. Contudo, evidenciam um consumo e prescrição excessivos, indiciando um problema de saúde pública que deve ser alvo de uma intervenção mais direcionada.

O consumo elevado destes medicamentos deve-se a um contexto multifatorial. O conhecimento dos padrões de utilização permite a identificação de problemas e a elaboração de propostas de intervenção. A função dos farmacêuticos pode ser determinante, devendo existir um maior envolvimento destes no plano de saúde mental para a minimização do problema. No futuro, devem ser desenvolvidos mais estudos com o intuito de compreender melhor este fenómeno e estudar o impacto da intervenção farmacêutica neste contexto.

## Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: WHO; 2017.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
3. Chattu VK, Manzar MD, Kumary S, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. *Healthcare (Basel)*. 2018;7(1).
4. Conselho Nacional de Saúde. Sem mais tempo a perder – Saúde mental em Portugal: um desafio para a próxima década. Lisboa: CNS; 2019.
5. Direção-Geral de Saúde. Tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos. DGS; 2015.
6. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1147-57.
7. Kaufmann CN, Spira AP, Depp CA, Mojtabai R. Long-Term Use of Benzodiazepines and Nonbenzodiazepine Hypnotics, 1999-2014. *Psychiatr Serv*. 2018;69(2):235-8.
8. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs R D*. 2017;17(4):493-507.
9. International Narcotics Control Board. Psychotropic Substances 2019. Vienna: United Nations; 2020. p. 40-2.
10. Organisation for Economic Co-operation and Development. Health at a Glance 2019: OECD Indicators. Paris: OECD; 2019.
11. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Saúde Mental. Lisboa: Ministério da Saúde; 2017.
12. Ministério da Saúde. Relatório da Avaliação do Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016 e propostas prioritárias para a extensão a 2020. Lisboa: Ministério da Saúde; 2017.
13. Observatório Português dos Sistemas de Saúde. Saúde, um direito humano: Relatório Primavera 2019. Lisboa: OPSS; 2019.
14. Neves IT, Oliveira JSS, Fernandes MCC, Santos OR, Maria VAJ. Physicians' beliefs and attitudes about Benzodiazepines: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):71.
15. Manchester KR, Lomas EC, Waters L, Dempsey FC, Maskell PD. The emergence of new psychoactive substance (NPS) benzodiazepines: A review. *Drug Test Anal*. 2018;10(1):37-53.
16. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm*. 2013;28(9):538-48.

17. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(4):495-500.
18. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(3):113-35.
19. Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction*. 2011;106(12):2086-109.
20. Sternbach LH. The discovery of librium. *Agents Actions*. 1972;2(4):193-6.
21. Sternbach LH. The benzodiazepine story. *J Psychoactive Drugs*. 1983;15(1-2):15-7.
22. WHO Review Group. Use and abuse of benzodiazepines. *Bulletin of the World Health Organization*. 1983;61(4):551-62.
23. United Nations Office on Drug and Crime. 1971 Convention on Psychotropic Substances. Vienna: UN General Assembly; 1975.
24. Lader M. Benzodiazepines--the opium of the masses? *Neuroscience*. 1978;3(2):159-65.
25. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(4):270-7.
26. Guimarães S, Osswald W, Moura D. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas - Manual de Farmacologia e Farmocoterapia*. 6ª ed: Porto Editora; 2014. 95-101 p.
27. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & clinical pharmacology*. 14th edition. New York: McGraw-Hill Medical; 2018. 381-95 p.
28. Brunton LL, Chabner B, Knollman BC, Goodman LS. *Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13ª ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 340-53 p.
29. Danneberg P, Weber KH. Chemical structure and biological activity of the diazepam. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;16 Suppl 2:231S-44S.
30. Sternbach LH. 1,4-benzodiazepines. Chemistry and some aspects of the structure-activity relationship. *Angew Chem Int Ed Engl*. 1971;10(1):34-43.
31. Möhler H, Okada T. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science*. 1977;198(4319):849-51.
32. Haefely WE. Central actions of benzodiazepines: general introduction. *Br J Psychiatry*. 1978;133:231-8.
33. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013;13(2):214-23.
34. Reynolds LM, Engin E, Tantillo G, Lau HM, Muschamp JW, Carlezon WA, et al. Differential roles of GABA(A) receptor subtypes in benzodiazepine-induced enhancement of brain-stimulation reward. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(11):2531-40.

35. Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical Pharmacokinetics of the Benzodiazepines. The Benzodiazepines: Current Standards for Medical Practice: Springer Science & Business Media; 1985. 43-58 p.
36. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(2):69-86.
37. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Maffini M, Mauri MC, Bareggi S. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9(4):423-40.
38. Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(1):2-8.
39. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol.* 2008(182):335-60.
40. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):93-107.
41. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry.* 2014;14 Suppl 1:S1.
42. Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics.* 2012;9(4):687-701.
43. Grupo de Farmacoterapia da Ordem dos Farmacêuticos. Normas de Orientação Terapêutica: Insónia Primária. 1ª ed. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2011. p. 19-22.
44. Soyka M, Kranzler HR, Hesselbrock V, Kasper S, Mutschler J, Möller HJ, et al. Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision. *World J Biol Psychiatry.* 2017;18(2):86-119.
45. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller HJ, Kasper S, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(3):160-87.
46. Hall RC, Zisook S. Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;11 Suppl 1:99S-104S.
47. Smink BE, Egberts AC, Luthof KJ, Uges DR, de Gier JJ. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review. *CNS Drugs.* 2010;24(8):639-53.
48. Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, Busquets O, Cano A, Manzine PR, et al. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:344.
49. Lapeyre-Mestre M. [Benzodiazepines, cognitive decline and dementia: A review of causality criteria from published observational studies]. *Therapie.* 2019;74(3):407-19.
50. Domingues SG, Gomes VR. Benzodiazepinas e risco de demência: qual a evidência?. *Rev Port Med Geral Fam;* 2018. p. 149-55.

51. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ochs HR, Shader RI. Benzodiazepine drug-drug interactions commonly occurring in clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 1984;8 Suppl 4:80-93.
52. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo: WHO; 2019.
53. García MAF, Olry de Labry Lima A, Ferrer Lopez I, Bermúdez-Tamayo C. Analysis of changes in trends in the consumption rates of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs. *J Pharm Policy Pract.* 2018;11:1.
54. Coordenação Nacional da Estratégia do Medicamento e dos Produtos de Saúde. Sobreutilização das benzodiazepinas e dos z-hipnóticos ansiedade e insónia. 2016.
55. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA(A) Receptor Modulators? *Adv Pharmacol Sci.* 2012;2012:416864.
56. Miller NS, Gold MS. Benzodiazepines: tolerance, dependence, abuse, and addiction. *J Psychoactive Drugs.* 1990;22(1):23-33.
57. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(2):295-301.
58. de las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J. Benzodiazepines: more "behavioural" addiction than dependence. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;167(3):297-303.
59. Graça A, Coelho A. Consumo de benzodiazepinas por idosos institucionalizados: inapropriação, qualidade de sono e contributo para a segurança na medicação. Lisboa: Congresso Internacional de Qualidade em Saúde e Segurança do Doente; 2014.
60. Eiras A, Teixeira MA, González-Montalvo JI, Castell MV, Queipo R, Otero Á. Consumption of drugs in over 65 in Porto (Portugal) and risk of potentially inappropriate medication prescribing. *Aten Primaria.* 2016;48(2):110-20.
61. Ng BJ, Le Couteur DG, Hilmer SN. Deprescribing Benzodiazepines in Older Patients: Impact of Interventions Targeting Physicians, Pharmacists, and Patients. *Drugs Aging.* 2018;35(6):493-521.
62. Sake FT, Wong K, Bartlett DJ, Saini B. Benzodiazepine usage and patient preference for alternative therapies: A descriptive study. *Health Sci Rep.* 2019;2(5):e116.
63. Urru SA, Pasina L, Minghetti P, Giua C. Role of community pharmacists in the detection of potentially inappropriate benzodiazepines prescriptions for insomnia. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(6):1004-8.
64. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(6):890-8.
65. Furbish SML, Kroehl ME, Loeb DF, Lam HM, Lewis CL, Nelson J, et al. A Pharmacist-Physician Collaboration to Optimize Benzodiazepine Use for Anxiety and Sleep Symptom Control in Primary Care. *J Pharm Pract.* 2017;30(4):425-33.

66. Monane M, Matthias DM, Nagle BA, Kelly MA. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer. *JAMA*. 1998;280(14):1249-52.
67. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):332-42.
68. Westbury JL, Gee P, Ling T, Brown DT, Franks KH, Bindoff I, et al. RedUSE: reducing antipsychotic and benzodiazepine prescribing in residential aged care facilities. *Med J Aust*. 2018;208(9):398-403.