

Débora Alexandra Rodrigues Martins

**Análise da evolução do consumo de ansiolíticos e antidepressivos em Portugal
continental entre 2010 e 2020**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Débora Alexandra Rodrigues Martins

**Análise da evolução do consumo de ansiolíticos e antidepressivos em Portugal
continental entre 2010 e 2020**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Débora Alexandra Rodrigues Martins

**Análise da evolução do consumo de ansiolíticos e antidepressivos em Portugal
continental entre 2010 e 2020**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Atesto a originalidade do trabalho,

(Débora Alexandra Rodrigues Martins)

Porto, 2021

Resumo

A saúde mental é uma preocupação crescente no século XXI, sendo que Portugal representa o segundo país com maior prevalência de doenças psiquiátricas da Europa. Os transtornos mentais mais comuns incluem ansiedade e depressão. A prevalência da doença mental reflete-se também no consumo de ansiolíticos e antidepressivos, que são os fármacos de primeira linha em situações de ansiedade generalizada e depressão.

Neste trabalho pretendeu-se efetuar primeiramente uma breve revisão da literatura sobre os aspetos farmacológicos e toxicológicos dos dois principais subgrupos farmacoterapêuticos de psicofármacos: ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, e antidepressivos. Outro objetivo deste trabalho foi o de monitorizar a evolução do consumo destes psicofármacos pela população portuguesa e dos encargos do SNS nos últimos 11 anos (2010 a 2020). Para tal, foi realizado um levantamento na base de dados do Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., do número de embalagens de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (CFT 2.9.1) e de antidepressivos (CFT 2.9.3) dispensadas em farmácias comunitárias de Portugal continental a utentes do serviço nacional de saúde (SNS), nos anos em estudo. Para uma melhor visualização da evolução do consumo destes fármacos, os dados foram tratados e são apresentados por subgrupo farmacoterapêutico, substância ativa e distribuição geográfica.

Os dados obtidos neste estudo mostram que o número de embalagens dispensadas de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos no nosso país manteve-se praticamente estável nos anos considerados, apresentando uma tendência de decréscimo no uso de benzodiazepínicos, enquanto que para os antidepressivos se observa um claro aumento anual da dispensa destes. Entre 2010 e 2020, os ansiolíticos apresentaram uma descida percentual de 12,0% no número de embalagens dispensadas, enquanto os antidepressivos aumentaram 83,5%.

Relativamente aos encargos do SNS, verificou-se uma diminuição acentuada de 42,0% em 2011, mantendo-se praticamente estável nos anos seguintes.

As benzodiazepinas ansiolíticas apresentam o maior número de embalagens dispensadas entre 2010 e 2020, sendo que, dentro desta classe, as benzodiazepinas de duração

intermédia foram as mais prescritas. O alprazolam é a substância ativa com maior número de embalagens dispensadas em Portugal dentro do grupo das benzodiazepinas, seguido do lorazepam, diazepam, bromazepam e mexazolam.

Entre os antidepressivos, os fármacos mais dispensados foram os pertencentes à classe dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), seguindo-se os tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e de noradrenalina (ISRSN). A substância ativa mais consumida na classe dos ISRS foi a sertralina; na classe dos tricíclicos e afins foram a trazodona e a mirtazapina; e nos ISRSN foi a venlafaxina.

Na análise da evolução nas diferentes regiões de Portugal continental, observou-se um crescimento percentual nas regiões do Norte (4,5%) e Algarve (6,1%). Contudo, foi a região do Norte que apresentou maior número de embalagens dispensadas nos anos em estudo. Quanto ao consumo de antidepressivos, este aumentou continuamente em todas as regiões de saúde de Portugal continental entre 2010 e 2020, sendo a região de Lisboa e Vale do Tejo a que apresentou um maior número de embalagens dispensadas destes fármacos.

Palavras-chave: ansiolíticos, hipnóticos, benzodiazepinas, antidepressivos, dispensa, Infarmed, Portugal

Abstract

Mental health is a growing concern in the 21st century, with Portugal representing the second country with the highest prevalence of psychiatric illnesses in Europe. The most common mental disorders include anxiety and depression. The prevalence of mental illness is also reflected in the consumption of anxiolytics and antidepressants, which are the first-line drugs in situations of generalized anxiety and depression.

The aim of this work was to carry out a brief review of the literature on the pharmacological and toxicological aspects of the two main pharmacotherapeutic subgroups of psychoactive drugs: anxiolytics, sedatives and hypnotics, and antidepressants. Another objective of this work was to monitor the evolution of the consumption of these psychotropic drugs by the Portuguese population and the burden on the NHS over the last 10 years (2010 to 2020). To this end, a survey was carried out in the database of Infarmed - National Authority for Medicines and Health Products, IP, of the number of packages of anxiolytics, sedatives and hypnotics (CFT 2.9.1) and antidepressants (CFT 2.9.3) dispensed in community pharmacies in mainland Portugal to users of the national health service (SNS), in the years under study. For a better visualization of the evolution of the consumption of these drugs, the data were treated and are presented by subgroups, classes, active substance and geographic distribution.

The data obtained in this study show that the number of dispensed anxiolytics, sedatives and hypnotics in our country remained nearly stable in the years considered, showing a tendency for a decrease in the use of benzodiazepines, while for antidepressants there is a clear annual increase in the dispense of these drugs. Between 2010 and 2020, anxiolytics showed a percentage decrease of 12.0% in the number of packages dispensed, while antidepressants increased by 83.5%.

Regarding the NHS charges, there was a sharp decrease of 42,0% in 2011, remaining practically stable in the following years.

Anxiolytic benzodiazepines presented the largest number of packages dispensed between 2010 and 2020, and, within this class, the intermediate-acting benzodiazepines were the most prescribed. Alprazolam is the active substance with the highest number of packages

dispensed in Portugal within the group of benzodiazepines, followed by lorazepam, diazepam, bromazepam and mexazolam.

Among antidepressants, the most dispensed drugs were those belonging to the class of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), followed by tricyclics, and selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SSRIs). The active substance most commonly used in the SSRI class was sertraline; in the class of tricyclics were trazodone and mirtazapine; and in the SSRIs class was venlafaxine.

In the analysis of the evolution in the different regions of mainland Portugal, an increase was observed in the regions of the North (4,5%) and Algarve (6,1%). However, it was the Northern region that had the highest number of packages dispensed in the years under study. As for the consumption of antidepressants, it increased continuously in all health regions of mainland Portugal between 2010 and 2020, with the region of Lisbon and Vale do Tejo being the one with the highest number of dispensed packages of these drugs.

Keywords: anxiolytics, hypnotics, benzodiazepines, antidepressants, drug dispensing, Infarmed, Portugal

Agradecimentos

À minha orientadora Professora Doutora Márcia Carvalho pela sua disponibilidade, suas sugestões, comentários e o apoio imenso dado na elaboração deste trabalho. Um muito obrigada pela sua ajuda preciosa.

À Universidade Fernando Pessoa, professores e colaboradores pela formação e ajuda ao longo desta minha etapa.

Aos meus pais, irmão, namorado, família e amigos, pela força imensa ao longo destes anos.

Um especial obrigada à minha grande amiga Ana João pela paciência para comigo e amizade ao longo destes anos de vida.

Índice Geral

Resumo	v
Abstract	vii
Agradecimentos	ix
Índice de Gráficos.....	xiv
Índice de Figuras	xvi
Índice de Tabelas	xvii
Lista de Siglas, Abreviaturas e Acrónimos	xviii
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Motivações do autor.....	3
1.2. Objetivos da dissertação	4
1.3. Metodologia	4
II. ANSIOLÍTICOS, SEDATIVOS E HIPNÓTICOS	6
2.1. Benzodiazepinas	7
i. Estrutura química	7
ii. Classificação e uso clínico	8
iii. Mecanismo de ação	9
iv. Farmacocinética.....	12
v. Efeitos adversos e Toxicidade.....	15
2.2. Outros ansiolíticos	16
III. ANTIDEPRESSIVOS	18
3.1. Antidepressivos Tricíclicos.....	21
3.2. Inibidores da monoaminaoxidase (IMAO).....	24
3.3. Inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS).....	26

3.4.	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN)	29
3.5.	Outros antidepressivos (ou atípicos)	31
IV.	EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ANSIOLÍTICOS E ANTIDEPRESSIVOS EM PORTUGAL CONTINENTAL	40
4.1.	Evolução do consumo global de ansiolíticos e antidepressivos e dos encargos do SNS	40
4.2.	Evolução do consumo por subgrupo farmacoterapêutico	42
4.2.1.	Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	42
4.2.2.	Antidepressivos	44
4.3.	Evolução do consumo anual de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por substância ativa	45
4.4.	Evolução do consumo anual de antidepressivos por substância ativa	54
4.5.	Evolução anual do consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por região de saúde	60
4.6.	Evolução anual do consumo de antidepressivos por região de saúde	61
V.	DISCUSSÃO	63
VI.	CONCLUSÃO	68
VII.	BIBLIOGRAFIA	70
VIII.	ANEXOS	81
	Anexo 1. Evolução do consumo, em número de embalagens, de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por classe em Portugal continental entre 2010 e 2020 e percentagem de variação	81
	Anexo 2. Evolução do consumo, em número de embalagens de antidepressivos por classes, em Portugal continental, entre 2010 e 2020, e percentagem de variação	82
	Anexo 3. Evolução do consumo, em número de embalagens de BZD, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental entre 2010 e 2020, e percentagem de variação	83

Anexo 4. Evolução do consumo, em número de embalagens, de BZD ansiolíticas e BZD hipnóticas e sedativas em Portugal continental entre 2010 e 2020, total de embalagens e percentagem de variação	84
Anexo 5. Evolução em número de embalagens dispensadas de BZD por tipo e duração de ação entre 2010 e 2020, e percentagem de variação	85
Anexo 6. Evolução em número de embalagens dispensadas de BZD ansiolíticas de ação intermédia entre 2010 e 2020, e percentagem de variação	86
Anexo 7. Evolução em número de embalagens dispensadas de BZD ansiolíticas de ação longa entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação	87
Anexo 8. Evolução em número de embalagens dispensadas de BZD hipnóticas e sedativas de ação curta para cada ano em análise, e a percentagem de variação	88
Anexo 9. Evolução em número de embalagens dispensadas de BZD hipnóticas e sedativas de ação intermédia entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação	89
Anexo 10. Evolução em número de embalagens dispensadas por substância ativa dos antidepressivos tricíclicos e afins entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação ..	90
Anexo 11. Evolução do consumo, em número de embalagens, de antidepressivos pertencentes à classe dos ISRS por substância ativa em Portugal continental entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação	91
Anexo 12. Evolução do consumo em número de embalagens dispensadas dos ISRSN por substância ativa entre 2010 e 2020 e a percentagem de variação	92
Anexo 13. Evolução em número de embalagens dispensadas dos IMAO tipo A por substância ativa entre 2010 e 2020 e a percentagem de variação.....	92
Anexo 14. Evolução em número de embalagens dispensadas dos restantes antidepressivos por substância ativa entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação	93
Anexo 15. Evolução do consumo, em número de embalagens, de fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por região de saúde de Portugal continental, entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação	93

Anexo 16. Evolução do consumo, em número de embalagens, de antidepressivos por
região de saúde de Portugal continental entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação
..... 94

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Evolução do consumo global de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, e de antidepressivos em Portugal continental entre 2010 e 2020.....	40
Gráfico 2. Evolução dos encargos do SNS com fármacos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos e antidepressivos, em Portugal continental, entre 2010 e 2020.....	42
Gráfico 3. Evolução do consumo de fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos em Portugal continental entre 2010 e 2020.	43
Gráfico 4. Evolução anual do consumo de fármacos antidepressivos em Portugal continental entre 2010 e 2020.....	44
Gráfico 5. Número de embalagens de BZD, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental entre 2010 e 2020.	47
Gráfico 6. Evolução do consumo de BZD ansiolíticas e de BZD hipnóticas e sedativas em Portugal continental entre 2010 e 2020.	49
Gráfico 7. Evolução da utilização de BZD, por tipo e duração de ação, em Portugal continental entre 2010 e 2020.....	50
Gráfico 8. Evolução da dispensa de embalagens de BZD ansiolíticas de ação intermédia em Portugal continental entre 2010 e 2020.	51
Gráfico 9. Evolução da dispensa de embalagens de BZD ansiolíticas de ação longa em Portugal continental entre 2010 e 2020.	52
Gráfico 10. Evolução da dispensa de embalagens de BZD hipnóticas e sedativas de ação curta em Portugal, entre 2010 e 2020.	53
Gráfico 11. Evolução da dispensa de embalagens de BZD hipnóticas e sedativas de ação intermédia em Portugal, entre 2010 e 2020.	54
Gráfico 12. Número de embalagens de antidepressivos tricíclicos e afins, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental entre 2010 e 2020.	56
Gráfico 13. Número de embalagens de antidepressivos ISRS, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental entre 2010 e 2020.	57
Gráfico 14. Número de embalagens de antidepressivos ISRSN, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental entre 2010 e 2020.	58
Gráfico 15. Número de embalagens de antidepressivos IMAO tipo A, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental entre 2010 e 2020.	59

Gráfico 16. Número de embalagens dos restantes antidepressivos, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental, entre 2010 e 2020.	60
Gráfico 17. Evolução do consumo total de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por região de saúde de Portugal continental entre 2010 e 2020.	61
Gráfico 18. Evolução do consumo total de antidepressivos por região de saúde de Portugal continental, entre 2010 e 2020.	62

Índice de Figuras

Figura 1. Prevalência anual das perturbações psiquiátricas dos países participantes no Inquérito Mundial de Saúde Mental de 2008-2009 (Adaptado de CNS, 2019).	1
Figura 2. Estrutura geral das BZD, onde R1, R3, X e Y são grupos substituintes (adaptado de Williams et al., 2008).....	8
Figura 3. Mecanismo de ação das BZD (Fonte: Saari et al., 2011).....	11
Figura 4. Locais de ligação no recetor GABA (Adaptado de Griffin et al., 2013).	11
Figura 5. Fases do tratamento da depressão (adaptado de Gartlehner et al., 2015).	20
Figura 6. Estrutura química de alguns antidepressivos tricíclicos.	22
Figura 7. Estrutura química dos IMAO moclobemida e pirlindol.....	24
Figura 8. Estrutura química dos principais fármacos ISRS.....	27
Figura 9. Estrutura química dos principais fármacos da classe dos ISRSN.....	30
Figura 10. Estrutura química da bupropiona.	32
Figura 11. Estrutura química da mirtazapina.	33
Figura 12. Estrutura química da trazodona.....	34
Figura 13. Estrutura química da reboxetina.	34
Figura 14. Estrutura química da mianserina.....	35
Figura 15. Estrutura química da agomelatina.....	36
Figura 16. Estrutura química da maprotilina.....	36
Figura 17. Estrutura química da vortioxetina.....	37
Figura 18. Estrutura química da hipericina e da hiperforina.....	38

Índice de Tabelas

Tabela 1. Principais características das diferentes classes de antidepressivos	39
Tabela 2. Evolução do consumo, em número de embalagens, percentagem de variação e encargos do SNS de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos e de antidepressivos em Portugal continental entre 2010 e 2020.....	41
Tabela 3. Classes de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos e respetivas substâncias ativas comercializadas em Portugal de acordo com o Prontuário Terapêutico	46
Tabela 4. Classificação das BZD quanto ao tipo e duração de ação	48
Tabela 5. Classes de antidepressivos e respetivas substâncias ativas comercializadas em Portugal de acordo com o Prontuário Terapêutico	55

Lista de Siglas, Abreviaturas e Acrónimos

ADT - Antidepressivos Tricíclicos

AIM - Autorização Introdução no Mercado

BZD - Benzodiazepinas

CIMI - Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde

CYP450 - Citocromo P450

DA - Dopamina

DCI - Denominação Comum Internacional

DGS - Direção Geral da Saúde

DHD - Dose Diária Definida por 1000 habitantes por dia

DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª Edição

GABA - Ácido gama-aminobutírico

ICD-10 - Classificação Internacional de Doenças – 10ª Edição

Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IMAO - Inibidores da monoaminoxidase

ISRN - Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina

ISRS - Inibidores seletivos de recaptção de serotonina

NA - Noradrenalina

OECD - Organização cooperação e desenvolvimento económico, do inglês *Organisation for Economic Cooperation and Development*

SERT - Transportador de serotonina, do inglês *Serotonin transporter*

SNC - Sistema nervoso central

SNS - Sistema Nacional de Saúde

5-HT - Serotonina, do inglês *5-Hydroxytryptamine*

I. INTRODUÇÃO

A saúde mental está inteiramente ligada ao bem-estar social e emocional, ou seja, com a qualidade de vida de um indivíduo. Qualquer problema de saúde mental, mesmo não sendo classificado como doença mental, afeta não só a vida pessoal como tudo o que esteja ligado com a esfera profissional e familiar (CNS, 2019). Segundo o relatório do Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016, as perturbações psiquiátricas e as complicações relacionadas com a saúde mental são a principal causa de incapacidade e um dos principais motivos de morbilidade (Xavier *et al.*, 2017). O número de doentes com perturbações mentais nos cuidados de saúde primários tem vindo a aumentar desde 2011, sobretudo perturbações como ansiedade, depressão e demências (DGS, 2017).

Sabe-se hoje que as perturbações mentais são uma realidade no quotidiano dos portugueses. De acordo com o relatório “Saúde Mental em números – 2015” do Programa Nacional para a Saúde Mental, Portugal apresenta uma elevada prevalência de doenças mentais (DGS, 2016). Em Portugal, em 2017, as perturbações psiquiátricas foram responsáveis por 12% dos anos de vida perdidos ajustados à incapacidade e 18% dos anos vividos com incapacidade (CNS, 2019).

Segundo os dados do Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental, realizado entre 2008-2009, Portugal e a Irlanda do Norte foram dos países que participaram no estudo e os que apresentaram prevalências mais elevadas de perturbações psiquiátricas, tal como se pode observar na Figura 1.

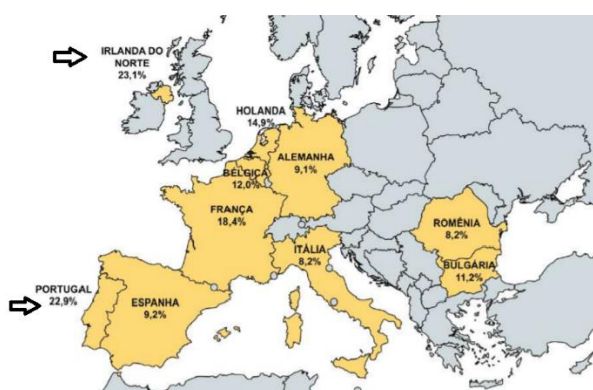


Figura 1. Prevalência anual das perturbações psiquiátricas dos países participantes no Inquérito Mundial de Saúde Mental de 2008-2009 (Adaptado de CNS, 2019).

Sabe-se ainda que, a nível internacional, o consumo de fármacos antidepressivos duplicou nos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OECD) entre 2000-2017, sendo que Portugal fica na quinta posição dos países estudados relativamente ao consumo de antidepressivos, com mais do dobro da taxa de países como a Holanda e a Itália (OECD, 2019). Em 2018, foram consumidos em Portugal quase 10,5 milhões de ansiolíticos e 8,8 milhões de fármacos antidepressivos (CNS, 2019). Segundo os dados do Boletim terapêutico nº1/2017 da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, em 2016, o consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos e fármacos análogos (como o zolpidem) na região expresso em doses diárias definidas por mil habitantes por dia (DHD) foi de 68 DHD (Vaz *et al.*, 2017).

De facto, com o aparecimento dos psicofármacos mudou-se o paradigma do sofrimento psicológico e limitou-se a intensidade ou a duração das perturbações mentais. No entanto, muitos dos psicofármacos largamente utilizados em determinados tratamentos podem ser considerados como potenciais drogas de abuso, devido aos seus efeitos tóxicos e potencial aditivo. Entre as diversas classes destes medicamentos estão os ansiolíticos e os antidepressivos (Câmara *et al.*, 2011; Coutinho *et al.*, 2011).

O elevado consumo destes fármacos pode ser explicado pela grande acessibilidade a estes medicamentos, podendo muitas vezes ser adquiridos sem prescrição médica, apesar de serem classificados como medicamentos sujeitos a receita médica ou até mesmo fornecidos por familiares ou amigos ao doente. O Observatório Português do Sistema de Saúde afirmou no relatório de Primavera de 2016 - “Saúde: Procuram-se Novos Caminhos” que é necessário declarar a utilização indevida das benzodiazepinas (BZD) como um problema de saúde pública (OPSS, 2016). Além disto, também pode ser devido à elevada procura em situações de stresse, ansiedade, problemas emocionais, entre outros, contribuindo para o uso destes medicamentos de maneira incorreta ou irracional. As consequências da sua utilização incorreta prendem-se com a sua estreita janela terapêutica e alta capacidade de habituação, o que pode produzir alterações cognitivas, motoras e dependência nos consumidores (David e Gourion, 2016).

Relativamente aos ansiolíticos, estes aliviam seletivamente a ansiedade e incluem vários fármacos com propriedades químicas e farmacológicas diferentes, apresentando a capacidade de diminuir reversivelmente a atividade do Sistema Nervoso Central (SNC).

Entre eles, destacam-se as BZD, os agonistas dos recetores da serotonina (5-HT) e os barbitúricos (DeLucia *et al.*, 2014). Quanto às BZD, estas apresentam um maior destaque entre o grupo. A sua utilização prolongada é alarmante devido ao risco de dependência. As BZD diminuem a capacidade motora e aumentam a prevalência de quedas sobretudo em idosos (Airagnes *et al.*, 2016).

Quanto aos fármacos antidepressivos, estes são largamente prescritos para o tratamento dos transtornos afetivos e também da ansiedade. Está comprovado que estes fármacos melhoram o humor depressivo, porém sem interferir significativamente com o humor normal, o que os distingue dos psicostimulantes (DeLucia *et al.*, 2014).

Os medicamentos antidepressivos atuais apresentam diferentes mecanismos de ação, contudo são semelhantes na regulação dos sistemas de neurotransmissão das monoaminas (5-HT, noradrenalina (NA), dopamina (DA)) e na eficácia. Diferem ainda no seu potencial para causar efeitos adversos. Deste modo, a sua escolha deve ter em consideração um conjunto de fatores onde se inserem os efeitos secundários esperados, as propriedades farmacológicas (por exemplo, o tempo de semivida), a experiência prévia do doente com a terapêutica farmacológica, custos, entre outros (Esparza, 2017).

1.1. Motivações do autor

Torna-se pertinente a consciencialização da população e dos clínicos para a saúde mental. Segundo o Relatório do Conselho Nacional de Saúde “Sem mais tempo a perder - Saúde Mental em Portugal: um desafio para a próxima década” de 2019, os padrões de prescrição e consumo de psicofármacos revelam uma tendência preocupante de crescimento (CNS, 2019). É importante desenvolver estratégias de promoção e educação para este tema, de modo a que o estigma social possa ser reduzido e para que os indivíduos com doença mental possam ser inseridos na sociedade com uma participação ativa no mercado profissional e nas relações familiares. Além disto, Portugal é um dos países com maior consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos e de antidepressivos da União Europeia (OECD, 2019). Assim, torna-se importante avaliar o consumo destes fármacos de modo a detetar alterações nos padrões de utilização, comparar o perfil de utilização entre países e regiões e a evolução ao longo do tempo. Estes estudos assumem particular relevância no suporte à elaboração de medidas orientadoras que visem melhorar a

qualidade da prescrição e determinar quais os fatores que possam levar ao uso inapropriado destes medicamentos.

1.2. Objetivos da dissertação

A presente dissertação teve como objetivos principais:

- Avaliar a evolução global do consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos e de antidepressivos em Portugal continental nos últimos 11 anos (2010 a 2020) e dos encargos para o Serviço Nacional de Saúde (SNS);
- Avaliar a evolução do consumo por subgrupo farmacoterapêutico e por região de saúde;
- Analisar quais as substâncias ativas mais dispensadas nos dois subgrupos farmacoterapêuticos.

1.3. Metodologia

A parte inicial deste trabalho baseia-se numa revisão da literatura existente sobre os fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, e antidepressivos. A pesquisa bibliográfica foi efetuada entre outubro de 2020 e agosto de 2021 em bases de dados como a *PubMed*, *Science Direct*, *Research Gate* e *Google Scholar*, com as palavras-chave “anxiety”, “depression”, “consumption of anxiolytics and antidepressants”, “anxiolytics”, “antidepressants”, “psychotropic drugs” e “benzodiazepines”. Foram excluídos artigos cujo conteúdo não correspondesse às palavras-chave e que não estivessem escritos em inglês ou em português. Também foi recolhida informação em livros e foi efetuada pesquisa no motor de busca *Google* para recolha de informação de *websites* governamentais.

Para além da revisão bibliográfica, foi ainda realizado um estudo de carácter descritivo e retrospectivo para avaliar a evolução temporal do consumo de ansiolíticos e antidepressivos pela população portuguesa abrangida pelo SNS, no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2020. Para tal, os dados foram recolhidos através da base de dados do Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde (CIMI) do Infarmed, relativos ao número de embalagens dispensadas de fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (classificação farmacoterapêutica de medicamentos (CFT) 2.9.1 ou classes ATC N05B e N05C da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical*

Code" (ATC) da Organização Mundial de Saúde), e de antidepressivos (CFT 2.9.3 ou classe N06A, respetivamente) em Portugal continental no período em análise. Neste universo não estão incluídos os medicamentos relativos ao internamento hospitalar e os dispensados à população abrangida pelos subsistemas de saúde.

Estes dados foram posteriormente analisados e são apresentados segundo o subgrupo farmacoterapêutico, as substâncias ativas mais consumidas em cada subgrupo e a distribuição por região de saúde, para cada ano do período em análise.

Foram ainda recolhidos dados relativos aos encargos do SNS na comparticipação destes medicamentos.

II. ANSIOLÍTICOS, SEDATIVOS E HIPNÓTICOS

Os transtornos da ansiedade e do sono são muito comuns na sociedade moderna e, para o tratamento sintomático destes, recorre-se a fármacos ansiolíticos, também denominados de tranquilizantes (Lader, 2011). Estes são psicofármacos que aliviam seletivamente a ansiedade e os estados de tensão (DeLucia *et al.*, 2014). Neste grupo incluem-se os fármacos que têm como principal indicação o tratamento das síndromes de ansiedade, primárias ou secundárias, e/ou a indução ou manutenção do sono (Katzung *et al.*, 2012).

Existem vários compostos com propriedades químicas e farmacológicas diferentes, os quais possuem a capacidade de produzir uma diminuição reversível da atividade do SNC. Entre eles, destacam-se os barbitúricos, alguns anti-histamínicos (doxilamina), as BZD, novas substâncias quimicamente diferentes das BZD (zopiclone e zolpidem), azopironas (buspirona) e alguns extratos de plantas, tal como a valeriana. O uso de melatonina neste contexto parece justificar-se por uma melhoria da qualidade do sono e por uma redução do tónus muscular durante o sono REM (Katzung *et al.*, 2012).

No século XX surgiu uma grande variedade de barbitúricos na prática clínica, os quais, embora bastante eficazes, foram associados a efeitos indesejáveis que incluíam sedação, cefaleias, excitação paradoxal, confusão, alterações cognitivas e psicomotoras, e, quando consumidos em sobredosagem em associação com álcool, eram altamente perigosos, levando inclusivamente à morte por depressão respiratória. O seu uso prolongado induz adição e síndrome de abstinência com reações graves, tendo sido substituídos pelas BZD pois os benefícios não superavam os seus riscos (Lader, 2011). Assim, a utilização de barbitúricos encontra-se atualmente reservada para casos especiais (por exemplo, para tratamento da insónia refratária). De salientar que alguns barbitúricos (os de longa duração de ação) têm ação antiepilética e outros (os de ação curta) são utilizados em anestesia (Rang *et al.*, 2012).

Assim, as BZD representam um ponto de viragem no tratamento da ansiedade e insónia e são dos fármacos mais prescritos em todo o mundo. Apesar disso, nos últimos anos, tem-se vindo a verificar uma substituição crescente das BZD pelos antidepressivos, em particular pela classe dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) no tratamento da ansiedade (Lader, 2011). Também são usadas para relaxamento muscular, alívio de espasticidade causada por patologia do SNC e epilepsia (Griffin *et al.*, 2013).

2.1. Benzodiazepinas

As BZD são uma grande classe de fármacos com várias indicações terapêuticas, desde a ansiedade, insónia, espasmos musculares até à síndrome da abstinência alcoólica (Bounds e Nelson, 2021). Os efeitos farmacológicos das BZD devem-se à interação com o SNC resultando em efeitos como a sedação, hipnose, diminuição da ansiedade, relaxamento muscular e atividade anticonvulsivante (2012). Em termos históricos, as BZD surgiram nos Estados Unidos da América em 1955, com o primeiro fármaco aprovado, o clordiazepóxido (*Librium*®), desenvolvido pelo químico Leo Sternbach na farmacêutica Hoffmann-La Roch. Devido à intensa investigação para o desenvolvimento de novas moléculas semelhantes, surgiu, em 1963, o diazepam (*Valium*®). Estes fármacos começaram a despertar o interesse da comunidade médica, tornando-se dos fármacos mais prescritos dos anos 70.

Somente 15 anos depois da utilização das BZD é que os investigadores compreenderam melhor o mecanismo de ação e a dependência provocada pelas mesmas (Wick, 2013).

i. Estrutura química

Na figura 2 está representada a estrutura química geral das BZD. Como se pode observar, é uma estrutura cíclica constituída por anel aromático (anel A) fundido com um anel diazepina (anel B) que se encontra ligado a um anel 5-aril substituído (anel C) (Guimarães *et al.*, 2014). Os dois átomos de azoto do anel diazepina normalmente localizam-se nas posições 1 e 2, mas podem se localizar noutras posições. Desta forma, existem quatro tipos de BZD conforme a localização dos átomos de azoto no anel diazepina (1,2-; 1,3-; 1,4- e 1,5-benzodiazepinas) (Katzung *et al.*, 2012).

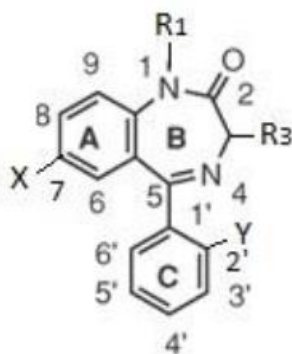


Figura 2. Estrutura geral das BZD, onde R1, R3, X e Y são grupos substituintes (adaptado de Williams *et al.*, 2008).

Assim, a partir da estrutura comum das BZD pode ocorrer modificações por adição de outros grupos cíclicos ou substituição de partes da molécula por outros grupos funcionais. No caso da adição, pode ser adicionado anéis triazole (exemplo do alprazolam), imidazole (exemplo do midazolam) ou oxazole (exemplo do cloxazolam). No caso da substituição, o anel benzeno pode ser substituído por anel de tiofeno ou de piridina ou então o anel diazepina pode ser fundido com um anel triazole (exemplo do brotizolam) (Manchester *et al.*, 2018).

ii. Classificação e uso clínico

As BZD podem ser classificadas de acordo com o seu tempo de semivida em: BZD de ação curta (tempo de semivida de 6 a 12 horas), BZD de ação intermédia (tempo de semivida de 12 a 24 horas) e BZD de ação longa (tempo de semivida superior a 24 horas) (Guimarães *et al.*, 2014).

Por outro lado, as BZD podem ser classificadas também quanto à sua ação e dividem-se em ansiolíticas e hipnóticas. Assim, para o tratamento de perturbações de ansiedade e efeito calmante, as principais BZD usadas são as ansiolíticas de longa duração de ação (clobazam, clorazepato dipotássico, clordiazepóxido, diazepam, prazepam), e de intermédia duração de ação (bromazepam e lorazepam, alprazolam e oxazepam). Quanto ao tratamento de problemas de sono, as principais BZD usadas são as hipnóticas de longa duração de ação (flurazepam), de intermédia duração de ação (estazolam e

flunitrazepam), de curta duração de ação (brotizolam e temazepam) e de muito curta duração de ação (midazolam e triazolam) (Katzung *et al.*, 2012).

Esta classe farmacológica tem como principais indicações os ataques de pânico, ansiedade situacional, perturbação de ansiedade generalizada, stresse pós-traumático, quadros de depressão com ansiedade, insónia, quadros de abstinência alcoólica, quadros de catatonía e acatisia induzida por neurolépticos (Guimarães *et al.*, 2014; Persona *et al.*, 2015).

Em relação a alguns fármacos mais usados, como o diazepam e o clordiazepóxido, estes apresentam como principais efeitos, além da sedação, a hipnose, o relaxamento muscular e as propriedades anticonvulsivantes (Kang *et al.*, 2021). O clordiazepóxido, bem como o oxazepam e o temazepam, por causa da sua eficácia e toxicidade relativamente baixas, tornaram-se fármacos de primeira linha para situações de insónia e ansiedade (Griffin *et al.*, 2013), sendo o oxazepam mais indicado em doentes com distúrbios hepáticos. Sabe-se hoje que as moléculas que são lentamente absorvidas e lentamente eliminadas são mais apropriadas para tratar a ansiedade, enquanto outras moléculas que são rapidamente absorvidas e lentamente eliminadas são mais apropriadas para problemas de sono (Cloos, 2010).

Salienta-se ainda que as BZD não apresentam efeitos depressivos, com exceção do alprazolam (Rang *et al.*, 2012). O alprazolam, o lorazepam e o clonazepam são BZD de alta potência e são utilizadas no tratamento do transtorno de pânico, bem como adjuvantes de antipsicóticos para tratamento de mania aguda ou agitação. Estas BZD de alta potência mostraram um início de ação mais rápido, tornando-as assim as BZD de eleição para a maioria do uso a nível clínico. No entanto, com o aumento da potência, também aumenta o risco de efeitos indesejáveis (Griffin *et al.*, 2013).

iii. Mecanismo de ação

As BZD exercem as suas ações farmacológicas por interagir com recetores específicos, localizados nas membranas das células nervosas no SNC. Os recetores das BZD estão associados aos recetores de ácido gama-aminobutírico (GABA). O GABA é o neurotransmissor inibitório mais comum no SNC, encontrado em altas concentrações no córtex e no sistema límbico, que abre os canais de cloro, hiperpolarizando o neurónio e

inibindo a formação do potencial de ação. Existem recetores específicos do GABA, denominados A, B e C (DeLucia *et al.*, 2014).

As BZD são modeladores alostéricos positivos dos recetores do tipo A do GABA. Estes recetores são canais seletivamente permeáveis aos iões cloro que atravessam a membrana neuronal como se observa na Figura 3 e são fisiologicamente ativados pelo GABA (Saari *et al.*, 2011; Griffin *et al.*, 2013; Guimarães *et al.*, 2014). O complexo recetor GABA_A é composto por cinco subunidades de glicoproteínas (duas subunidades α , duas subunidades β e uma subunidade γ), cada uma com múltiplas isoformas (Edwards e Preuss, 2021). Estes recetores possuem, além do local de ligação para o GABA, dois locais alostéricos, um deles o local de ligação das BZD e o outro onde se ligam os barbitúricos, tal como se pode observar na figura 4. O local de ligação das BZD está situado na interface das subunidades α e γ , sendo que ambas as subunidades são responsáveis pela farmacologia do recetor das BZD. Quando as BZD se ligam, induzem uma alteração na conformação do recetor GABA_A, fazendo com que o GABA também se ligue. Essa alteração, por sua vez, induz uma mudança conformacional no canal de cloro do recetor GABA_A que hiperpolariza a célula e é responsável pelo efeito inibitório do GABA em todo o SNC (Griffin *et al.*, 2013).

Importa ainda referir que quer os recetores GABA_B como os GABA_C não são sensíveis às BZD. De uma forma geral, as BZD são substâncias que potenciam o efeito do GABA fisiológico no seu próprio recetor. Exercem a sua ação aumentando a afinidade do GABA para o seu recetor, bem como a frequência de abertura dos canais de cloro, sem modificar a condutividade do mesmo nem o tempo de abertura do canal (Tan *et al.*, 2011).

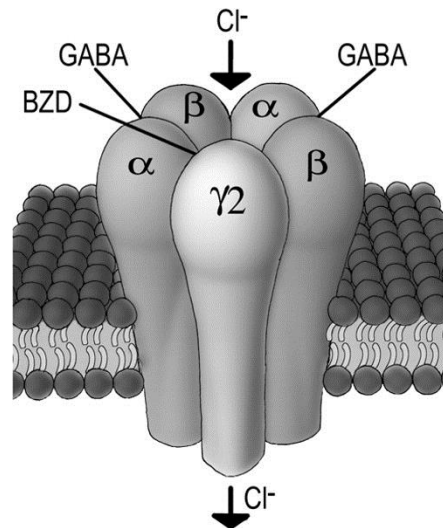


Figura 3. Mecanismo de ação das BZD (Fonte: Saari *et al.*, 2011).

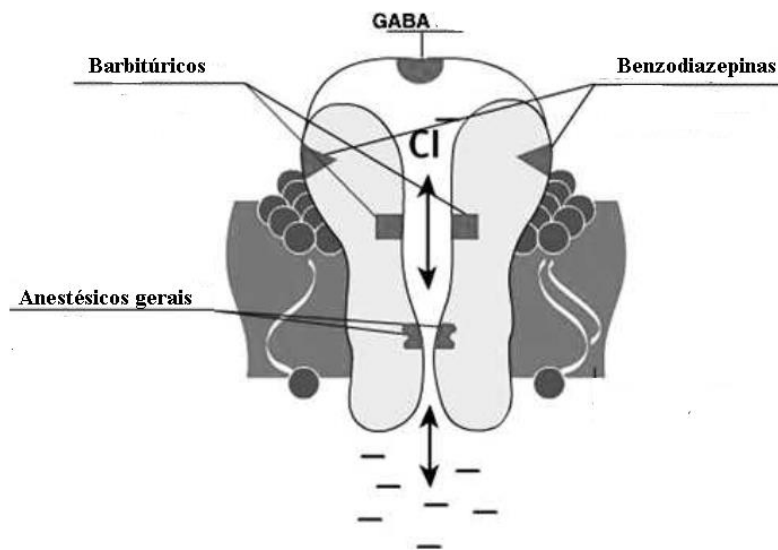


Figura 4. Locais de ligação no recetor GABA (Adaptado de Griffin *et al.*, 2013).

De salientar que, como já referido, os barbitúricos interagem com o recetor GABA noutro local (da picrotoxina) e facilitam a transmissão GABA por um mecanismo diferente do das BZD, uma vez que na presença do GABA eles aumentam o tempo de abertura dos canais de cloro (Katzung *et al.*, 2012; DeLucia *et al.*, 2014).

Foram já identificados vários agonistas, agonistas inversos (as betacarbolinas) e antagonistas (flumazenil) dos recetores GABA. Estes últimos não afetam a resposta do GABA nem a sua afinidade, mas ligam-se ao local de ligação das BZD e competem com o ligando dos modeladores alostéricos positivos. Assim, estes atuam como um antagonista competitivo, sendo muito usados na prática clínica na reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos centrais das BZD (Hood *et al.*, 2009). São potencialmente úteis no diagnóstico de dependência física a benzodiazepínicos, pois precipitam a síndrome de abstinência em animais e humanos (DeLucia *et al.*, 2014).

iv. Farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas de um medicamento determinam o seu início de ação e a duração do seu efeito (Griffin *et al.*, 2013). Assim, são as características farmacocinéticas que diferenciam as BZD entre si, permitindo a escolha de um fármaco em relação a outro. A via de administração mais habitual é a oral, sendo a intravenosa também muito utilizada, contudo podem ser administradas por via intramuscular, sublingual, intranasal ou retal. As formas de apresentação das BZD incluem comprimidos, cápsulas e, menos frequentemente, ampolas e supositórios (Brunton *et al.*, 2011).

As BZD são, em geral, bem absorvidas pelo trato gastrintestinal após administração oral, com exceção do clorazepato (Griffin *et al.*, 2013). Quando são utilizados para tratar a ansiedade e distúrbios do sono, os fármacos desta classe são normalmente administrados por via oral. As BZD são moléculas fracamente básicas sendo, por isso, bem absorvidas no pH alto encontrado no duodeno (Katzung *et al.*, 2012).

O clonazepam e o oxazepam apresentam uma absorção lenta após administração oral, enquanto o alprazolam, o lorazepam e o clordiazepóxido apresentam velocidades de absorção intermédias (Silva, 2002).

Os níveis plasmáticos de diazepam e do seu metabolito ativo nordiazepam (desmetildiazepam) são os mesmos após administração oral e intravenosa, refletindo assim uma completa absorção por via oral. Contrariando as expectativas, o clordiazepóxido e o diazepam, quando administrados por via intramuscular, apresentam níveis plasmáticos menores do que por via oral, enquanto para o lorazepam e o midazolam

são maiores (Griffin *et al.*, 2013). O tempo de absorção varia entre meia e uma hora, sendo que a variabilidade está mais relacionada às formas farmacêuticas do que às diferenças nas propriedades farmacocinéticas dos compostos. À semelhança de muitos outros fármacos, as BZD com absorção mais rápida têm um pico plasmático maior do que outras com absorção mais tardia (Guimarães *et al.*, 2014). Por via sublingual, a taxa de absorção do clonazepam, alprazolam e do lorazepam é apenas ligeiramente maior do que a oral, sendo que o lorazepam atinge níveis máximos numa hora (Griffin *et al.*, 2013). A via intravenosa é utilizada frequentemente para sedação pré-anestésica (midazolam e diazepam) e para o tratamento de convulsões (lorazepam e diazepam) (Brunton *et al.*, 2011). Também por esta via, quando o diazepam é administrado em doses elevadas, é usado como miorrelaxante no tratamento do tétano e alívio de espasticidade muscular decorrentes de disfunções dos interneurónios medulares, mas também é usado como antiepiléptico para o controle de crises convulsivas (DeLucia *et al.*, 2014).

A velocidade de distribuição depende da perfusão tecidual, da ligação às proteínas, bem como das características físico-químicas de cada fármaco. Assim, para algumas BZD, a fase de distribuição é o principal fator para o rápido declínio inicial da concentração plasmática, enquanto para outras a biotransformação e excreção são os processos responsáveis por esse declínio. Estes fármacos são bem distribuídos pelo organismo e acumulam-se preferencialmente em áreas ricas em lípidos como o SNC e o tecido adiposo (Griffin *et al.*, 2013). As BZD, bem como os seus metabolitos, ligam-se extensivamente às proteínas plasmáticas, sendo a percentagem de ligação do diazepam de 95,0 a 97,5% (Katzung *et al.*, 2012). As diferenças existentes entre as diversas BZD relativamente à percentagem de ligação às proteínas plasmáticas depende da lipossolubilidade de cada composto (Guimarães *et al.*, 2014). De referir ainda que as BZD mais lipossolúveis terão menor tempo de latência e uma menor duração de ação, ou seja, têm taxas mais altas de absorção e um início de efeito muito rápido (Griffin *et al.*, 2013). No caso do midazolam, um fármaco altamente lipossolúvel, quando administrado por via intravenosa tem uma latência de ação muito baixa e uma duração de ação posterior à primeira dose muito curta, sendo por isso usado para sedação pré-anestésica, enquanto se administrado por via oral tem uma grande latência de ação, ainda maior que outras BZD altamente lipossolúveis, como o diazepam (Griffin *et al.*, 2013; Guimarães *et al.*, 2014).

A maioria das BZD é metabolizada no fígado por enzimas microsossomais, principalmente pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2C19, onde ocorre a desmetilação e hidroxilação (reações de fase I), sendo os metabolitos posteriormente conjugados com o ácido glucorónico ou com o ião sulfonato (reações de fase II) e rapidamente excretados na urina, podendo também ser eliminados pela transpiração, saliva ou leite materno (Katzung *et al.*, 2012; Rang *et al.*, 2012; Griffin *et al.*, 2013). O temazepam e o lorazepam não sofrem reações de fase I e sofrem glucoronidação ao invés de extensa metabolização hepática, podendo ser preferíveis, por exemplo, em doentes idosos polimedicados de forma a reduzir a toxicidade cumulativa associada ao tratamento com BZD de ação prolongada (Markota *et al.*, 2016).

Alguns dos metabolitos intermediários formados, como o nordiazepam e o desalquilflurazepam, têm um tempo de semivida curto e constituem os compostos ativos predominantes aquando da administração repetida de BZD. O flurazepam possui como metabolitos ativos principais o hidroxietil e o flurazepam aldeído, que contribuem para a indução do sono. Deste modo, quando se avalia a farmacocinética de uma BZD, é essencial que se considere não apenas o composto original mas também os seus metabolitos farmacologicamente ativos (Brunton *et al.*, 2011; Griffin *et al.*, 2013).

O tabaco reduz a eficácia das BZD administradas por via oral, bem como o álcool que limita a biotransformação do diazepam e do clordiazepóxido. Nas situações em que há administração concomitante de BZD com outros depressores do SNC, a dose deve ser ajustada pois a sua combinação vai potenciar a ação depressora das BZD. Estes fármacos são considerados seguros uma vez que a dose terapêutica é muito menor que a dose tóxica. No entanto, em casos de intoxicação por benzodiazepínicos, o tratamento de primeira linha é a administração de flumazenil por via intravenosa (Brunton *et al.*, 2011).

Como já referido, os metabolitos glucoronídeos e sulfonados são facilmente eliminados pelos rins (Katzung *et al.*, 2012). Em indivíduos com comprometimento da função renal ou hepática, o tempo de semivida de eliminação das BZD é superior uma vez que ocorre a acumulação do fármaco (menor depuração) (Griffin *et al.*, 2013).

v. Efeitos adversos e Toxicidade

Os efeitos adversos mais comuns das BZD são: sonolência, tonturas, descoordenação motora, ataxia, diminuição do tempo de reação a estímulos, xerostomia, amnésia, fadiga, visão turva e alteração do humor. Adicionalmente, pode também ocorrer aumento de peso (devido à estimulação do apetite), disfunção sexual e desorganização do pensamento (Belzung e Griebel, 2001; DeLucia *et al.*, 2014). Relativamente ao efeito amnésico, as BZD podem produzir fenómenos dissociativos e amnésia anterógrada transitória. Este efeito é útil para indução anestésica com o uso do midazolam, contudo, nos outros fármacos, é um efeito não desejado. O triazolam, de curta ação, é o que mais frequentemente se associa a este efeito não desejado (Uzun *et al.*, 2010). Importa ainda salientar que a amnésia é um efeito colateral muito comum do uso de benzodiazepínicos porque a maioria dos recetores GABA_A contém o recetor BZ₁ que é responsável pela amnésia (Griffin *et al.*, 2013).

Os efeitos residuais no dia seguinte, como por exemplo a sonolência, decorrentes da administração de dose única, são mais intensos com o flunitrazepam e o flurazepam do que com o triazolam. Esses efeitos diminuem o desempenho dos indivíduos na condução de veículos e manuseamento de máquinas. Sabe-se que estes efeitos estão associados a semividas de eliminação destes compostos ou dos seus metabolitos ativos (DeLucia *et al.*, 2014). Como as BZD são eliminadas lentamente do organismo, doses repetidas por um período prolongado podem resultar num acúmulo significativo nos tecidos adiposos. Assim, alguns sintomas de medicação excessiva podem aparecer com o decorrer do tempo (Griffin *et al.*, 2013).

Quando administradas por longos períodos, as BZD podem levar ao desenvolvimento de tolerância, dependência e sintomas de abstinência (Fluyau *et al.*, 2018).

Em geral, as BZD apresentam baixa toxicidade e são raramente causa de morte se usadas isoladamente. No entanto, em combinação com outros depressores do SNC, tais como o álcool ou os barbitúricos, tornam-se bastante inseguras (Kang *et al.*, 2021).

Uma situação específica a considerar que pode levar à toxicidade quando os doentes recebem tratamentos via endovenosa de elevadas doses de BZD é a toxicidade do propilenoglicol. Este composto faz parte da composição das formulações parentéricas de

BZD e o uso prolongado pode causar toxicidade (necrose cutânea, hemólise, hipotensão e até mesmo falência multiorgânica). Embora rara, este tipo de toxicidade deve ser levada em conta na administração em doentes durante longos períodos (Kang *et al.*, 2021).

O tratamento da toxicidade com BZD é baseado na terapia de suporte com ventilação assistida, carvão ativado, lavagem gástrica e hemodiálise. Em situações específicas pode ser utilizado o antídoto flumazenil. Este fármaco é um antagonista competitivo inespecífico que reverte a sedação induzida pelas BZD (An e Godwin, 2016). No entanto, a utilização deste antídoto tem de ser bem analisada devido aos efeitos adversos graves a nível cardiovascular e algumas mortes já relacionadas com a utilização deste fármaco (Kang *et al.*, 2021).

2.2. Outros ansiolíticos

Apesar das BZD constituírem os fármacos sedativo-hipnóticos mais largamente usados na prática clínica, outras classes de ansiolíticos também são utilizadas nomeadamente azapironas como a buspirona, imidazopiridinas como o zolpidem, anti-histamínicos como a doxilamina, a melatonina e extratos de plantas como a valeriana.

A buspirona é uma azopirona, agonista parcial de recetores 5-HT_{1A}, que reduz clinicamente os níveis de ansiedade sem provocar sedação. Esta não possui propriedades anticonvulsivantes nem relaxantes musculares. A buspirona é um ansiolítico eficaz em doentes com ansiedade fraca ou moderada, sendo a segunda linha de tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Contudo, não é benéfica na síndrome do pânico ou ansiedade aguda, pois os seus efeitos ansiolíticos só se manifestam após um período de latência, em terapêutica continuada, de 2 a 4 semanas. Este composto foi originalmente desenvolvido como antipsicótico pela sua fraca atividade antidopaminérgica, contudo, a buspirona apresenta propriedades farmacológicas distintas dos antipsicóticos tradicionais, sedativos e das BZD. Não interage com os locais de ligação das BZD nem facilita a ação do GABA, também não apresenta ação antiepiléptica e não provoca amnésia anterógrada e ataxia (Katzung *et al.*, 2012; Wilson e Tripp, 2021).

Relativamente aos novos hipnóticos não benzodiazepínicos estes tipicamente apresentam tempos de semivida inferiores às BZD e existem várias moléculas dentro deste grupo: zolpidem, zaleplona e eszopiclona (Brasure *et al.*, 2015). O zolpidem (único

comercializado em Portugal) é uma imidazopiridina que atua no mesmo recetor ou subtipos de recetores que as BZD. Tem uma duração de ação curta (semivida de aproximadamente 2 horas) e a síndrome de abstinência é discreta ou inexistente. Este apresenta efeito sedativo e hipnótico sem relaxamento muscular, atuando de forma semelhante às BZD embora seja quimicamente distinto (Guimarães *et al.*, 2014). É rapidamente absorvido por via oral, contudo sofre extenso efeito de primeira passagem hepática. O zolpidem é biotransformado em metabolitos inativos através de reações de Fase I de oxidação. A eliminação do zolpidem ocorre por via urinária. É usado clinicamente em doentes com insónia de curta duração. Os efeitos adversos mais comuns são amnésia, sedação residual durante o dia e efeitos gastrointestinais. O desenvolvimento de tolerância e da síndrome de abstinência ocorrem raramente (DeLucia *et al.*, 2014).

Os anti-histamínicos também são usados como medicamentos para dormir (Guimarães *et al.*, 2014). Nesta situação, são utilizados os anti-histamínicos de primeira geração como a doxilamina e a difenidramina. No entanto, estes fármacos apresentam pouca eficácia e uma rápida indução de tolerância. Além disto, os anti-histamínicos de primeira geração estão associados a potentes efeitos adversos anticolinérgicos, como a boca seca, obstipação e confusão, principalmente na população idosa que é mais sensível devendo ser evitados (Lie *et al.*, 2015).

Existem ainda algumas plantas, como por exemplo a *Valeriana officinalis*, que são utilizadas pelas suas propriedades sedativas e hipnóticas (Guimarães *et al.*, 2014). Em Portugal, os extratos de valeriana são comercializados quer como formulações licenciadas como medicamentos, às quais corresponde uma autorização de introdução no mercado (AIM), quer sem qualquer licença. Apesar de largamente utilizados no tratamento da insónia, os dados clínicos que suportem a eficácia destes produtos são ainda inconclusivos (Lie *et al.*, 2015).

III. ANTIDEPRESSIVOS

A depressão é considerada um dos principais problemas de saúde pública a nível mundial, sendo a patologia considerada em 2015 como a terceira principal causa de incapacidade (Perez-Caballero *et al.*, 2019). Pode ser diagnosticada em qualquer indivíduo, independentemente do sexo, idade, raça e condição socioeconómica (Arslan *et al.*, 2009; Saneei *et al.*, 2016; Shi *et al.*, 2016). Trata-se de um distúrbio mental cujo mecanismo fisiopatológico é ainda pouco conhecido, tendo sido formuladas várias hipóteses de explicação (Perez-Caballero *et al.*, 2019; Villas Boas *et al.*, 2019).

A hipótese das monoaminas é de todas a mais antiga da fisiopatologia da depressão e a mais comum, sendo que o aumento destas (como a 5-HT, NA e a DA) nas fendas sinápticas permite uma redução da depressão (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015; Macaluso e Preskorn, 2019). Outra hipótese é da desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. As glândulas adrenais sintetizam o cortisol, uma hormona excretada em altas concentrações em resposta a um estado de stresse. O aumento do cortisol suprime a atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal por *feedback* negativo. Contudo, na depressão não acontece este último mecanismo, permitindo um aumento exacerbado de cortisol, levando a alterações estruturais e funcionais de certas regiões do cérebro que estão envolvidas com os sintomas físicos e emocionais da depressão (Asarnow, 2020).

Este distúrbio afeta mais o género feminino do que o género masculino, pois a mulher em idade fértil está mais sujeita a sofrer depressão pós-parto (Jesulola *et al.*, 2018; Macaluso e Preskorn, 2019). Também na faixa etária dos 18 aos 29 anos ocorre uma maior prevalência da depressão, sendo cerca de três vezes superior quando comparado com indivíduos com mais de 60 anos (Hirschfeld, 2012). O impacto económico dos transtornos depressivos têm vindo a crescer substancialmente, sobretudo devido ao crescimento da população e do custo dos cuidados (Macaluso e Preskorn, 2019).

O diagnóstico para a depressão é atualmente ainda de natureza clínica, baseando-se nos principais sinais e sintomas característicos da doença. Estes caracterizam-se por sintomas severos e/ou persistentes de melancolia, irritabilidade, mal-estar geral e perturbações na vida diária, alterações do sono (insónia ou hipersónia) e do ritmo circadiano, apatia, sentimentos de culpa, baixa autoestima, incapacidade de concentração que pode levar a problemas de memória, indecisão, cansaço, fadiga, diminuição do interesse ou prazer

(anedonia) e alterações no apetite o que leva à perda de peso ou aumento (Richelson, 2001; Pandi-Perumal *et al.*, 2009; Dinis-Oliveira *et al.*, 2015). Pode ainda ocorrer amenorreia, bem como taquicardias, dificuldade em respirar, cefaleias e tonturas. Estes dificultam o desenvolvimento pessoal e social do indivíduo, podendo provocar variações de humor, perturbações cognitivas e, por vezes, potenciar o desenvolvimento de pensamentos suicidas (Angst *et al.*, 2005; 2015; Mahmoudi *et al.*, 2015).

Para o seu diagnóstico, a Direção Geral da Saúde (DGS) apresenta uma norma na qual são considerados os critérios da Classificação Internacional de Doenças – 10ª Edição (ICD-10) e do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª Edição (DSM-IV), sendo este último o sistema de classificação mais utilizado pois faz a diferenciação entre as principais perturbações depressivas e as bipolares (DGS, 2012; Malhi e Mann, 2018).

O surgimento dos sintomas geralmente ocorre de forma gradual, mas por vezes pode ser abrupto. Ao longo da vida, a depressão é imprevisível, sendo a sua duração e o número de episódios que ocorrem muitas vezes variáveis (Malhi e Mann, 2018).

De uma forma geral, as perturbações depressivas podem ser classificadas como: depressão major (ou depressão unipolar com grau de severidade alta), distímia (transtorno depressivo persistente), desordem bipolar e outros tipos de perturbações depressivas (NIMH, 2018). Os fármacos antidepressivos têm demonstrado eficácia no controlo sintomático das perturbações depressivas do humor, quer se trate de depressão major ou distímia. Estes fármacos são largamente prescritos para o tratamento dos transtornos afetivos e também da ansiedade (DeLucia *et al.*, 2014). Para além dos fármacos antidepressivos, também a intervenção psicológica e terapias cognitivo-comportamentais são formas de tratamento da depressão (Bostwick, 2010; Barr *et al.*, 2016). De salientar que a falta de adesão ao tratamento pode levar a complicações graves, como o retorno dos sintomas depressivos (Aljumah *et al.*, 2014).

Assim, o tratamento farmacológico da depressão apresenta três fases (Figura 5), em que na primeira fase ou fase aguda se inicia a prescrição de antidepressivos e tem uma duração entre seis a doze semanas. O objetivo nesta fase é atingir a remissão, em que 75% da intensidade dos sintomas são reduzidos. Segue-se depois a fase de continuação, que dura quatro a nove meses mantendo o doente assintomático neste período de tal forma que o

episódio depressivo se pode considerar totalmente resolvido (prevenção de recaídas). A última fase de tratamento, designada de manutenção, tem por objetivo prevenir a recorrência (ou seja, a ocorrência de um novo episódio depressivo) (DGS, 2012; Gartlehner *et al.*, 2015).

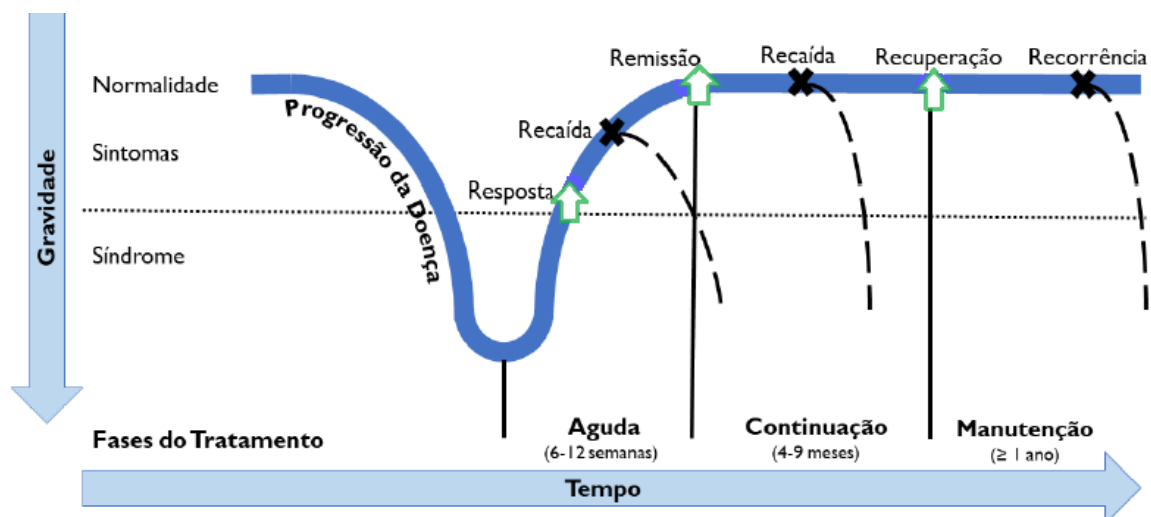


Figura 5. Fases do tratamento da depressão (adaptado de Gartlehner *et al.*, 2015).

A maior parte dos antidepressivos desenvolvidos têm por base a hipótese das monoaminas e, como os mecanismos de ação dos diferentes fármacos antidepressivos são distintos, tornou-se útil na prática clínica a divisão por classes com base na ação farmacológica principal (Boku *et al.*, 2018; Malhi e Mann, 2018). Os antidepressivos são assim classificados da seguinte forma: i) Antidepressivos tricíclicos (ADT); ii) Inibidores da monoaminoxidase (IMAO); iii) Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS); iv) Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e de noradrenalina (ISRSN); e v) Outros antidepressivos ou atípicos.

Os primeiros medicamentos antidepressivos a surgir pertenciam à classe dos ADT e dos IMAO. Contudo, apresentavam efeitos adversos significativos que levaram ao desenvolvimento de antidepressivos mais seguros e com ações farmacológicas mais seletivas. Surgiram assim os ISRS, os ISRSN e mais tarde os outros antidepressivos com um mecanismo de ação atípico, todavia relacionado com a atividade das monoaminas (Perez-Caballero *et al.*, 2019).

Em termos gerais, os diferentes antidepressivos disponíveis no mercado farmacêutico apresentam um padrão de eficácia terapêutica similar, embora com diferentes propriedades farmacocinéticas e perfis de segurança (DeLucia *et al.*, 2014).

Os ISRS e os ISRSN são os fármacos de primeira linha no tratamento do transtorno depressivo (Chen *et al.*, 2013). Porém, quando a resposta a estes não é a desejada ou na impossibilidade de os utilizar, são os ADT que apresentam prioridade devido ao risco de crises hipertensivas ser reduzido.

Outros usos dos fármacos antidepressivos são no tratamento de transtornos psiquiátricos de ansiedade grave, como o transtorno de pânico, em que são eficazes na inibição das expressões autónomas do pânico. Também são usados no tratamento da perturbação de hiperatividade e défice de atenção em crianças e adultos, na incontinência urinária infantil, na distímia, no transtorno obsessivo-compulsivo, e ainda na bulimia e outros transtornos alimentares (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015).

O tratamento com fármacos antidepressivos também permite diminuir a atividade das citoquinas, um importante marcador para a atividade inflamatória. Sabe-se que os marcadores inflamatórios aumentam em doentes com transtornos depressivos, havendo assim uma ligação entre o transtorno depressivo e as doenças cardiovasculares (Macaluso e Preskorn, 2019).

3.1. Antidepressivos Tricíclicos

i. Estrutura química

Os ADT possuem todos uma estrutura tricíclica e podem ser classificados de acordo com a substituição na cadeia lateral por aminas terciárias ou secundárias (Nash e Nutt, 2007; Katzung *et al.*, 2012). A amitriptilina, a clomipramina, a imipramina, a trimipramina e a doxepina pertencem às aminas terciárias, enquanto a nortriptilina e a desipramina (metabolito da imipramina) pertencem às aminas secundárias (Figura 6).

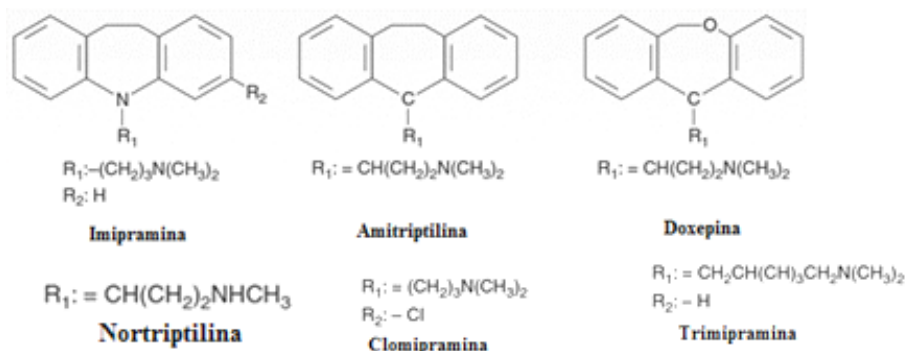


Figura 6. Estrutura química de alguns antidepressivos tricíclicos.

ii. Uso clínico

Atualmente, estes antidepressivos são usados sobretudo quando não há resposta aos ISRS ou aos ISRSN, sendo assim fármacos de segunda linha (Macaluso e Preskorn, 2019). Devido aos vários efeitos adversos que possuem, à menor tolerância em relação aos novos antidepressivos e por apresentarem letalidade em caso de sobredosagem, os ADT foram sendo descontinuados ao longo do tempo. Contudo, outras indicações desta classe incluem o tratamento da dor, enurese e insónia (Katzung et al., 2012).

iii. Mecanismo de ação

Relativamente ao seu mecanismo de ação, os ADT inibem a recaptação de neurotransmissores, de forma não seletiva, principalmente da NA e da 5-HT (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015). As amins terciárias (por exemplo, a amitriptilina e a clomipramina) são inibidores mais potentes da recaptação de 5-HT enquanto as secundárias (por exemplo, a nortriptilina) atuam principalmente sobre a recaptação de NA (DeLucia *et al.*, 2014). Esta inibição dos neurotransmissores ocorre ao nível dos neurónios pré-sinápticos, bloqueando os transportadores membranares responsáveis pela recaptação da 5-HT e NA. De salientar que a trimipramina é uma exceção pois não apresenta efeitos inibidores proeminentes nestes transportadores (Macaluso e Preskorn, 2019).

Os ADT também bloqueiam recetores muscarínicos, adrenérgicos (α_1 e α_2), histaminérgicos e serotoninérgicos, não havendo especificidade para nenhum deles, levando assim ao aparecimento de vários efeitos adversos (Rang *et al.*, 2012).

iv. Farmacocinética

Os ADT são bem absorvidos por via oral e distribuem-se amplamente devido à sua extensa ligação às proteínas plasmáticas e elevada lipossolubilidade. Estes antidepressivos apresentam tempos de semivida longos, por exemplo, para a amitriptilina é de 31 a 46 horas e para a clomipramina de 19 a 37 horas. É devido a estes tempos de semivida longos que a maioria dos ADT é administrada numa única toma diária e à noite (devido aos seus efeitos sedativos). A biotransformação da maior parte é dependente da atividade de isoenzimas do sistema citocromo P450 (CYP450). Inicialmente sofrem desmetilação e hidroxilação (reação de Fase I) e são, em seguida, conjugados com o ácido glucorónico (reação de Fase II) (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015). A N-desmetilação da imipramina e da amitriptilina leva à formação de metabolitos ativos como a desipramina e a nortriptilina, respetivamente. Os ADT sofrem circulação entero-hepática e podem ser eliminados através da urina e das fezes. A sua inativação e eliminação total ocorrem aproximadamente sete dias após a suspensão do tratamento (Katzung *et al.*, 2012; DeLucia *et al.*, 2014).

v. Efeitos adversos e Toxicidade

Estes fármacos diferem entre si quanto à frequência e capacidade de causar efeitos adversos, sendo a sua escolha baseada na tentativa de minimizá-los. Os principais efeitos resultam do bloqueio dos recetores muscarínicos provocando efeitos anticolinérgicos adversos como a xerostomia (boca seca), taquicardia, retenção urinária, obstipação, visão turva, entre outros (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015). Estes são mais comuns com a amitriptilina e a imipramina. Do bloqueio de recetores α -adrenérgicos resulta hipotensão ortostática e tonturas; do bloqueio de recetores H₁ resulta sonolência e aumento de peso. Também podem antagonizar os canais de cálcio levando a arritmias e, em situações mais graves, a paragem cardíaca. A disfunção sexual está associada aos ADT serotoninérgicos como a clomipramina que tem maior potencial pró-convulsivante (Katzung *et al.*, 2012; DeLucia *et al.*, 2014). Devido aos seus efeitos adversos, os ADT estão contraindicados em doentes com glaucoma (Richelson, 2001).

No caso de intoxicação e/ou ingestão de doses elevadas, os principais sintomas incluem anúria, midríase, agitação psicomotora, confusão, alterações de concentração, alucinações, hiperpirexia, alteração da frequência cardíaca e vômitos. Podem ainda ocorrer, de forma mais grave, convulsões, grande variedade de manifestações cardíacas, depressão respiratória e coma. Os antidepressivos da classe dos ISRS (como a fluoxetina), antipsicóticos, psicoestimulantes, certos esteroides, contraceptivos orais e anti-histamínicos reduzem o metabolismo dos ADT e consequentemente potenciam seu efeito, quando administrados em combinação. Os ADT potenciam os efeitos de fármacos anticolinérgicos, depressores centrais (hipnóticos, álcool, anestésicos gerais) e anticoagulantes orais (Katzung *et al.*, 2012; DeLucia *et al.*, 2014).

3.2. Inibidores da monoaminaoxidase (IMAO)

i. Estrutura química

Como se observa na Figura 7, estes antidepressivos são análogos de substrato com uma estrutura semelhante à feniletilamina, o que permite a ligação à enzima MAO, permitindo uma inibição do tipo competitiva. Pertencem a este grupo a moclobemida, o pirlindol e a selegelina (Finberg, 2014).

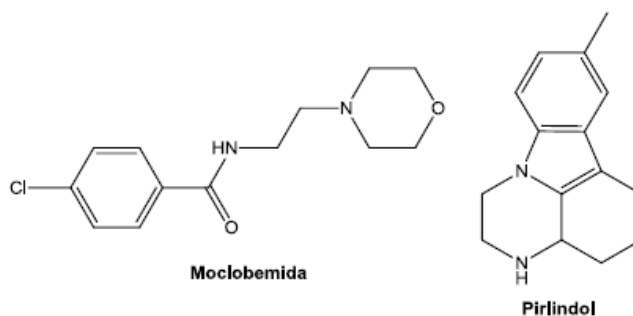


Figura 7. Estrutura química dos IMAO moclobemida e pirlindol.

ii. Uso clínico

Os IMAO são pouco utilizados na prática clínica devido à sua toxicidade e por serem suscetíveis a interações medicamentosas e com alimentos (Katzung *et al.*, 2012; Margret *et al.*, 2015). As *guidelines* recomendam a sua utilização nos casos de depressão em que não se verifica resposta às outras classes de antidepressivos e em doentes com depressão

atípica (DGS, 2012). Também são usados para tratar estados de ansiedade e a selegilina é ainda usada no tratamento da doença de Parkinson em doses reduzidas (Katzung *et al.*, 2012).

iii. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação destes antidepressivos caracteriza-se principalmente por inibirem o metabolismo das catecolaminas, bloqueando a ação da enzima mitocondrial monoaminaoxidase (MAO), o que resulta no aumento da concentração de neurotransmissores na fenda sináptica (Hirschfeld, 2012; Macaluso e Preskorn, 2019). A MAO é amplamente distribuída no cérebro e noutros órgãos e catalisa a desaminação oxidativa de amins endógenas e exógenas, como a DA, adrenalina, NA e 5-HT, a derivados farmacologicamente inativos. A MAO apresenta duas isoformas: a tipo A, de maior interesse porque metaboliza sobretudo a 5-HT e a NA, e a tipo B que metaboliza principalmente a DA e feniletilamina (Brunton *et al.*, 2011; Katzung *et al.*, 2012; Shulman *et al.*, 2013). Os fármacos moclobemida e pirlindol são IMAO reversíveis, seletivos e competitivos da isoforma A, enquanto a selegilina inibe a isoforma B de forma irreversível em baixas doses (Rang *et al.*, 2012).

iv. Farmacocinética

Os IMAO são em geral bem absorvidos por via oral e a atividade destes fármacos é prolongada pela inibição irreversível da enzima MAO. Os diferentes antidepressivos desta classe são metabolizados por diferentes vias, por exemplo a selegilina é N-desmetilada e depois hidroxilada. Devido ao extenso efeito de primeira passagem e à capacidade de inibir a MAO intestinal, podem ser utilizadas outras vias de administração. É o caso da selegilina que está disponível na forma transdérmica e sublingual (Katzung *et al.*, 2012).

v. Efeitos adversos e Toxicidade

Estes antidepressivos possuem efeito inibitório sobre o CYP450, o que leva a interações medicamentosas. Outras interações ocorrem devido ao seu mecanismo de ação, pois estes aumentam as monoaminas e o uso concomitante de qualquer fármaco que atue como inibidor da sua recaptção pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica (Nash e Nutt, 2007; Shulman *et al.*, 2013).

A inibição irreversível da MAO por esta classe de antidepressivos resulta na cessação da atividade metabólica desta enzima, que só é normalizada ao final de algumas semanas, e, por isso, os doentes devem ter restrições alimentares (nomeadamente não ingerir alimentos ricos em tiamina tais como queijos e certos vinhos) e de medicamentos simpaticomiméticos, pois podem levar a efeitos adversos graves como hipertensão potencialmente fatal (Finberg, 2014; Macaluso e Preskorn, 2019). Para ultrapassar este problema, surgiram os fármacos moclobemida e pirlindol que apresentam interações medicamentosas reduzidas e sem restrições alimentares (Carney *et al.*, 2002; Guimarães *et al.*, 2014).

O tratamento prolongado com os IMAO induz efeitos adversos autónomos, que podem ser caracterizados por hipotensão ortostática, insónia, aumento de peso, xerostomia, visão turva, distúrbios geniturinários, incluindo dificuldade de micção e disfunção sexual (Macaluso e Preskorn, 2019). Esses sintomas desaparecem com a suspensão ou redução da dose do medicamento (Katzung *et al.*, 2012).

3.3. Inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS)

i. Estrutura química

São exemplos de fármacos desta classe: a fluoxetina, a sertralina e o citalopram que existem como isómeros e são formulados nas formas racémicas; a paroxetina e a fluvoxamina, que não são opticamente ativas; e o escitalopram, que é o enantiómero S do citalopram (Figura 8) (Katzung *et al.*, 2012).

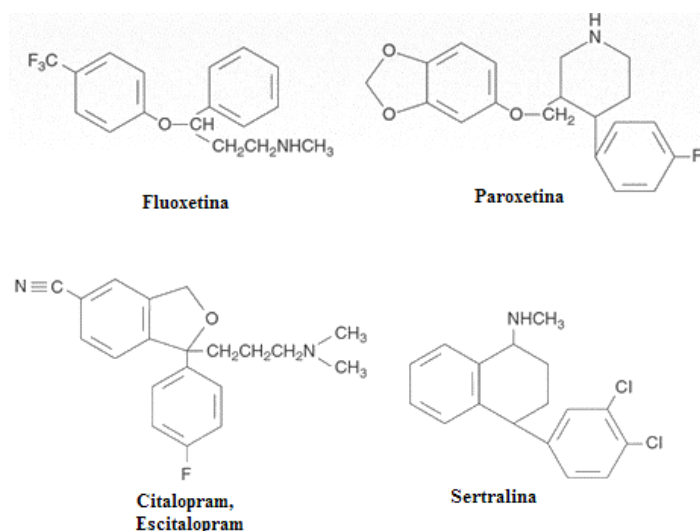


Figura 8. Estrutura química dos principais fármacos ISRS.

ii. Uso clínico

Os ISRS foram desenvolvidos no sentido de encontrar fármacos tão eficazes como os ADT mas com menor toxicidade e melhor perfil de segurança (Macaluso e Preskorn, 2019). Para além do seu uso clínico para o transtorno depressivo, os ISRS apresentam outras indicações como no transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de stress pós-traumático, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos do pânico e transtornos alimentares (bulimia) (Kadison, 2005; Spina *et al.*, 2008; Wells *et al.*, 2009).

Esta classe é utilizada como primeira linha de tratamento em doentes depressivos com problemas cardíacos pois apresenta poucos efeitos colaterais cardiotóxicos (Khan *et al.*, 2010). Além disso, os ISRS são também os fármacos de primeira linha no tratamento da depressão na doença de Parkinson (Peña *et al.*, 2018).

iii. Mecanismo de ação

De uma forma geral, os ISRS diferem entre si em relação à estrutura e farmacocinética, mas partilham o mesmo mecanismo de ação através do aumento da concentração de 5-HT na fenda sináptica ao inibir de forma seletiva a sua recaptação pelos neurónios pré-sinápticos, através do bloqueio do transportador de 5-HT (SERT) (Catterson e Preskorn, 1996; Peña *et al.*, 2018; Bruggeman e O'Day, 2020).

iv. Farmacocinética

A fluoxetina difere de outros antidepressivos desta classe em alguns aspetos: é metabolizada a norfluoxetina (metabolito ativo) que usualmente apresenta concentrações plasmáticas muito superiores às da fluoxetina; o tempo de semivida de eliminação deste metabolito é cerca de três vezes superior ao da fluoxetina (4 dias) e, deste modo, é o que apresenta o tempo de semivida mais longo de todos os fármacos desta classe (7 a 15 dias) (Macaluso e Preskorn, 2019). Assim sendo, a fluoxetina deve ser descontinuada quatro semanas antes da administração de um IMAO para reduzir o risco de síndrome serotoninérgica (Nash e Nutt, 2007; Shulman *et al.*, 2013). Os ISRS são rapidamente absorvidos por via oral e são altamente lipofílicos. A principal diferença entre os ISRS é a capacidade de inibir diferentes isoenzimas do CYP450: por exemplo, a fluoxetina e a paroxetina são inibidores da isoenzima CYP2D6 (o que contribuiu para a ocorrência de potenciais interações medicamentosas), enquanto que a fluvoxamina é um inibidor do CYP3A4 (Spina *et al.*, 2008; Dinis-Oliveira *et al.*, 2015).

v. Efeitos adversos e Toxicidade

Os ISRS provocam menos efeitos anticolinérgicos, antiadrenérgicos, e anti-histaminérgicos quando comparados com os ADT, e não apresentam interações com alimentos, como os IMAO (Katzung *et al.*, 2012).

Os ISRS são, entre todos os antidepressivos, os que apresentam um perfil de efeitos adversos mais tolerável, devido em grande parte à sua ação seletiva (Macaluso e Preskorn, 2019). Os efeitos adversos mais comuns dos ISRS incluem excesso de peso (sobretudo com a paroxetina), distúrbios gastrintestinais, cefaleias, agitação, ansiedade, alterações do sono, tremores, reações dermatológicas, sedação e disfunções sexuais (Chung, 2005; Bruggeman e O'Day, 2020). Normalmente, estes efeitos adversos tendem a melhorar ao fim de uma semana de tratamento (Katzung *et al.*, 2012; Mandrioli *et al.*, 2012).

O principal mecanismo das interações medicamentosas dos ISRS envolve a inibição de diferentes isoenzimas do CYP450, potenciando os fármacos metabolizados por essas isoenzimas. A seletividade de ação dos ISRS aumenta o risco de interação com outras substâncias que afetem a transmissão da 5-HT, levando ao aparecimento de sintomas descritos como síndrome serotoninérgica (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015). Esta síndrome

constitui a reação medicamentosa mais séria decorrente da sobredosagem inadvertida ou intencional de ISRS, podendo ocorrer pela introdução ou aumento de um agente serotoninérgico, ou após a coadministração com outro agente que aumente a atividade da 5-HT (por exemplo, um IMAO ou um ISRS). Este último é dos casos mais graves e, geralmente, os sintomas desta reação incluem excitação neuromuscular, estimulação autónoma e alteração do nível de consciência. O tratamento desta toxicidade é amplamente de suporte e envolve a descontinuação de todas as terapias serotoninérgicas e a utilização de BZD para controlar a agitação (Lemke *et al.*, 2008; Bruggeman e O'Day, 2020).

Os sintomas mais frequentemente associados à descontinuação destes fármacos incluem tonturas, vertigens, ataxia, sintomas gastrintestinais, distúrbios sensoriais (parestesias), alterações de sono e sintomas psíquicos (irritabilidade, agitação, ansiedade). O aparecimento destes sintomas está relacionado com o perfil farmacocinético dos fármacos, nomeadamente nos que apresentam tempos de semivida mais curtos, como a paroxetina (21 horas) e a fluvoxamina em relação ao citalopram com tempo de semivida longo (36 horas), e também quando uma terapêutica prolongada é interrompida bruscamente (Lemke *et al.*, 2008; Dinis-Oliveira *et al.*, 2015).

3.4. Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN)

i. Estrutura química

A duloxetina, o milnaciprano e a venlafaxina são exemplos de fármacos desta classe (Figura 9). A venlafaxina é um composto bicíclico; a duloxetina é uma estrutura de três anéis não relacionada com os ADT; e o milnaciprano contém um anel de ciclopropano e é fornecido como uma mistura racémica composto por dois enantiómeros (Katzung *et al.*, 2012; Macaluso e Preskorn, 2019).

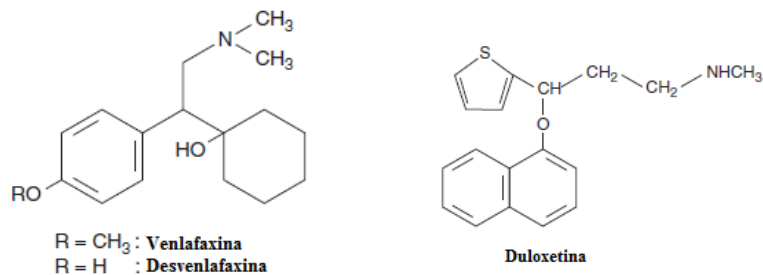


Figura 9. Estrutura química dos principais fármacos da classe dos ISRSN.

ii. Uso clínico

Estes antidepressivos são utilizados principalmente no tratamento da depressão, da dor neuropática crónica e da fibromialgia. Também são utilizados no tratamento da ansiedade generalizada e na incontinência urinária. Contudo, não são usados como primeira linha no tratamento da depressão devido aos seus efeitos adversos (Katzung *et al.*, 2012; Stoetzer *et al.*, 2016).

iii. Mecanismo de ação

Esta classe de antidepressivos surgiu no sentido de promover uma maior eficácia em comparação com os ISRS. Os ISRSN bloqueiam a ação dos SERT (tal como os ISRS), mas também os transportadores da NA, inibindo a recaptção da 5-HT e da NA (tal como os ADT) e, conseqüentemente, ocorre um aumento da neurotransmissão serotoninérgica e/ou noradrenérgica (Nash e Nutt, 2007).

A venlafaxina e o seu metabolito ativo O-desmetilvenlafaxina (ou desvenlafaxina) e a duloxetina apresentam potência da inibição de recaptção de 5-HT um pouco superior à de recaptção de NA e portanto o seu efeito inibidor acaba por ter um efeito sequencial, atuando primeiro no recetor 5-HT. No caso do milnaciprano ocorre o contrário (Spina *et al.*, 2008; Sansone e Sansone, 2014).

iv. Farmacocinética

A venlafaxina sofre extenso metabolismo hepático, principalmente pelo CYP450. Apesar da venlafaxina e do seu metabolito ativo O-desmetilvelafaxina possuírem tempos de

semivida curtos (5 e 12 horas, respetivamente), a sua administração acontece apenas uma vez por dia (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015; Macaluso e Preskorn, 2019). São também, dentro desta classe, os que possuem uma menor ligação às proteínas plasmáticas (27% para a venlafaxina e 30% para o seu metabolito). Quanto à sua excreção, o metabolito é eliminado de forma inalterada na urina, enquanto apenas uma pequena fração de venlafaxina (4-5%) é excretada intacta na urina. A duloxetina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (97%) e sofre extenso metabolismo oxidativo via CYP2D6 e CYP1A2 (Katzung *et al.*, 2012; Rang *et al.*, 2012).

v. Efeitos adversos e Toxicidade

Tal como acontece nos ADT, todos os ISRSN ligam-se aos transportadores da 5-HT e da NA, contudo, os ISRSN não apresentam afinidade para outros recetores e, desta forma, não há presença de efeitos anticolinérgicos e anti-histamínicos. Por esta razão, estes antidepressivos apresentam melhor tolerabilidade que os ADT, combinando as propriedades dos ISRS e dos ADT, não exibindo os efeitos secundários destes últimos (Nash e Nutt, 2007; Katzung *et al.*, 2012; Sansone e Sansone, 2014). Em contrapartida, como estão envolvidos nos sistemas de recaptção da 5-HT, podem ocasionar a síndrome serotoninérgica (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015).

O efeito inibitório sequencial da venlafaxina explica o aparecimento dos efeitos adversos serotoninérgicos e noradrenérgicos como náuseas, tonturas, sonolência, sudorese abundante, tremores e disfunção sexual (Macaluso e Preskorn, 2019).

Para além de possuírem os mesmos efeitos secundários provocados pelos ISRS, os ISRSN, sobretudo a venlafaxina, apresentam também efeitos cardiovasculares significativos, tais como taquicardia, hipertensão ou hipotensão (Stoetzer *et al.*, 2016). Já a duloxetina apresenta hepatotoxicidade (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015).

3.5.Outros antidepressivos (ou atípicos)

Neste grupo incluem-se fármacos como a bupropiona, a mirtazapina, a trazodona, a reboxetina, a mianserina, a agomelatina, a maprotilina, a vortioxetina e a planta medicinal hipericão que não pertencem a nenhuma das classes de antidepressivos referidas anteriormente. Cada um destes fármacos apresenta uma estrutura e propriedades únicas que têm como alvo diversos recetores na região central do sistema nervoso. Esses diversos

alvos são distintos de outras classes de medicamentos usados para tratar o transtorno depressivo maior (Macaluso e Preskorn, 2019).

Bupropiona

Este fármaco para além de ser indicado para a depressão, também atua como coadjuvante na cessação tabágica (Lemke *et al.*, 2008). A bupropiona é uma cetona aromática (Figura 10), quimicamente muito semelhante às anfetaminas com atividades estimulantes do SNC. Apesar do seu mecanismo de ação não se encontrar bem definido, sabe-se que induz a libertação e inibe a recaptção neuronal de DA e NA (Patel *et al.*, 2016). Este antidepressivo sofre uma extensa metabolização hepática originando os seguintes metabolitos ativos: hidroxibupropiona (principal metabolito e com tempo de semivida de 20 horas igual ao fármaco que lhe deu origem), treohidrobupropiona e eritrohidrobupropiona (com tempos de semivida de 37 e 33 horas, respetivamente) (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015). Por possuir um mecanismo de ação mais seletivo, este antidepressivo é considerado seguro e efetivo. Os seus principais efeitos adversos incluem cefaleias, xerostomia, insónia, tremores e ansiedade e, em caso de sobredosagem, existe um elevado risco de convulsões (Foley *et al.*, 2006; Brunton *et al.*, 2011).

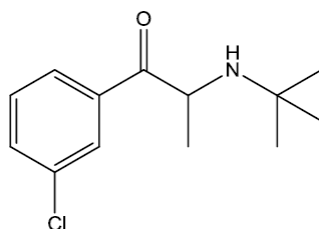


Figura 10. Estrutura química da bupropiona.

Mirtazapina

Este fármaco possui uma estrutura tetracíclica (Figura 11). A mirtazapina é antagonista potente sobre os auto e heterorreceptores adrenérgicos α_2 pré-sinápticos e também com ação antagonista sobre os recetores pós-sinápticos 5-HT₂ e 5-HT₃, aumentando desta forma as concentrações plasmáticas de 5-HT e NA (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015; Schwasinger-Schmidt e Macaluso, 2019). O seu início de ação é mais rápido

comparativamente com os ISRS. É principalmente indicado no tratamento da depressão mas também apresenta propriedades ansiolíticas devido à sua ação inibitória nos recetores 5-HT₂ (os quais medeiam a agitação, observada com outros antidepressivos serotoninérgicos) e efeitos sedativos, pois é um potente antagonista dos recetores H₁ da histamina (Nash e Nutt, 2007; Brunton *et al.*, 2011; Katzung *et al.*, 2012). Para além disso, a mirtazapina difere dos demais antidepressivos pois reduz os níveis de cortisol no sangue, possuindo efeito hormonal (Macaluso e Preskorn, 2019). Como efeitos secundários principais pode surgir sedação, tonturas, aumento do apetite e do peso, explicados pela fraca afinidade para os recetores histamínicos H₁ (Nash e Nutt, 2007; Lemke *et al.*, 2008). Quanto à sua farmacocinética, é metabolizada pelo CYP450 e apresenta um tempo de semivida de 20 a 40 horas. É um fármaco relativamente seguro em caso de sobredosagem, com poucas interações medicamentosas e sem sintomas de privação (Brunton *et al.*, 2011; Katzung *et al.*, 2012).

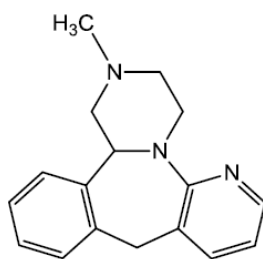


Figura 11. Estrutura química da mirtazapina.

Trazodona

A trazodona (Figura 12) é atualmente bastante utilizada na prática clínica, estando aprovada para o tratamento da depressão, mas também na insónia, ansiedade, doença de Alzheimer, bulimia e fibromialgia. A trazodona é também utilizada, em doses baixas, como hipnótico, sem efeitos de tolerância ou de dependência (Nash e Nutt, 2007). Apresenta dupla ação serotoninérgica pois possui um efeito antagonista dos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, e um efeito inibidor seletivo da recaptção de 5-HT (Schwasinger-Schmidt e Macaluso, 2019). Este último efeito contribui para a diminuição dos efeitos adversos deste antidepressivo, contrariamente ao que ocorre com os ISRS e os ISRSN (Fagiolini *et al.*, 2012). Este fármaco apresenta propriedades antagonistas fracas a

moderadas dos recetores α_1 e α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos e é um moderado antagonista do recetor H_1 da histamina, tendo também efeito sobre os autorecetores na membrana pré-sináptica do subtipo 5-HT₁, contribuindo para um aumento da libertação de 5-HT (Brunton *et al.*, 2011; Fagiolini *et al.*, 2012; Katzung *et al.*, 2012). Os principais efeitos adversos da trazodona são a sedação, tonturas, hipotensão e a xerostomia (Schwasinger-Schmidt e Macaluso, 2019).

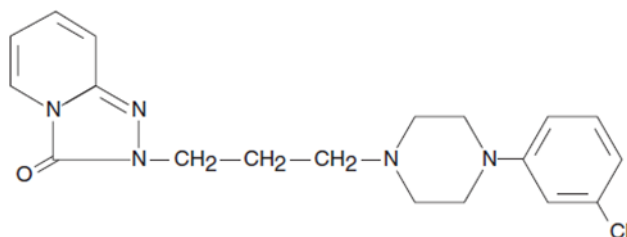


Figura 12. Estrutura química da trazodona.

Reboxetina

A reboxetina (Figura 13) foi um dos primeiros inibidores seletivos, específico e potente de NA e atua através da ligação ao transportador da NA, bloqueando assim a recaptação extracelular da NA, não possuindo ação sobre o sistema serotoninérgico. Também não apresenta efeito hipotensor pois não bloqueia os recetores adrenérgicos α_1 . Os efeitos adversos incluem xerostomia, tonturas, obstipação, sudorese, taquicardia, insónias e problemas urinários (Wong *et al.*, 2000; Rang *et al.*, 2012). Em comparação com os ISRS, este fármaco possui menor efeito adverso gastrointestinal e menor risco de provocar disfunção sexual (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015).

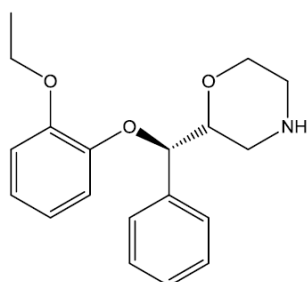


Figura 13. Estrutura química da reboxetina.

Mianserina

Este fármaco é um análogo estrutural da 5-HT (Figura 14) e não é seletivo, inibindo vários recetores de amina, incluindo adrenorecetores α_1 e α_2 , recetores 5-HT₂ e H₁. Os efeitos adversos incluem efeitos antimuscarínicos e cardiovasculares que são mais leves do que dos ADT. Provocam ainda agranulocitose e anemia aplástica, exigindo assim hemogramas regulares (Rang *et al.*, 2012).

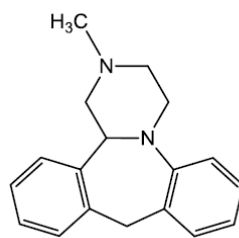


Figura 14. Estrutura química da mianserina.

Agomelatina

A agomelatina (Figura 15) é um antidepressivo inovador pois é um agonista dos recetores da melatonina (trata-se de um análogo estrutural sintético da melatonina). Este fármaco não apresenta afinidade para a maioria dos recetores de 5-HT, apenas possui para os 5-HT_{2C}, atuando como antagonista destes recetores (Srinivasan *et al.*, 2012; Norman e Olver, 2019). A agomelatina regula distúrbios do ritmo circadiano, sem provocar sonolência diurna e efeitos sedativos (Guardiola-Lemaitre *et al.*, 2014). A agomelatina tem poucos efeitos adversos como cefaleias, sonolência, gastrintestinais, sexuais e metabólicos (Rahola, 2001; Bodinat *et al.*, 2010).

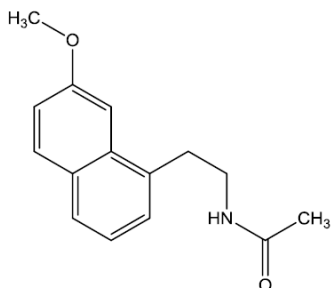


Figura 15. Estrutura química da agomelatina.

Maprotilina

A maprotilina apresenta uma estrutura tetracíclica (Figura 16), compartilhando semelhanças estruturais e os efeitos colaterais dos ADT. Este é um potente inibidor seletivo de recaptção de NA e menor de 5-HT, apresentando também propriedades anticolinérgicas (Dinis-Oliveira *et al.*, 2015). Assim, este antidepressivo não é comumente prescrito na prática atual, sendo indicado apenas no transtorno depressivo major nos casos em que não há resposta com outros fármacos, A maprotilina é bem absorvida por via oral e liga-se fortemente (88%) às proteínas plasmáticas. Apresenta extenso metabolismo hepático (Katzung *et al.*, 2012; Rang *et al.*, 2012).

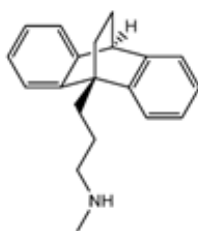


Figura 16. Estrutura química da maprotilina.

Vortioxetina

A vortioxetina (Figura 17) apresenta atividade multimodal com dois diferentes tipos de alvos farmacológicos: recetores de 5-HT e transportadores. Este fármaco exerce a sua

atividade antidepressiva modulando a neurotransmissão em vários sistemas, incluindo 5-HT, NA, DA, acetilcolina, histamina, entre outros (Chen *et al.*, 2018).

Este fármaco tem um perfil farmacocinético favorável com exposição linear e proporcional à dose, apresenta biodisponibilidade oral moderada cerca de 75% e independente de alimentos, com extensa distribuição e uma semivida de eliminação longa (66 horas) (Chen *et al.*, 2018; Macaluso e Preskorn, 2019).

A maioria dos efeitos adversos são as náuseas, disfunção sexual e vômitos (Macaluso e Preskorn, 2019).

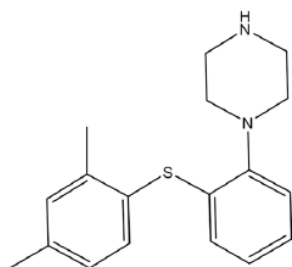


Figura 17. Estrutura química da vortioxetina.

Hipericão

Por último, é importante referir que algumas plantas medicinais, das quais se destaca o hipericão (também conhecido por Erva de São João ou *Hypericum perforatum*), são usadas no tratamento da depressão (Macaluso e Preskorn, 2019). O hipericão é uma das plantas mais estudadas pelas suas propriedades antidepressivas sendo um fraco inibidor não seletivo de recaptção de NA e 5-HT, apresentando uma eficácia clínica similar a vários fármacos antidepressivos. No entanto, a sua utilização clínica não é ainda recomendada em virtude da inconsistência de resultados e das inúmeras interações medicamentosas atualmente conhecidas (Russo *et al.*, 2013).

Esta planta contém uma variedade de constituintes que contribuem para o seu efeito antidepressivo como, por exemplo, a hipericina e a hiperforina (Figura 18) (Macaluso e Preskorn, 2019). O seu uso está indicado e apresenta eficácia no tratamento da depressão leve a moderada, contudo também alivia certas formas de ansiedade. O hipericão é um

indutor do CYP3A4 e por isso está associado a um risco elevado de interações medicamentosas (por exemplo, perda de eficácia da ciclosporina, medicamentos para a diabetes, entre outros) (Russo *et al.*, 2013). O hipericão é em geral bem tolerado e seguro. Entre os seus efeitos adversos citam-se a fotossensibilização (que está relacionada com a hipericina, sendo por isso recomendado o uso de protetor solar), hipomania, mania, xerostomia e excitação (Katzung *et al.*, 2012). Também pode ocorrer a síndrome da 5-HT quando combinado com outros fármacos serotoninérgicos e deve-se ter especial atenção quando usado com contraceptivos orais ou ciclosporina (Macaluso e Preskorn, 2019).

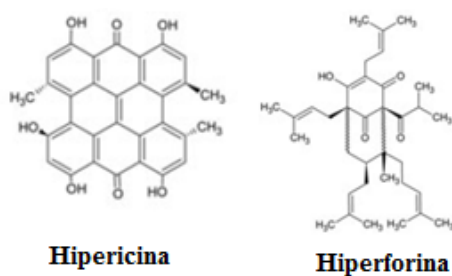


Figura 18. Estrutura química da hipericina e da hiperforina.

A tabela seguinte sumariza as principais características das diferentes classes de antidepressivos.

Tabela 1. Principais características das diferentes classes de antidepressivos

Classificação	Fármacos	Mecanismo de ação	Efeitos adversos comuns
Tricíclicos	Amitriptilina Clomipramina Doxepina Imipramina Nortriptilina Trimipramina	Inibidor não seletivo da recaptção de NA e 5-HT	Efeitos anticolinérgicos (xerostomia, obstipação, visão turva, retenção urinária) Hipotensão ortostática Sonolência Disfunção sexual Interação com depressores do SNC (álcool) e IMAOs
IMAO	Moclobemida Pirlindol Selegilina	Inibidor da MAO	Hipotensão ortostática Crise hipertensiva com tiramina e simpaticomiméticos Efeitos anticolinérgicos Insónia
ISRS	Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Escitalopram Fluvoxamina	Inibidor da recaptção de 5-HT	Excesso de peso (paroxetina) Distúrbios gastrintestinais Cefaleias Agitação Insónia Disfunção sexual
ISRSN	Duloxetina, Milnaciprano Venlafaxina	Inibidor da recaptção de 5-HT e NA	Insónias Tonturas Sonolência Distúrbios gastrintestinais Disfunção sexual Hipertensão (venlafaxina)
Outros antidepressivos (ou atípicos)	Bupropiona	Indutor da libertação e inibidor da recaptção de DA e NA	Cefaleias Xerostomia Insónia
	Mirtazapina	Inibidor dos recetores α_2 , 5-HT ₂ e 5-HT ₃	Sedação Aumento do apetite e do peso
	Trazodona	Inibidor dos recetores 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} e H ₁ ; Inibidor seletivo da recaptção de 5-HT	Sedação Tonturas Hipotensão Xerostomia
	Reboxetina	Inibidor seletivo da recaptção de NA	Tonturas Insónia Efeitos anticolinérgicos
	Mianserina	Inibidor dos recetores adrenorecutores α_1 e α_2 , recetores 5-HT ₂ e H ₁	Efeitos antimuscarínicos e cardiovasculares Agranulocitose Anemia aplástica
	Agomelatina	Agonista dos recetores da melatonina e antagonista seletivo do recetor 5-HT _{2C}	Cefaleias Distúrbios gastrintestinais e sexuais
	Maprotilina	Inibidor seletivo da recaptção de NA	(iguais aos ADT)
	Vortioxetina	Modula a neurotransmissão de 5-HT, NA, DA, acetilcolina, histamina, entre outros	Distúrbios gastrintestinais e sexuais
	Hipericão	Fraco inibidor não seletivo da recaptção de NA e 5-HT	Fotosensibilização Hipomania Xerostomia Excitação

IV. EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ANSIOLÍTICOS E ANTIDEPRESSIVOS EM PORTUGAL CONTINENTAL

4.1. Evolução do consumo global de ansiolíticos e antidepressivos e dos encargos do SNS

O Gráfico 1 apresenta a evolução do consumo dos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos e antidepressivos em Portugal continental entre 2010 e 2020. A Tabela 2 inclui os valores absolutos para o número de embalagens dispensadas anualmente de cada subgrupo farmacoterapêutico, bem como o total de embalagens comercializadas no período em análise, a percentagem de variação e os encargos (em euros) do SNS.

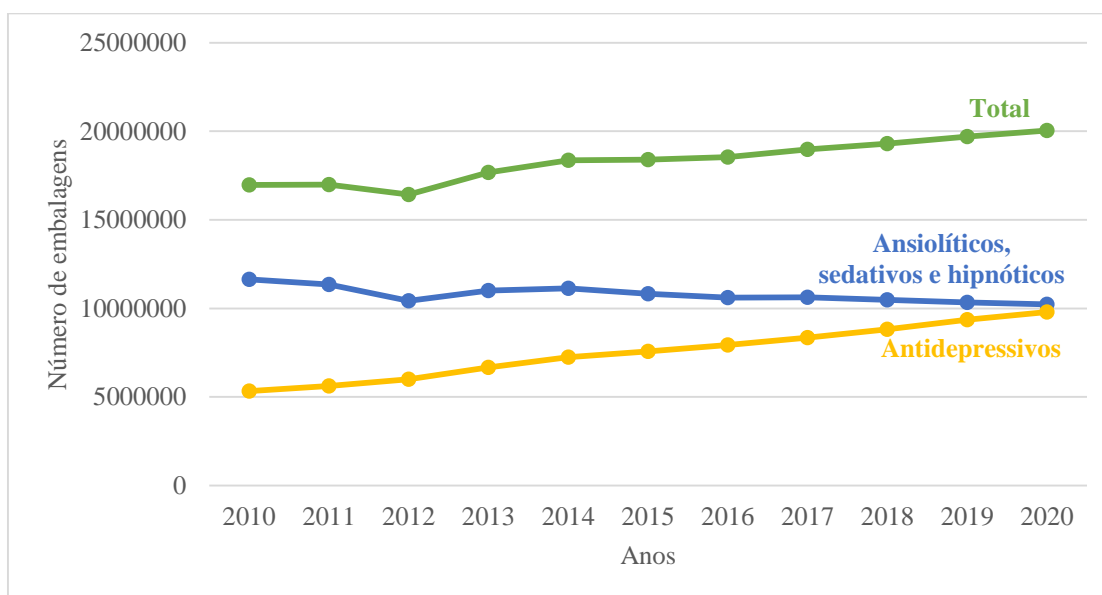


Gráfico 1. Evolução do consumo global de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, e de antidepressivos em Portugal continental entre 2010 e 2020.

Analisando o Gráfico 1 verifica-se um incremento substancial do consumo de antidepressivos ao longo do período em análise (+83,5% entre 2010 e 2020) e uma tendência de decréscimo no consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (-12,0% entre 2010 e 2020), ficando em 2020 ambos bastante próximos entre si. Contudo, os ansiolíticos foram os psicofármacos mais consumidos, representando uma média de 58,9% do total

de embalagens dispensadas em Portugal nos anos considerados. Já os antidepressivos tiveram uma percentagem média representativa de 41,1%.

Tabela 2. Evolução do consumo, em número de embalagens, percentagem de variação e encargos do SNS de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos e de antidepressivos em Portugal continental entre 2010 e 2020

Anos	Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos		Antidepressivos		Nº embalagens (Total)	Encargos do SNS (Total)
	Nº embalagens	Encargos do SNS	Nº embalagens	Encargos do SNS		
2010	11.630.789,0	22.905.489€	5.341.231,0	85.979.619€	16.972.020,0	108.885.107 €
2011	11.354.299,0	20.170.883€	5.625.100,0	43.017.085€	16.979.399,0	63.187.968 €
2012	10.429.118,0	17.651.215€	5.993.908,0	37.932.725€	16.423.026,0	55.583.940 €
2013	11.003.433,0	18.170.278€	6.676.583,0	34.439.743€	17.680.016,0	52.610.021 €
2014	11.129.496,0	20.259.606€	7.239.087,0	34.193.975€	18.368.583,0	54.453.581 €
2015	10.824.466,0	20.618.628€	7.575.094,0	33.705.729€	18.399.560,0	54.324.356 €
2016	10.615.218,0	20.410.697€	7.929.673,0	32.646.389€	18.544.891,0	53.057.087 €
2017	10.622.499,0	20.243.014€	8.355.873,0	34.327.030€	18.978.372,0	54.570.044 €
2018	10.475.832,0	19.928.819€	8.817.657,0	35.741.277€	19.293.489,0	55.670.095 €
2019	10.329.106,0	19.639.140€	9.368.778,0	36.417.184€	19.697.884,0	56.056.324 €
2020	10.233.236,0	19.932.647€	9.803.223,0	38.486.797€	20.036.459,0	58.419.444 €
% de variação (2010 e 2020)	-12,0%	-13,0%	83,5%	-55,2%	18,1%	-46,3%

O número total de embalagens dispensadas de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos e de antidepressivos em 2010 foi de 16.972.020 e em 2020 de 20.036.459, correspondendo a um aumento percentual de 18,1%.

O Gráfico 2 apresenta a evolução dos encargos do SNS com fármacos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos e antidepressivos, em Portugal continental, entre 2010 e 2020.

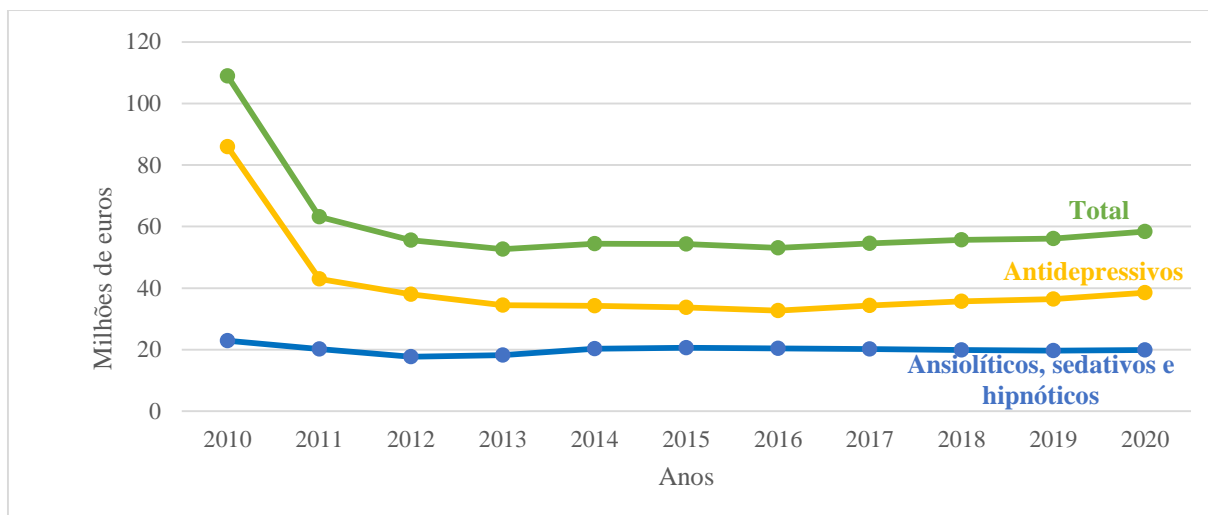


Gráfico 2. Evolução dos encargos do SNS com fármacos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos e antidepressivos, em Portugal continental, entre 2010 e 2020

No que se refere à despesa global com psicofármacos, verificou-se que em 2011 houve uma redução acentuada (de 42,0%) dos encargos suportados pelo SNS, em que em 2010 a despesa foi de 108.885.107 € e em 2011 de 63.187.968 € (Tabela 2). Os encargos globais voltaram a diminuir, mas mais ligeiramente (cerca de 12,0%), de 2011 para 2012, contudo, mantiveram-se relativamente estáveis nos restantes anos em estudo.

De acordo com o Gráfico 2, é visível que a descida abrupta dos encargos totais do SNS foi devida sobretudo aos antidepressivos, em que em 2010 a despesa foi de 85.979.619 € e em 2011 de 43.017.085 €, apresentando uma descida percentual de 99,9%.

4.2. Evolução do consumo por subgrupo farmacoterapêutico

4.2.1. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos

Os fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos atualmente consumidos em Portugal são divididos em seis classes segundo o Prontuário Terapêutico do Infarmed: BZD, novas substâncias quimicamente diferentes das BZD (imidazopiridinas), azopironas, anti-histamínicos, melatonina e extratos de plantas.

O Gráfico 3 apresenta a evolução do consumo dos fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos no nosso país entre 2010 e 2020. O Anexo 1 apresenta uma tabela com os valores absolutos para o consumo de embalagens de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por classe, bem como a percentagem de variação entre os anos de 2010 e 2020.

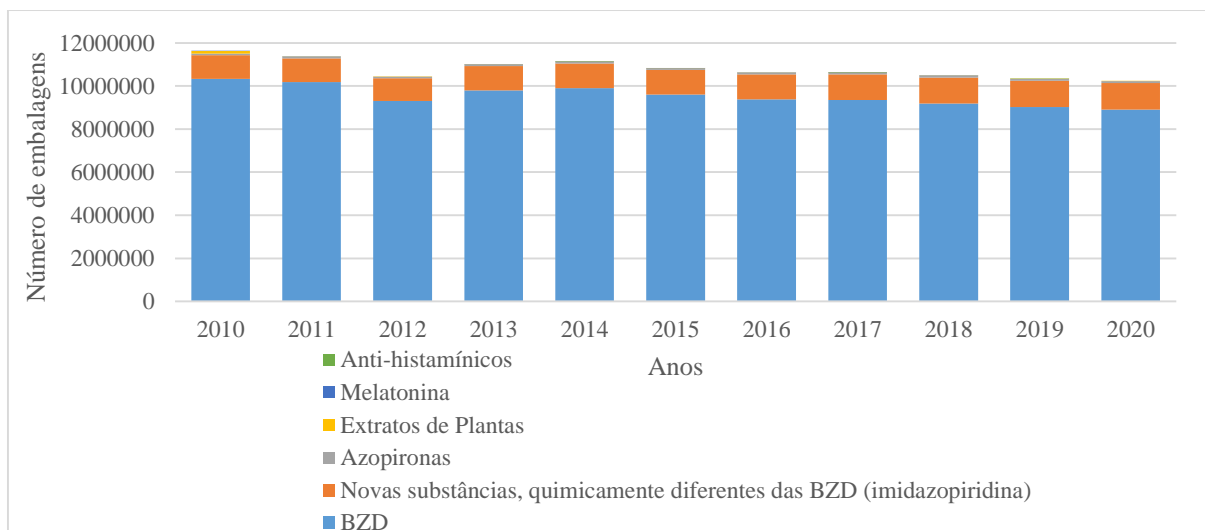


Gráfico 3. Evolução do consumo de fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos em Portugal continental entre 2010 e 2020.

Dentro das classes de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, as BZD foram os fármacos mais dispensados, com uma diferença notória dos restantes, representando 88,5% do total de embalagens de ansiolíticos dispensadas em Portugal nos anos considerados. Em segundo, encontram-se as novas substâncias quimicamente diferentes das BZD (imidazopiridinas), correspondendo à substância ativa zolpidem, com uma percentagem representativa de 10,7%. As azopironas (buspirona) apresentam uma percentagem de 0,8% e os extratos de plantas de 0,1%. Por fim, a melatonina e os anti-histamínicos (doxilamina) obtiveram uma percentagem pouco significativa do total de embalagens dispensadas de 0,00010% e 0,00002%, respetivamente. De referir que a doxilamina (Dormidina®) foi autorizada como medicamento não sujeito a receita médica apenas a partir de 2011 o que poderá justificar a baixa percentagem de embalagens dispensadas (INFOMED, 2021). Contudo, as BZD apresentaram um decréscimo percentual de 13,9% nas embalagens dispensadas no período em análise, enquanto as azopironas, a melatonina e as novas substâncias, quimicamente diferentes das BZD (imidazopiridinas) tiveram um aumento percentual de 30,0%, 25,0% e 12,9%, respetivamente.

4.2.2. Antidepressivos

De acordo com o Prontuário Terapêutico do Infarmed, os antidepressivos atualmente comercializados em Portugal são divididos nas seguintes classes: tricíclicos e afins, ISRS, ISRSN, IMAO tipo A, agonistas dos recetores da melatonina, a planta medicinal hipericão e outros (Infarmed, 2021). De salientar que o hipericão, enquanto medicamento sujeito a receita médica, deixou de ser comercializado a partir de 2014, o que poderá estar relacionado com o elevado grau de interações associado ao hipericão.

O Gráfico 4 apresenta a evolução anual do consumo de fármacos antidepressivos no nosso país entre 2010 e 2020. O Anexo 2 apresenta uma tabela com os valores absolutos para o consumo de embalagens de antidepressivos por classes, assim como a percentagem de variação do consumo de 2010 para 2020.

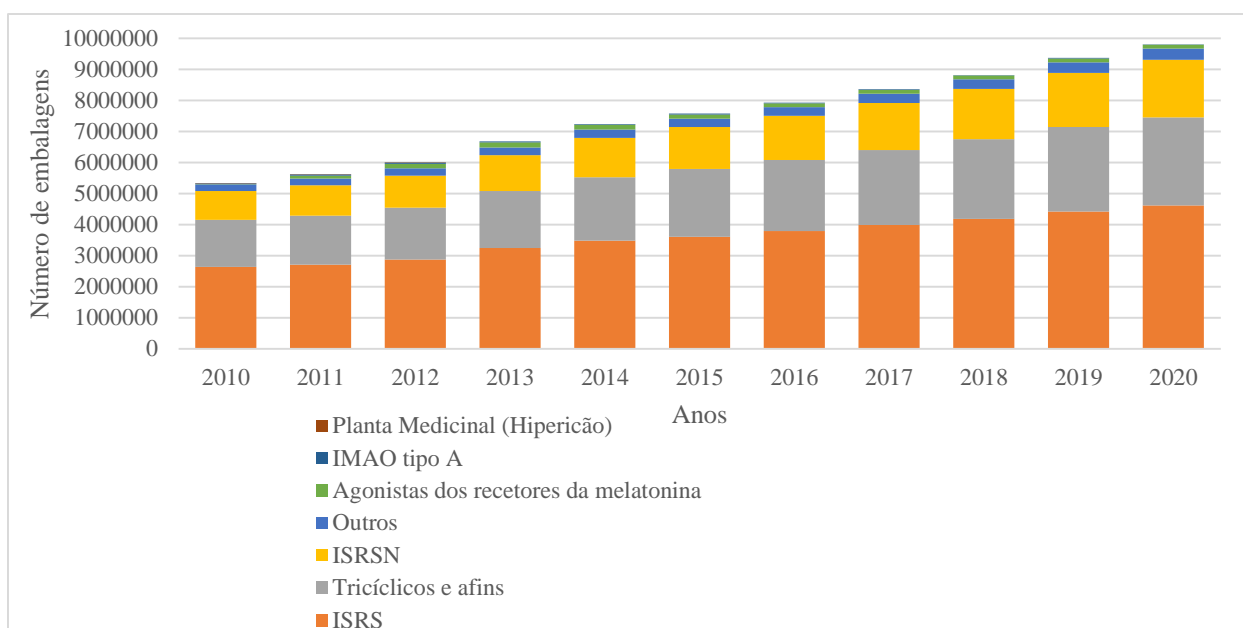


Gráfico 4. Evolução anual do consumo de fármacos antidepressivos em Portugal continental entre 2010 e 2020.

No período em análise (2010 a 2020), verificou-se que o consumo de antidepressivos aumentou de forma mais expressiva para os ISRSN, que apresentaram um aumento percentual no número de embalagens dispensadas de 100,9%, sendo seguidos pelos tricíclicos e afins, com 86,7%, e os ISRS com 75,2%.

Entre os antidepressivos, os fármacos mais dispensados foram os correspondentes à classe dos ISRS, representando 47,8% do total de embalagens dispensadas de antidepressivos, seguindo-se os tricíclicos e afins (28,6%) e os ISRSN (18,0%). Os outros, os agonistas dos recetores da melatonina, os IMAO tipo A e o hipericão correspondem a apenas 3,7%, 1,6%, 0,3% e 0,02%, respetivamente, do total de embalagens dispensadas.

4.3. Evolução do consumo anual de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por substância ativa

A Tabela 3 apresenta as classes de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos e as substâncias ativas pertencentes a cada classe comercializadas em Portugal no período em estudo. De salientar que a utilização do extrato de planta de lúpulo só ocorreu em 2017.

Tabela 3. Classes de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos e respetivas substâncias ativas comercializadas em Portugal de acordo com o Prontuário Terapêutico

Classes	Substância ativa
Anti-histamínicos	Doxilamina
BZD	Alprazolam
	Bromazepam
	Brotizolam
	Cetazolam
	Clobazam
	Clorazepato dipotássico
	Clordiazepóxido
	Cloxazolam
	Diazepam
	Estazolam
	Flunitrazepam
	Flurazepam
	Halazepam
	Loflazepato de etilo
	Loprazolam
	Lorazepam
	Mexazolam
	Midazolam
	Oxazepam
	Prazepam
	Temazepam
	Triazolam
Novas substâncias, quimicamente diferentes das BZD (imidazopiridina)	Zolpidem
Azopironas	Buspirona
Extratos de plantas	Lúpulo
	Valeriana
Melatonina	Melatonina

O Gráfico 5 mostra a evolução de BZD, por substância ativa, dispensadas em Portugal entre 2010 e 2020. O Anexo 3 apresenta uma tabela com os valores absolutos para o número de embalagens de BZD, por substância ativa, dispensadas em Portugal entre 2010 e 2020 e a percentagem de variação.

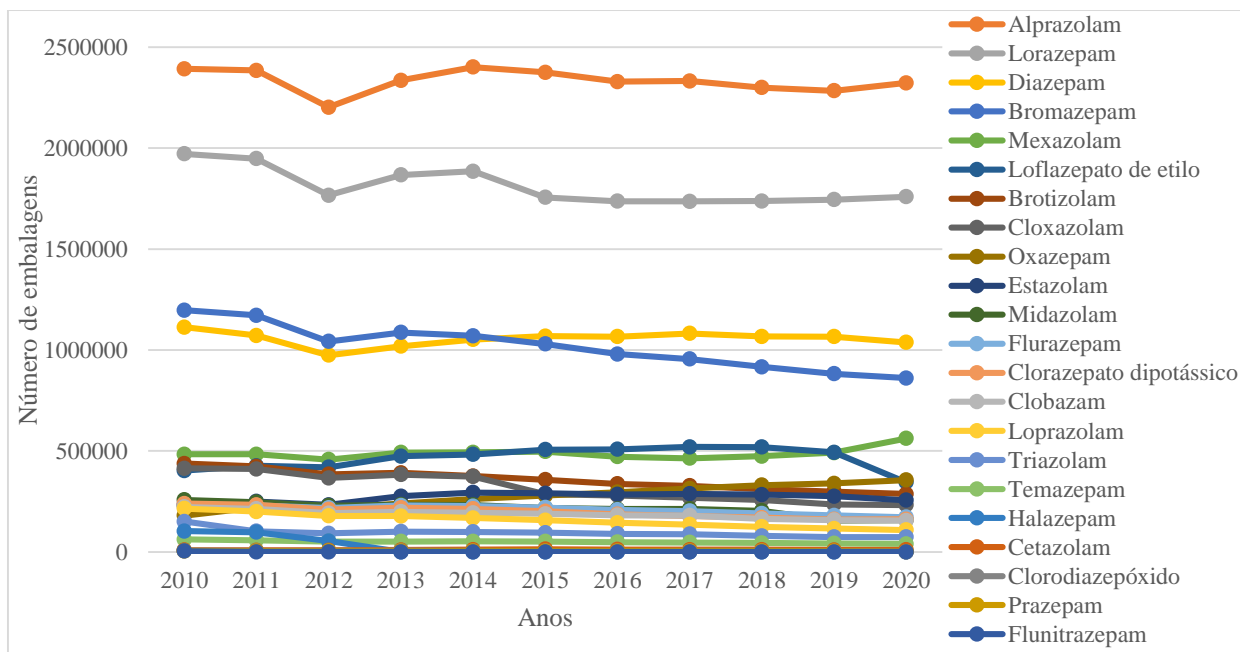


Gráfico 5. Número de embalagens de BZD, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental entre 2010 e 2020.

No Gráfico 5 é visível que as cinco substâncias ativas mais consumidas foram o alprazolam, lorazepam, diazepam, bromazepam e mexazolam. O número de embalagens dispensadas da substância ativa mais consumida, o alprazolam em 2010 foi de 2.392.312 e em 2020 de 2.322.192, não ocorrendo variação ao longo dos anos. De uma forma geral, quase todas as BZD tiveram um decréscimo percentual entre 2010 e 2020 em Portugal continental, com exceção das substâncias ativas oxazepam, cetazolam, mexazolam e estazolam, que mostraram um crescimento percentual de 97,7%, 21,8%, 16,2% e 11,0%, respetivamente (Anexo 3).

Estas BZD foram em seguida divididas consoante as suas ações em: BZD ansiolíticas e BZD hipnóticas e sedativas. Para uma melhor visualização dos resultados, as BZD foram ainda classificadas segundo o seu tempo de semivida (Katzung *et al.*, 2012; Guimarães *et al.*, 2014) (Tabela 4).

Tabela 4. Classificação das BZD quanto ao tipo e duração de ação

Valor médio de tempo semivida (h)	Ansiolíticas	Hipnóticas e Sedativas
Curta (<12h)		Brotizolam Loprazolam Midazolam Triazolam
Intermédia (12-24h)	Alprazolam Bromazepam Lorazepam Halazepam Oxazepam	Estazolam Flunitrazepam Temazepam
Longa (>24h)	Cetazolam Clobazam Clorazepato dipotássico Clordiazepóxido Cloxazolam Diazepam Loflazepato de etilo Mexazolam Prazepam	Flurazepam

O Gráfico 6 apresenta a evolução do consumo de BZD ansiolíticas e BZD hipnóticas e sedativas em Portugal entre 2010 e 2020. O Anexo 4 apresenta a tabela com os valores absolutos do número de embalagens dispensadas de BZD ansiolíticas e BZD hipnóticas e sedativas para cada ano em análise, bem como o total de embalagens e a percentagem de variação entre os anos de 2010 e 2020. É importante destacar que o flunitrazepam deixou de ser comercializado em 2010 (*Rohypnol*®), bem como o halazepam em 2015 (*Pacinone*®) (INFOMED, 2021). No presente estudo, o flunitrazepam foi consumido até 2012 e o halazepam em 2016.

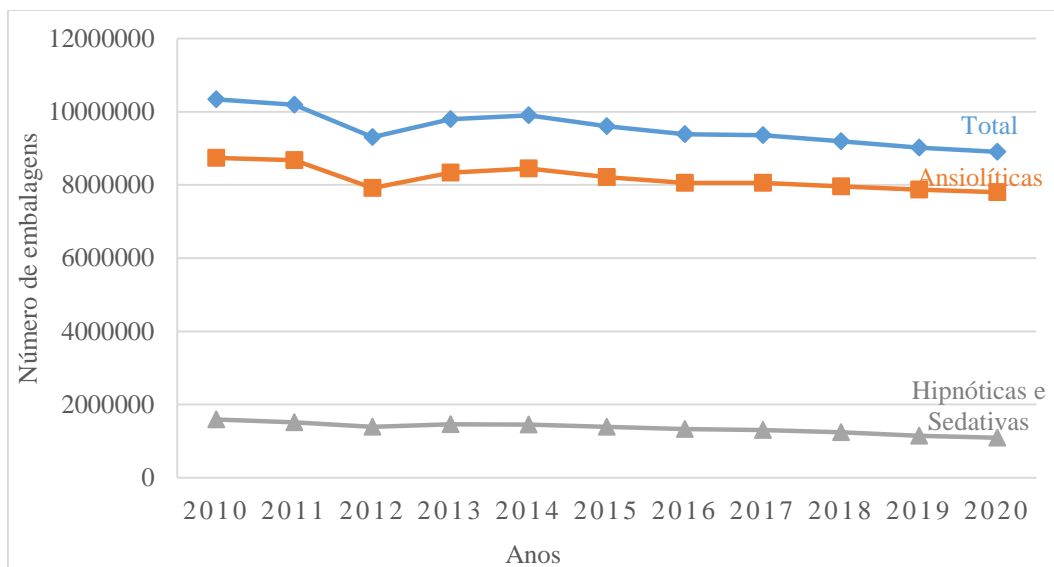


Gráfico 6. Evolução do consumo de BZD ansiolíticas e de BZD hipnóticas e sedativas em Portugal continental entre 2010 e 2020.

De acordo com o Gráfico 6, no período em análise, o consumo total das BZD manteve-se em geral constante, com exceção no ano 2012 em que ocorreu um decréscimo de 8,7%. O número total de embalagens dispensadas desta classe em 2010 foi de 10.334.846, e em 2020 de 8.900.561.

As BZD ansiolíticas representaram entre 2010 e 2020 aproximadamente 85,8% do total de embalagens de BZD comercializadas em Portugal, enquanto as BZD hipnóticas e sedativas representam cerca de 14,2%.

De uma forma geral, quer para as BZD ansiolíticas quer para as hipnóticas e sedativas verificou-se um decréscimo percentual entre 2010 e 2020 de, respetivamente, 10,7% e 31,2%.

O Gráfico 7 mostra a evolução BZD, por tipo e duração de ação, em Portugal continental entre 2010 e 2020. O Anexo 5 apresenta os valores absolutos do número de embalagens dispensadas de BZD por tipo e duração de ação para cada ano em análise e a percentagem de variação entre 2010 e 2020.

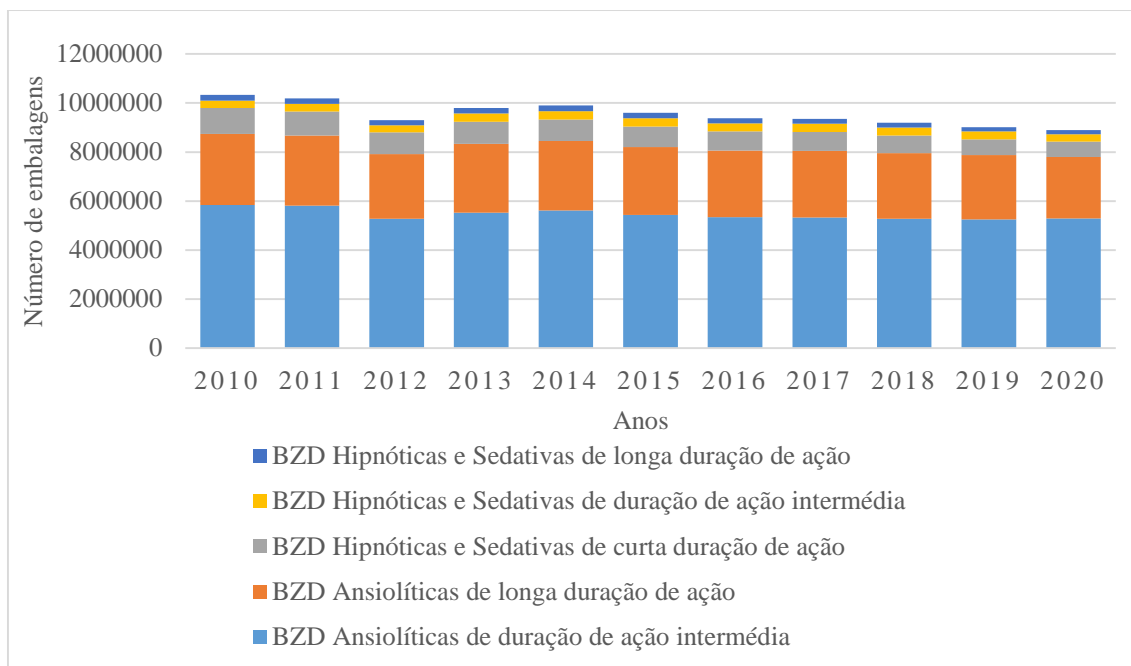


Gráfico 7. Evolução da utilização de BZD, por tipo e duração de ação, em Portugal continental entre 2010 e 2020.

De acordo com o Gráfico 7, pode-se observar que as BZD ansiolíticas de duração de ação intermédia foram as mais dispensadas no período em estudo, representando uma média de 57,2% do total das embalagens dispensadas em Portugal, seguindo-se as BZD ansiolíticas de longa duração de ação com 28,6%. Quanto às BZD hipnóticas e sedativas, as de curta duração de ação representaram aproximadamente 8,6% do total das embalagens dispensadas no nosso país, seguindo-se as de ação intermédia com 3,4% e por fim as de longa duração de ação com apenas 2,2%.

O Gráfico 8 mostra a evolução da dispensa de embalagens de BZD ansiolíticas de ação intermédia em Portugal continental entre 2010 e 2020. O Anexo 6 apresenta os valores absolutos do número de embalagens dispensadas de BZD ansiolíticas de ação intermédia para cada ano em análise, e a percentagem de variação.

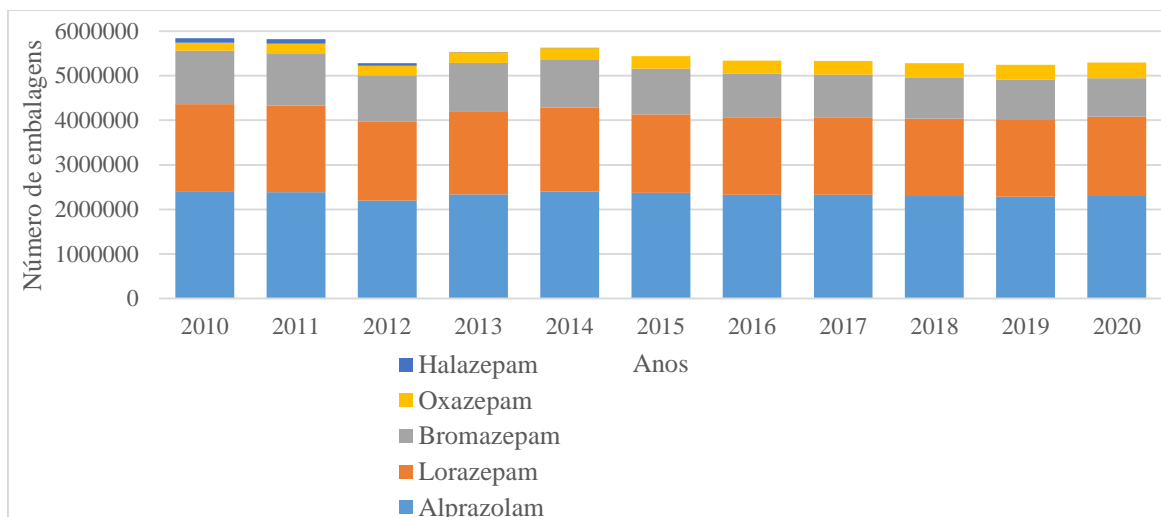


Gráfico 8. Evolução da dispensa de embalagens de BZD ansiolíticas de ação intermédia em Portugal continental entre 2010 e 2020.

No Gráfico 8, verifica-se que as BZD ansiolíticas de ação intermédia mantiveram-se de uma forma geral constantes ao longo do tempo. O alprazolam foi a substância ativa com maior número médio de embalagens dispensadas nos anos considerados, com um total de embalagens dispensadas de 25.652.174, representando 42,7% do total de embalagens dispensadas de BZD ansiolíticas de ação intermédia em Portugal. Segue-se o lorazepam com 33,2%, o bromazepam com 18,6%, o oxazepam com 5,1% e por fim o halazepam com 0,4%

De salientar que apenas o oxazepam apresentou um crescimento percentual de 97,7% do número de embalagens dispensadas em Portugal (Anexo 6). Todas as restantes substâncias apresentaram um decréscimo percentual, sendo que o halazepam deixou de ser consumido a partir de 2017.

O Gráfico 9 apresenta a evolução do consumo de BZD ansiolíticas de ação longa em Portugal entre 2010 e 2020. O Anexo 7 apresenta os valores absolutos do número de embalagens dispensadas de BZD ansiolíticas de ação longa para cada ano em análise, e a percentagem de variação entre 2010 e 2020.

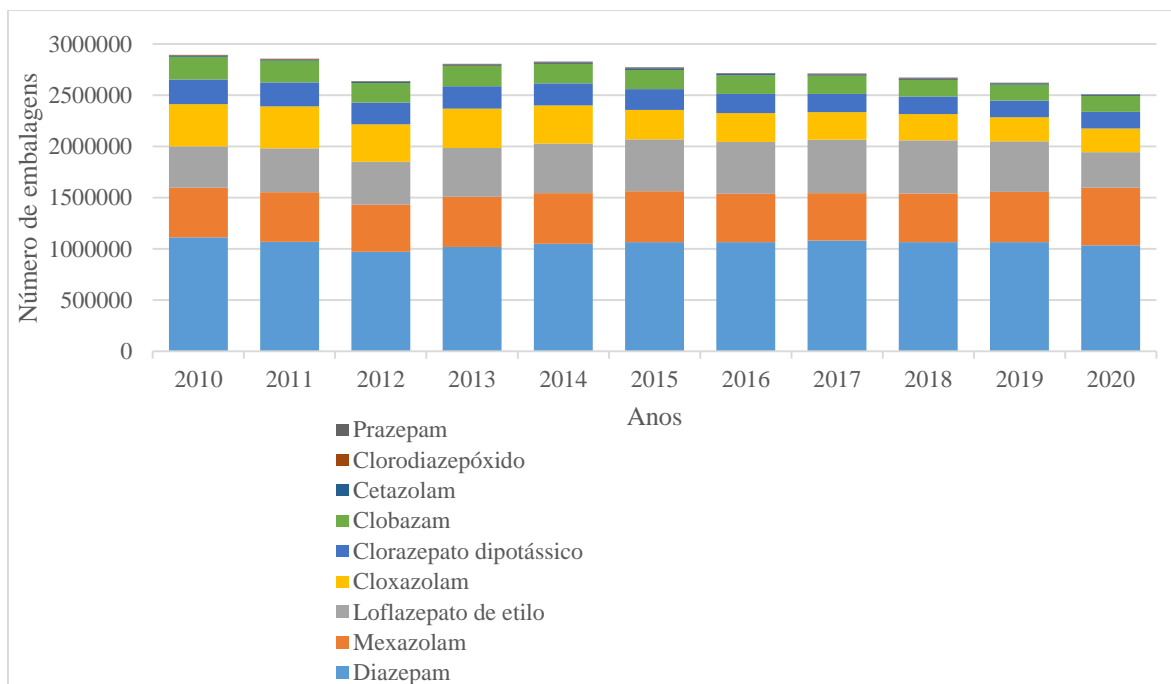


Gráfico 9. Evolução da dispensa de embalagens de BZD ansiolíticas de ação longa em Portugal continental entre 2010 e 2020.

Entre todas as BZD ansiolíticas de ação longa, a substância ativa mais dispensada nos anos considerados foi o diazepam, com um número total de embalagens dispensadas de 11.617.458, o que representa 38,7% do total das BZD ansiolíticas de ação longa dispensadas em Portugal. A segunda substância ativa mais dispensada corresponde ao mexazolam, com 17,9%, imediatamente seguido do loflazepato de etilo com 17,0%. Segue-se o cloxacolam (11,7%), o clorazepato dipotássico (7,2%), o clobazam (6,8%), o cetazolam (0,4%), o clordiazepóxido (0,17%) e por fim o prazepam (0,16%).

O Gráfico 10 apresenta os valores absolutos do número de embalagens dispensadas de BZD hipnóticas e sedativas de ação curta, por substância ativa, em Portugal, entre 2010 e 2020. O Anexo 8 apresenta os valores absolutos do número de embalagens dispensadas de BZD hipnóticas e sedativas de ação curta para cada ano em análise, bem como a percentagem de variação entre 2010 e 2020.

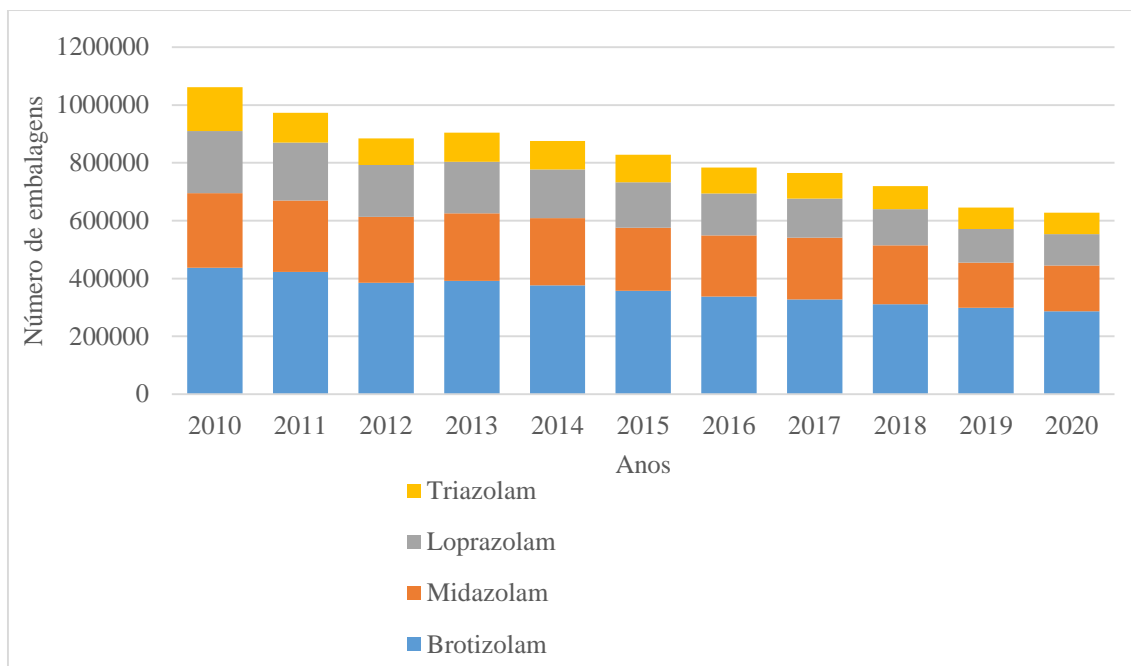


Gráfico 10. Evolução da dispensa de embalagens de BZD hipnóticas e sedativas de ação curta em Portugal, entre 2010 e 2020.

Entre todas as BZD hipnóticas e sedativas de ação curta, a substância ativa mais dispensada nos anos considerados foi o brotizolam, com maior número médio de embalagens dispensadas, representando uma média de 43,4% entre 2010 e 2020. Segue-se o midazolam, o loprazolam e o triazolam correspondendo a 26,0%, 19,0% e 11,5%, respetivamente.

O Gráfico 11 apresenta os valores absolutos do número de embalagens dispensadas de BZD hipnóticas e sedativas de ação intermédia, por substância ativa, em Portugal, entre 2010 e 2020. O Anexo 9 apresenta os valores absolutos do número de embalagens dispensadas de BZD hipnóticas e sedativas de ação intermédia para cada ano em análise, assim como a percentagem de variação (2010 e 2020).

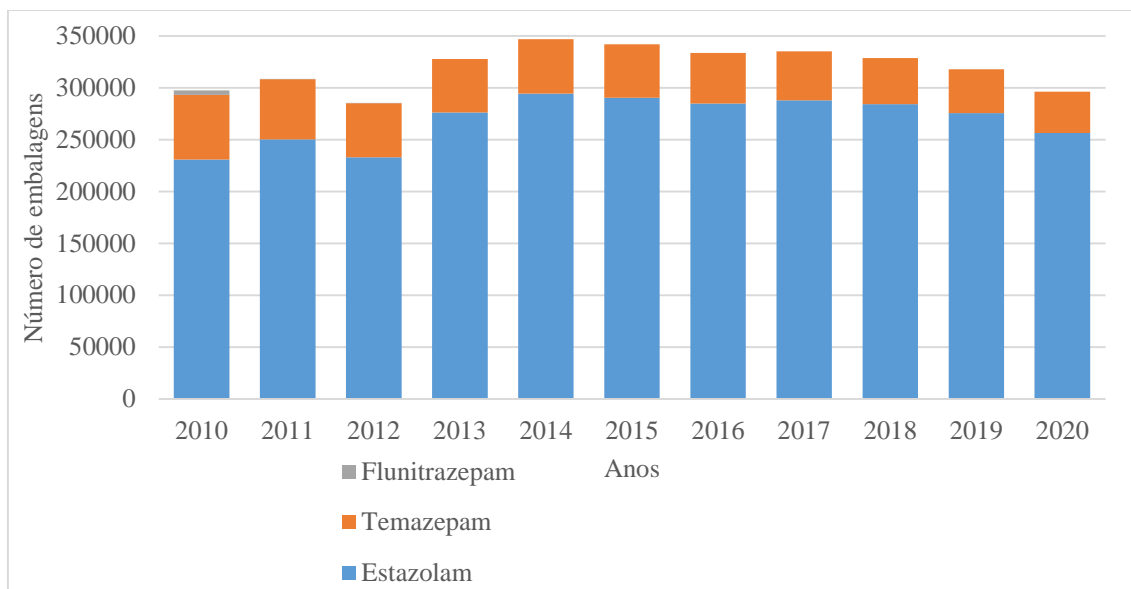


Gráfico 11. Evolução da dispensa de embalagens de BZD hipnóticas e sedativas de ação intermédia em Portugal, entre 2010 e 2020.

O estazolam foi a substância ativa com maior número médio de embalagens dispensadas, representando uma média de 84,2% do total de embalagens de BZD hipnóticas e sedativas de ação intermédia comercializadas em Portugal nos anos considerados. Segue-se o temazepam com 15,6% e por último o flunitrazepam com 0,1% (que deixou de ser comercializado em Portugal). Apenas para a substância ativa estazolam se observou um crescimento percentual (de 11,0%), sendo que no ano 2010 o total de embalagens dispensadas foi 230.937 e no ano 2020 de 256.435.

Quanto ao grupo das BZD hipnóticas e sedativas de ação longa apenas se encontra a substância ativa flurazepam. Esta teve um total de embalagens dispensadas de 2.316.025 entre 2010 e 2020 em Portugal continental, tendo-se verificado uma diminuição ao longo dos anos considerados de 26,7%, em que no ano 2010 o número de embalagens total foi de 235.271 e no ano 2020 de 172.354.

4.4.Evolução do consumo anual de antidepressivos por substância ativa

Os antidepressivos consumidos em Portugal no período em estudo são apresentados na Tabela 5.

De notar que, no presente estudo, a introdução da substância ativa vortioxetina ocorreu apenas em 2016. Já o hipericão e a associação amitriptilina + perfenazina deixaram de ser comercializados em 2013 (*Procalmil®*) e 2015 (*Mutabon D®*), respetivamente (INFOMED, 2021). No presente estudo, o hipericão foi consumido até 2013 e a amitriptilina + perfenazina até 2014.

Tabela 5. Classes de antidepressivos e respetivas substâncias ativas comercializadas em Portugal de acordo com o Prontuário Terapêutico

Classificação	Substância ativa
Tricíclicos e afins	Amitriptilina
	Amitriptilina + Perfenazina
	Clomipramina
	Dosulepina
	Imipramina
	Maprotilina
	Mianserina
	Mirtazapina
	Nortriptilina
	Reboxetina
	Trazodona
Trimipramina	
ISRS	Citalopram
	Escitalopram
	Fluoxetina
	Fluvoxamina
	Paroxetina
	Sertralina
Vortioxetina	
ISRSN	Duloxetina
	Milnaciprano
	Venlafaxina
IMAO tipo A	Moclobemida
	Pirlindol
Agonistas dos recetores da melatonina	Agomelatina
Outros	Bupropiona
	Tianeptina
Planta Medicinal	Hipericão

- **Tricíclicos e afins**

O Gráfico 12 apresenta a evolução do consumo de antidepressivos tricíclicos e afins, por substância ativa, em Portugal continental entre 2010 e 2020. O Anexo 10 apresenta os valores absolutos do número de embalagens dispensadas, por substância ativa, dos antidepressivos tricíclicos e afins para cada ano em análise, e a percentagem de variação entre 2010 e 2020.

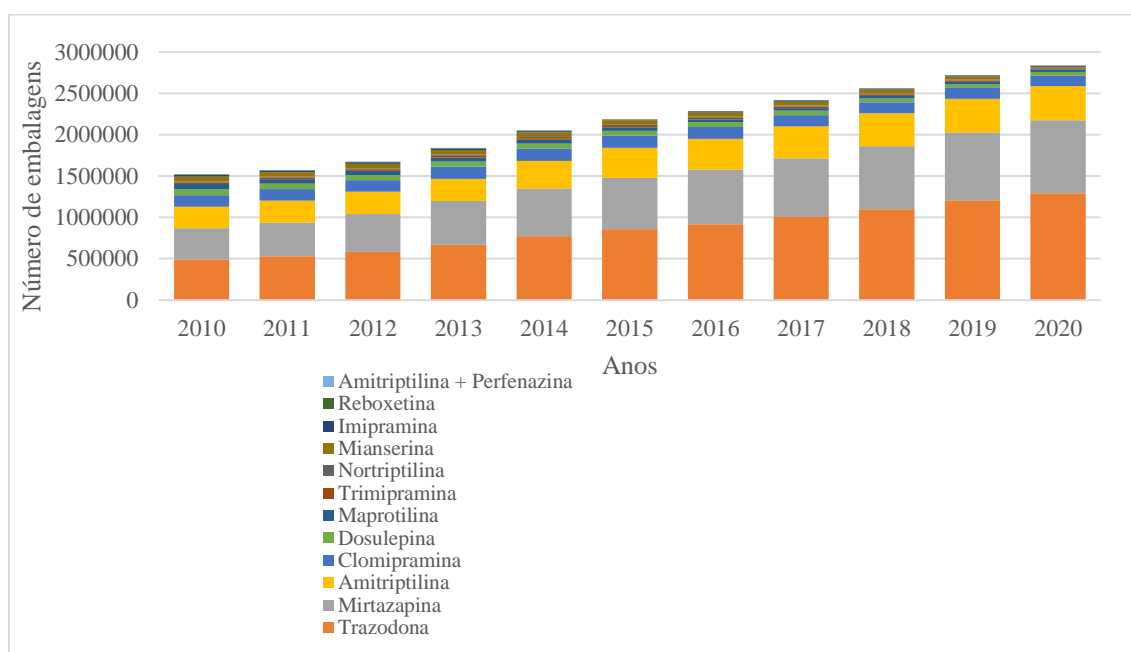


Gráfico 12. Número de embalagens de antidepressivos tricíclicos e afins, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental entre 2010 e 2020.

Entre 2010 e 2020 (Gráfico 12), a substância ativa mais dispensada em Portugal foi a trazodona, representando 39,8% do total dos antidepressivos tricíclicos e afins, seguindo-se a mirtazapina (28,8%), a amitriptilina (15,8%), a clomipramina (6,5%) e a dosulepina (2,7%). As restantes substâncias representam uma baixa percentagem, com 2,2%, 1,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,2%, 0,0004%, correspondendo respetivamente à mianserina, maprotilina, trimipramina, imipramina, nortriptilina, reboxetina e amitriptilina + perfenazina. Esta última deixou de ser comercializada em 2015 (INFOMED, 2021).

No total, ocorreu um crescimento neste grupo bastante evidente de 86,7%, sendo que os fármacos trazodona, mirtazapina e amitriptilina obtiveram um crescimento ainda mais acentuado de 164,6%, 132,5% e 57,9% respetivamente, enquanto a nortriptilina apenas

apresentou um crescimento percentual de 18,1%. Para todos os restantes antidepressivos desta classe ocorreu uma diminuição percentual como se mostra no Anexo 10.

- **ISRS**

O Gráfico 13 mostra a evolução do consumo dos fármacos pertencentes à classe dos ISRS por substância ativa entre 2010 e 2020. O Anexo 11 apresenta uma tabela com os valores absolutos para o número de embalagens dispensadas dos ISRS por substância ativa das respetivas substâncias ativas para cada ano em análise, e a percentagem de variação entre 2010 e 2020.

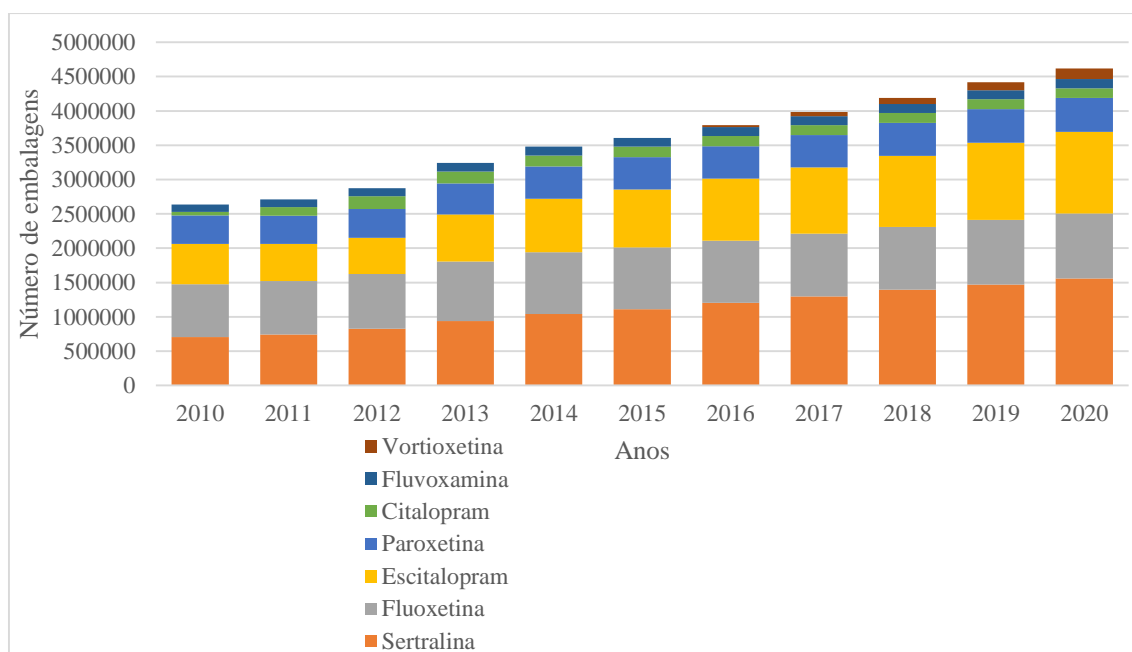


Gráfico 13. Número de embalagens de antidepressivos ISRS, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental entre 2010 e 2020.

A substância ativa que apresenta um maior nível de consumo foi a sertralina, a qual continua com uma tendência crescente, como se observa no Gráfico 13. No período em análise, esta foi responsável por representar uma média de 31,0% do total de embalagens de antidepressivos da classe dos ISRS consumidos em Portugal. Segue-se a fluoxetina como a segunda substância mais dispensada, representando 24,4% do total dos ISRS dispensados entre 2010 e 2020. Em seguida, aparece o escitalopram (23,2%), a paroxetina (12,8%), o citalopram (3,9%), a fluvoxamina (3,5%) e por fim a vortioxetina (com apenas 1,1%).

Todas as substâncias ativas entre 2010 e 2020 apresentaram um aumento percentual no período em análise de 120,5%, 176,5%, 102,9%, 22,8%, 22,5%, 19,7%, para a sertralina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina e à paroxetina, respetivamente (Anexo 11). A vortioxetina só foi introduzida no mercado em 2013 (Brintellix®) (INFOMED, 2021) e de 2016 até 2020 apresentou um crescimento percentual bastante notório de 447,0% de acordo com o Gráfico 13.

- **ISRSN**

O Gráfico 14 mostra a evolução do consumo dos fármacos pertencentes à classe dos ISRSN por substância ativa entre 2010 e 2020. O Anexo 12 apresenta uma tabela com os valores absolutos para o número de embalagens dispensadas dos ISRSN, por substância ativa, para cada ano em análise e a percentagem de variação (2010 e 2020).

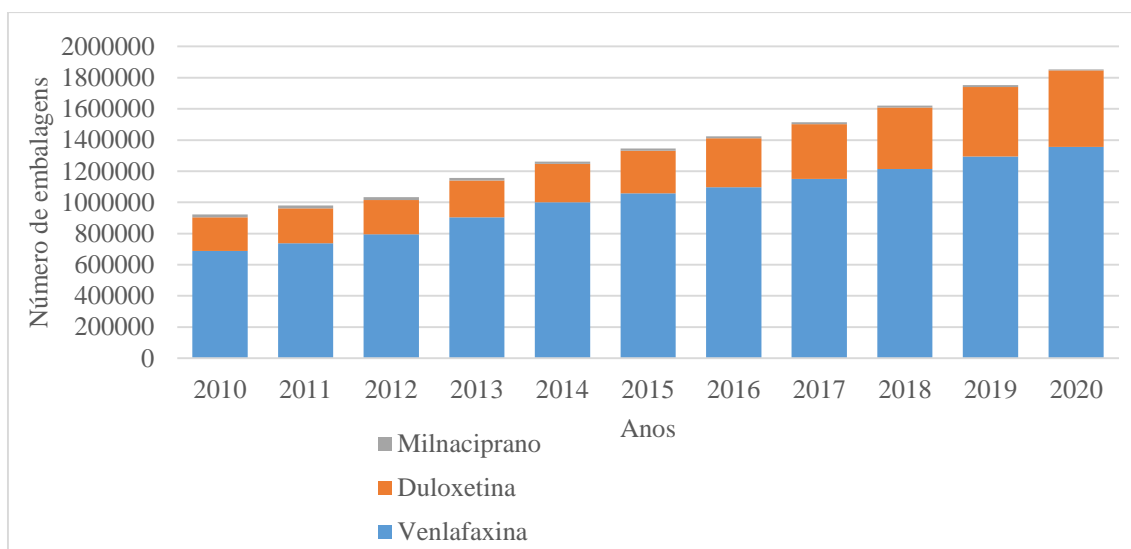


Gráfico 14. Número de embalagens de antidepressivos ISRSN, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental entre 2010 e 2020.

De acordo com o Gráfico 14, na classe dos ISRSN a venlafaxina foi a substância ativa mais dispensada entre 2010 e 2020, representando uma média de 76,0% do total dos fármacos antidepressivos pertencentes a esta classe em Portugal. Segue-se a duloxetina com uma percentagem de 22,9% e, por último, o milnaciprano com 1,1%.

De notar que a duloxetine apresentou um aumento percentual bastante pronunciado (127,8%) ao longo dos anos em análise, assim como a venlafaxina com um crescimento de 97,0%.

- **IMAO tipo A**

O Gráfico 15 mostra a evolução do consumo dos fármacos pertencentes à classe dos IMAO tipo A por substância ativa entre 2010 e 2020. O Anexo 13 apresenta uma tabela com os valores absolutos para o número de embalagens dispensadas dos IMAO tipo A, por substância ativa, para cada ano em análise e a percentagem de variação (2010 e 2020).

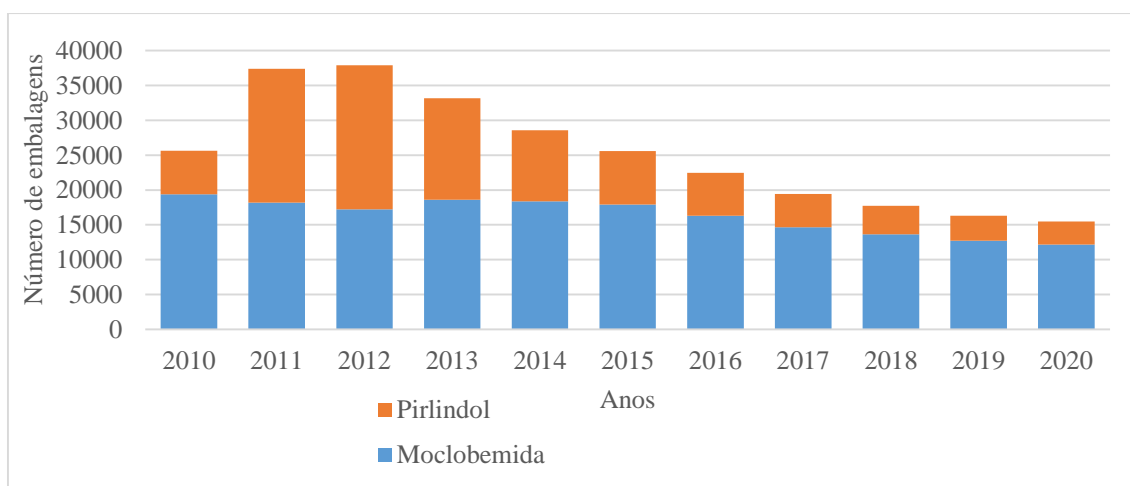


Gráfico 15. Número de embalagens de antidepressivos IMAO tipo A, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental entre 2010 e 2020.

Pela análise do Gráfico 15, observa-se que a moclobemida foi a substância ativa mais dispensada entre 2010 e 2020, representando uma média de 64,1% do total dos fármacos antidepressivos pertencentes a esta classe em Portugal, enquanto o pirlindol obteve 55,9%. Contudo, é visível que nos anos de 2011 e 2012 o pirlindol ultrapassou a moclobemida com um crescimento entre estes anos de 6,7%, e a partir daí o seu decréscimo foi notório até 2020 (Anexo 13).

- **Outros antidepressivos**

O Gráfico 16 mostra a evolução do consumo das substâncias ativas dos restantes antidepressivos (agomelatina, bupropiona, tianeptina, hipericão) entre 2010 e 2020. O Anexo 14 apresenta uma tabela com os valores absolutos para o para o número de

embalagens dispensadas destas substâncias ativas, por substância ativa, para cada ano em análise e a percentagem de variação (2010 e 2020).

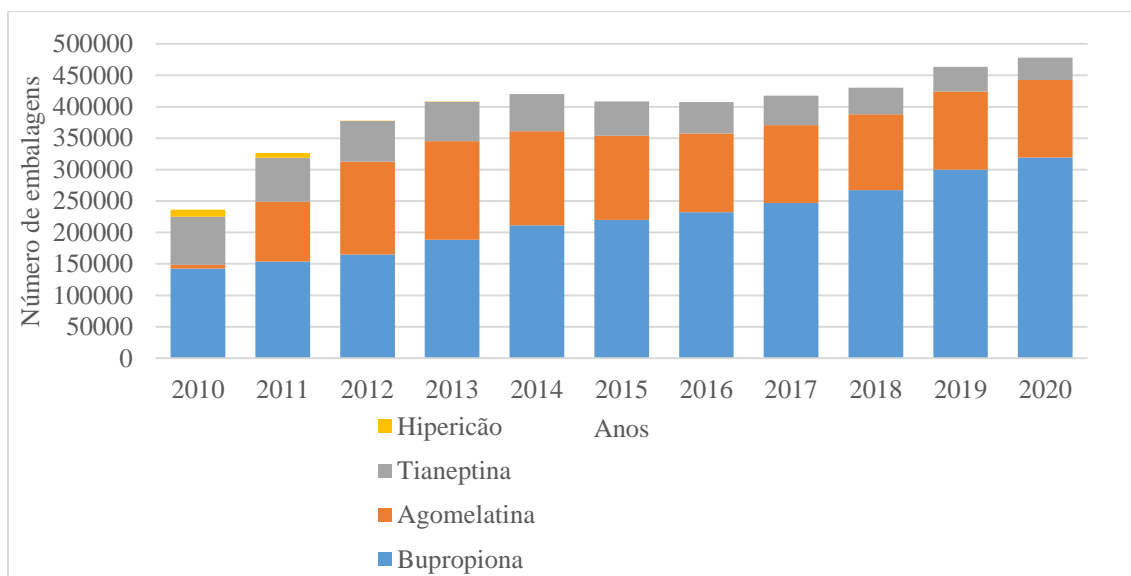


Gráfico 16. Número de embalagens dos restantes antidepressivos, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental, entre 2010 e 2020.

É visível no Gráfico 16 que a substância ativa bupropiona obteve um crescimento percentual de 123,7% entre 2010 e 2020, enquanto a agomelatina teve um crescimento muito acentuado de 1.923,5%. Quanto às restantes substâncias, a tianeptina e o hiperiçã, verificou-se um decréscimo ao longo dos anos em estudo (Anexo 14).

4.5. Evolução anual do consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por região de saúde

O Gráfico 17 mostra a evolução do consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por região de saúde de Portugal continental entre 2010 e 2020. O Anexo 15 indica uma tabela com os valores absolutos para o consumo, em número de embalagens, de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por região de saúde no período em análise e a percentagem de variação.

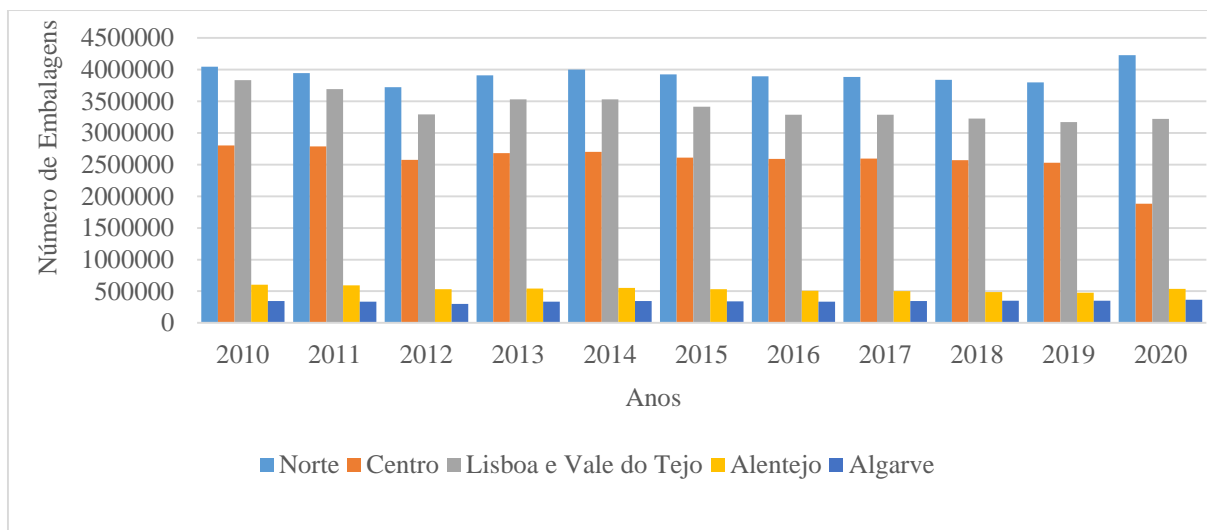


Gráfico 17. Evolução do consumo total de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por região de saúde de Portugal continental entre 2010 e 2020.

O consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos diminuiu em quase todas as regiões de saúde de Portugal continental entre 2010 e 2020, com a exceção das regiões do Algarve e Norte que ocorreu um aumento percentual de 6,1 e 4,5%, respetivamente. A região Norte é a que apresenta maior número de embalagens dispensadas, 43.203.739, correspondendo a uma média de 36,4% entre 2010 e 2020 relativo ao total de embalagens de ansiolíticas, sedativos e hipnóticos consumidas em Portugal. As regiões Lisboa e Vale do Tejo, Centro Alentejo e Algarve apresentaram uma percentagem de 31,6%, 23,9%, 4,9% e 3,2%, respetivamente.

4.6.Evolução anual do consumo de antidepressivos por região de saúde

O Gráfico 18 mostra a evolução do consumo de antidepressivos por região de saúde de Portugal continental entre 2010 e 2020. O Anexo 16 indica uma tabela com os valores absolutos para o consumo, em número de embalagens, de antidepressivos por região de saúde nos anos em análise, bem como a percentagem de variação (2010 e 2020).

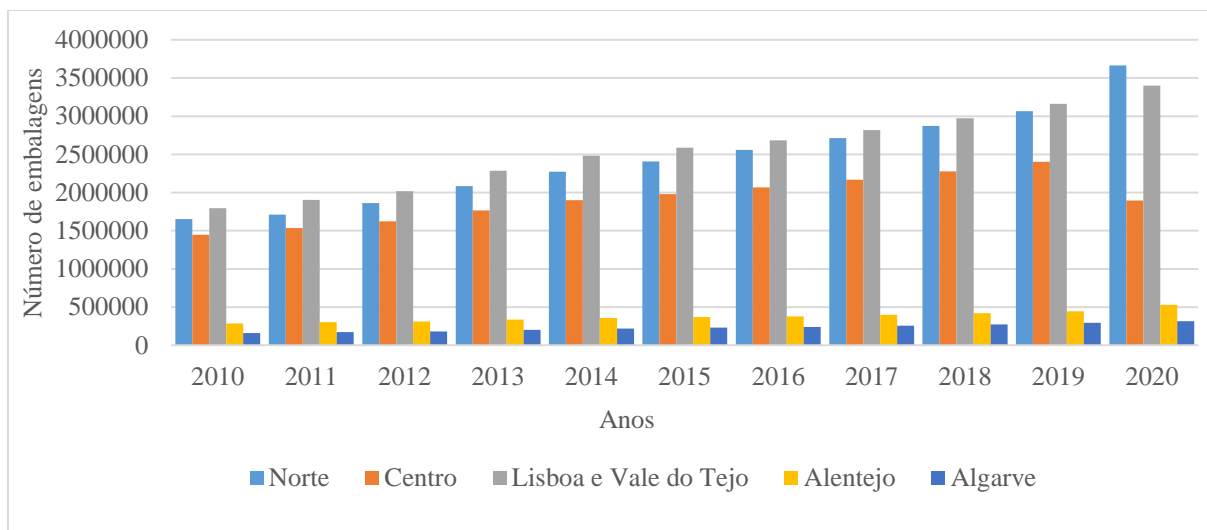


Gráfico 18. Evolução do consumo total de antidepressivos por região de saúde de Portugal continental, entre 2010 e 2020.

O consumo de antidepressivos aumentou progressivamente em todas as regiões de saúde de Portugal continental entre 2010 e 2020, sendo a região de Lisboa e Vale do Tejo a que apresentou maior número de embalagens dispensadas de antidepressivos, com um valor de 28.117.543, representando uma média de 34,0% do total de embalagens de antidepressivos consumidas em Portugal nos anos em análise. A região do Norte ficou imediatamente a seguir, representando 32,5% do total de embalagens dispensadas, seguindo-se as regiões Centro, Alentejo e Algarve com 25,5%, 5,0% e 3,1%, respetivamente.

Em todas as regiões ocorreu um aumento percentual entre 2010 e 2020, sendo a região Norte a que apresenta maior destaque com um valor de 121,7%. As regiões Algarve, Lisboa e Vale do Tejo e Alentejo obtiveram valores de crescimento próximos entre 2010 e 2020 com 98,6%, 89,4% e 84,1%, respetivamente. Por fim, a que teve um aumento percentual menos acentuado foi a região Centro com um valor de 30,9%.

V. DISCUSSÃO

Tanto quanto é do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avalia a evolução da utilização de ansiolíticos e antidepressivos em Portugal entre 2010 e 2020. Verificou-se que o número de embalagens dispensadas de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos se manteve relativamente estável, apresentando uma tendência de decréscimo (-12,0% entre 2010 e 2020), enquanto que para os antidepressivos se observa um claro aumento anual da dispensa destes ao longo do período avaliado (+83,5% entre 2010 e 2020). Contudo, os ansiolíticos foram os psicofármacos mais consumidos, representando uma média de 58,9% do total de embalagens dispensadas em Portugal nos anos considerados. Já os antidepressivos tiveram uma percentagem média representativa de 41,1%.

É importante ressaltar que, no presente estudo, o consumo foi avaliado pela prescrição e dispensa destes fármacos em número de embalagens. No entanto, a maioria dos estudos realizados neste âmbito, e que são referidos em seguida para fins comparativos, utiliza uma metodologia diferente para efetuar a análise do consumo de psicofármacos, sendo a sua utilização expressa em doses diárias definidas por mil habitantes por dia (DHD).

A nível nacional, foram publicados dois estudos pelo Infarmed, Furtado (2013) e Furtado e Fernandes (2020), que permitem analisar a evolução do consumo destes psicofármacos nos últimos 20 anos em Portugal (de 2000 a 2019). O primeiro estudo, cujo objetivo foi monitorizar a utilização de psicofármacos no período de 2000 e 2012, mostra que o consumo de psicofármacos aumentou em todos os subgrupos mas de forma mais marcada nos antidepressivos (+240%), sendo que o uso de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos aumentou de modo menos acentuado (+6%) apesar de ser o subgrupo com maior utilização (96 DHD) (Furtado, 2013). Os resultados do estudo mais recente, que monitorizou a utilização e despesa de ansiolíticos e antidepressivos no nosso país no período de 2010 a 2019, mostraram a mesma tendência de consumo (em DHD) destes psicofármacos que a observada no presente trabalho (em número de embalagens), com uma estabilização na utilização de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, e um aumento significativo na dispensa de antidepressivos. De acordo com estes autores, estes resultados podem ser devido às estratégias implementadas de descontinuidade de prescrição de BZD em situações de ansiedade generalizada (Furtado e Fernandes, 2020).

Contudo, apesar deste consumo crescente dos fármacos antidepressivos, foram os ansiolíticos, hipnóticos e sedativos os mais consumidos entre 2010 e 2020, representando uma média do total de embalagens dispensadas de 58,9%. Além disto, a diminuição do consumo de BZD também pode estar relacionada com o facto dos clínicos e da população em geral estar mais ciente do risco de dependência e dos efeitos colaterais das BZD. Ainda pode ter sido devido às medidas mais restritas de prescrição e dispensa de BZD, que definem que em certos medicamentos (onde se incluem as BZD) apresentam normas de prescrição e dispensa mais controladas, devido ao facto de serem classificados como tratamento de curta ou média duração, e desta forma, apenas é permitido a prescrição de duas embalagens com uma validade de 60 dias consecutivos, contados a partir da data da emissão da receita médica. Por outro lado, os antidepressivos não obedecem à regra anterior, podendo ser prescritos até 6 embalagens com uma validade de 6 meses (INFARMED, 2019). Quanto ao aumento do consumo de antidepressivos, este pode dever-se a várias razões como o aumento crescente de depressão desde 2011 (DGS, 2017). Além disto, os antidepressivos são o tratamento de eleição para o tratamento da ansiedade generalizada no idoso, uma vez que em grande parte os casos de ansiedade e depressão estão associados (Flint, 2005).

Importa notar que o período considerado no presente estudo inclui um ano da pandemia da Covid-19, o ano 2020. E nesse ano a pandemia não parece ter tido impacto na dispensa destes psicofármacos pois a percentagem de variação entre 2019 e 2020 aumentou 4,6% nos antidepressivos, bem como os encargos totais do SNS aumentou 4,2%, enquanto os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos diminuíram 0,9%. No entanto, é expectável que este e os próximos anos pós-pandemia mostrem alteração do consumo destes fármacos.

No grupo dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, as BZD foram os fármacos mais consumidos representando nesta classe 88,5% do total de embalagens dispensadas em Portugal, contudo, foi visível um ligeiro decréscimo (de 13,9%) ao longo dos anos em estudo. Dentro das BZD, as ansiolíticas de duração intermédia foram as mais consumidas, sendo a substância alprazolam dentro deste grupo a mais dispensada. Este elevado consumo pode ser explicado por um lado à popularidade do fármaco, mas também devido à ação *off label* do alprazolam no tratamento da depressão (Marwijk *et al.*, 2012). Os resultados encontrados também vão de encontro ao estudo de Furtado (2013), onde se observou que o alprazolam também foi a substância mais consumida entre 2000 a 2012,

e verificou-se um aumento da proporção da utilização de BZD ansiolíticas e uma diminuição das hipnóticas (hipnóticas de duração intermédia e longa) (Furtado, 2013). Além disto, no presente estudo, de todas as substâncias ativas da classe dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, o oxazepam obteve um aumento percentual de 97,7%, seguindo-se a buspirona com 30,0%. Isto pode dever-se ao facto do oxazepam ser uma das BZD aconselhadas para a população idosa porque sofre glucoronidação ao invés de extensa metabolização hepática e também não apresenta uma semivida plasmática longa, diminuindo assim a toxicidade cumulativa que frequentemente é causada com as BZD de ação prolongada (Flint, 2005).

Os fármacos antidepressivos mais dispensados foram os pertencentes à classe dos ISRS, representando 47,8% do total de embalagens dispensadas em Portugal. A substância ativa nesta classe que apresentou um maior nível de consumo foi a sertralina, seguindo-se a fluoxetina. Segundo Furtado (2013) entre 2000 e 2012, também se verificou um aumento acentuado da utilização da sertralina. O elevado consumo destes fármacos pode ser explicado pelo facto dos ISRS serem, de um modo geral, a primeira linha terapêutica de vários distúrbios mentais, que por serem mais seletivos são também mais bem tolerados (Gautam *et al.*, 2017).

De salientar que a agomelatina foi, dentre todas as substâncias ativas dos antidepressivos, a que apresentou um crescimento percentual mais acentuado (de 1.923,5%), seguindo-se a vortioxetina com 447,0%. A agomelatina é um fármaco relativamente recente que só começou a ser participado em 2010. Este fármaco apresenta como possíveis vantagens apresentar maior eficácia e alguns doentes poderão beneficiar de menores efeitos adversos a nível da disfunção sexual e da síndrome de privação (INFARMED, 2009).

Relativamente à análise da evolução nas diferentes regiões de Portugal continental da dispensa anual de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, observa-se um crescimento percentual nas regiões do Algarve e Norte de 6,1% e 4,5% respetivamente. Contudo, é a região do Norte a que apresenta maior número de embalagens dispensadas nos anos em estudo. Quanto ao consumo de antidepressivos, este aumentou progressivamente em todas as regiões de saúde de Portugal continental entre 2010 e 2020, sendo a região de Lisboa e Vale do Tejo a que apresentou maior número de embalagens dispensadas destes

fármacos. Em todas as regiões ocorreu um aumento percentual entre 2010 e 2020, sendo a região Norte que apresenta maior destaque com um valor de 121,7%. Na análise de Furtado e Fernandes (2020), verificou-se que em 2019 o distrito com maior utilização de ansiolíticos foi Coimbra (podemos incluir comparando com a nossa análise na região Centro) e, quanto ao consumo de antidepressivos, é mais significativo nos distritos de Coimbra e Évora (região Centro e Alentejo, respetivamente). Este estudo revela ainda que estes psicofármacos foram prescritos e dispensados em maior quantidade ao género feminino. Salienta-se também que a dispensa destas duas classes de fármacos aumenta com a idade, sendo entre os 60-69 anos de idade onde se verifica uma maior dispensa destes. De facto, existem evidências que o sexo feminino é mais predisposto a depressão, podendo ser uma possível explicação para este aumento observado (Sramek *et al.*, 2016).

Relativamente aos encargos do SNS com estes psicofármacos, verificou-se uma redução acentuada da despesa em 2011 (-42,0%), que pode ser devida à introdução de medicamentos genéricos comparticipados destes fármacos e à revogação do regime especial de comparticipação do Estado. No restante período em análise, de 2011 a 2020, os encargos do SNS mantiveram-se relativamente estáveis. É de salientar que o decréscimo da despesa foi devido ao subgrupo dos antidepressivos, que apresentou, entre 2020 e 2010, uma descida percentual de 55,2%. De acordo com Furtado (2013), entre 2000 e 2011, observou-se um aumento elevado dos encargos do SNS com psicofármacos e, a partir de 2011, os encargos do SNS têm vindo a diminuir. Salienta-se que a partir de 2010 ocorreu um decréscimo acentuado dos encargos com antidepressivos devido especialmente à revogação do regime especial de comparticipação do Estado, mas também às reduções de preços, enquanto as BZD, não beneficiaram, neste período, de qualquer regime especial de comparticipação, o que explica em parte o menor nível de encargos no SNS (Furtado, 2013).

Quanto ao panorama europeu, de acordo com a OECD (2021), o consumo destes fármacos noutros países da Europa diminuiu, apesar de alguns países como a Espanha, onde ocorreu um ligeiro aumento de 51.9 DHD para 57.9 DHD, ou a Hungria, que aumentou ligeiramente de 24.9 DHD para 25.2 DHD, e ainda a Itália e a Holanda. Quanto aos hipnóticos e sedativos, de uma forma geral, o seu consumo tem aumentado, por exemplo, na Espanha ocorreu um ligeiro aumento de 26.8 DHD para 33.9 DHD. Em relação ao uso

de antidepressivos, há um aumento muito pronunciado do consumo em todos os países da Europa (OECD, 2021).

Também de acordo com o estudo do Infarmed (2017) que teve como objetivo caracterizar sucintamente o consumo de BZD e análogos em Portugal, comparando com o consumo noutros países e região de saúde, conclui-se que Portugal é um dos países com maior consumo de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, sendo maioritariamente, BZD e análogos. Dentre os quatro países analisados neste estudo (Portugal, Finlândia, Dinamarca e Holanda), Portugal apresentou um maior consumo de BZD ansiolíticas e um menor consumo de análogos das BZD, como o zolpidem. O estudo também mostra que a maior parte dos utentes do SNS a quem foram dispensadas BZD e análogos são do sexo feminino entre os 55 e os 79 anos de idade. Das regiões estudadas, é a região Norte (em valor absoluto) que apresenta maior consumo destes medicamentos (INFARMED, 2017).

Outro estudo realizado por Estrela *et al.*, (2020), e que teve o objetivo de analisar os cuidados de saúde mental em Portugal entre 2000 e 2018, em especial o consumo de psicofármacos em doentes idosos, mostrou que o consumo de ansiolíticos e antidepressivos nesta faixa etária tem vindo a aumentar e o consumo de sedativos e hipnóticos com tendência a diminuir. Este estudo revela ainda que o maior consumo destes psicofármacos corresponde a idosos com idades entre os 60 e 79 anos, e do sexo feminino (Estrela *et al.*, 2020).

VI. CONCLUSÃO

Em suma, os dados obtidos neste estudo mostram que o número de embalagens dispensadas de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos em Portugal manteve-se praticamente estável nos anos considerados, o que pode dever-se a uma maior consciencialização dos clínicos neste âmbito, ao passo que o consumo de antidepressivos aumentou gradualmente. Entre os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, as BZD foram os fármacos mais consumidos, sendo a mais consumida o alprazolam, seguido do lorazepam e diazepam. Entre os antidepressivos, os fármacos mais dispensados foram os pertencentes à classe dos ISRS, sendo a substância ativa mais consumida a sertralina, seguindo-se a fluoxetina e o escitalopram.

Relativamente à distribuição geográfica continental, observou-se que a região Norte é a que apresenta maior destaque no número de embalagens dispensadas de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, e a região de Lisboa e Vale do Tejo a que apresentou um maior número de embalagens dispensadas de antidepressivos e imediatamente a seguir a região Norte. Quanto aos encargos do SNS com estes psicofármacos, verificou-se uma redução acentuada da despesa em 2011 (-42,0%), e no restante período em análise, de 2011 a 2020, os encargos do SNS mantiveram-se relativamente estáveis. Foi observado que os antidepressivos permitiu um maior decréscimo dos encargos, apresentando, entre 2020 e 2010, uma descida percentual de 55,2%.

Apesar do consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos em Portugal permanecer estável na última década (cerca de 10 milhões de embalagens por ano), esses valores são relativamente altos e preocupantes. Além disto, o aumento do consumo de antidepressivos também parece refletir um importante problema de saúde mental em Portugal. De facto, os transtornos mentais comuns mais prevalentes incluem depressão e ansiedade, sendo uma preocupação crescente nos dias de hoje. É então importante realizar diagnósticos e tratamentos precoces adequados para alcançar a recuperação rapidamente. Efetivamente, as sociedades modernas atuais são caracterizadas por uma procura crescente de produtividade, levando a um ritmo profissional e pessoal intenso. Cada vez mais, as pessoas referem stresse, ansiedade, má qualidade do sono e vão procurando nas BZD uma solução para os seus problemas. Muitas vezes, acabam por fazê-lo de forma autónoma, menosprezando as recomendações de prescrição do médico. Tais

comportamentos de risco podem acarretar a curto prazo distúrbios de concentração e do sono, défices cognitivos e efeitos somáticos diversos. A longo prazo, temem-se os fenómenos de tolerância, dependência e a síndrome de abstinência.

Apesar da implementação de algumas intervenções, da monitorização da utilização e do acompanhamento, continua a ser importante reforçar as iniciativas destinadas quer aos prestadores de cuidados de saúde quer aos utentes, conducentes a uma diminuição do uso crónico das BZD. Por outro lado, o aumento significativo da utilização dos antidepressivos reflete não só a prevalência da doença mental em Portugal, mas também a utilização preferencial do tratamento farmacológico em detrimento de terapêuticas não farmacológicas, situação que importa acompanhar. É importante então um diagnóstico e intervenção precoce na saúde mental, tratando o doente de forma holística e, se possível, utilizando terapias complementares como a terapia cognitiva comportamental, em equipas multidisciplinares, com o apoio dos psicólogos, por exemplo.

São necessários mais estudos nesta área de forma a avaliar as características de consumo da população, mas também as motivações e justificações dos clínicos para a prescrição destas substâncias. Em investigações futuras será importante, por exemplo, desenvolver modelos matemáticos preditivos do consumo.

VII. BIBLIOGRAFIA

- (2012). *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- (2015). CADTH Rapid Response Reports. *Second Generation Antidepressants for Pediatric Patients with Major Depressive Disorder and Anxiety Disorder: A Review of the Clinical Effectiveness and Safety*. Ottawa (ON), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- Airagnes, G., *et al.* (2016). Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep*, 18(10), pp.89.
- Aljumah, K., Ahmad Hassali, A. e AlQhatani, S. (2014). Examining the relationship between adherence and satisfaction with antidepressant treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, pp.1433-1438.
- An, H. e Godwin, J. (2016). Flumazenil in benzodiazepine overdose. *Canadian Medical Association Journal*, 188, pp.17-18.
- Angst, J., *et al.* (2005). Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Archives of Suicide Research*, 9(3), pp.279-300.
- Arslan, G., *et al.* (2009). Prevalence of depression, its correlates among students, and its effect on health-related quality of life in a Turkish university. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 114(3), pp.170-177.
- Asarnow, L. D. (2020). Depression and sleep: what has the treatment research revealed and could the HPA axis be a potential mechanism? *Curr Opin Psychol*, 34, pp.112-116.

- Barr, P. J., *et al.* (2016). Competing priorities in treatment decision-making: a US national survey of individuals with depression and clinicians who treat depression. *BMJ Open*, 6(1), pp.e009585.
- Belzung, C. e Griebel, G. (2001). Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behavioural Brain Research*, 125(1-2), pp.141-149.
- Bodinat, C., *et al.* (2010). Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 9(8), pp.628-642.
- Boku, S., *et al.* (2018). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(1), pp.3-12.
- Bostwick, J. M. (2010). A generalist's guide to treating patients with depression with an emphasis on using side effects to tailor antidepressant therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(6), pp.538-550.
- Bounds, C. G. e Nelson, V. L. (2021). Benzodiazepines. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- Brasure, M., *et al.* (2015). AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. *Management of Insomnia Disorder*. Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Bruggeman, C. e O'Day, C. S. (2020). Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Toxicity. StatPearls Publishing.
- Brunton, L., Knollmann, B. e Chabner, B. (2011). *Goodman and Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill Education.
- Câmara, H., Rocha, C. e Balteiro, J. (2011). Grau de conhecimento e consumo de psicofármacos dos alunos da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 29(2), pp.173-179.

- Carney, R. M., *et al.* (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), pp.897-902.
- Catterson, M. L. e Preskorn, S. H. (1996). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: clinical relevance. *Pharmacology & Toxicology*, 78(4), pp.203-208.
- Chen, G., *et al.* (2018). Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(6), pp.673-686.
- Chen, L., *et al.* (2013). Depression among Chinese university students: prevalence and socio-demographic correlates. *PloS One*, 8(3), pp.e58379.
- Chung, S. (2005). Does the use of SSRIs reduce medical care utilization and expenditures? *J Ment Health Policy Econ*, 8(3), pp.119-129.
- Cloos, J.-M. (2010). Benzodiazepines and Addiction: Myths and Realities (Part 1). *Psychiatric Times*, pp.26-29.
- CNS. (2019). Sem mais tempo a perder – Saúde mental em Portugal: um desafio para a próxima década. Lisboa. [Em linha]. Disponível em <https://fronteirasxxi.pt/wp-content/uploads/2020/02/%E2%80%9CSem-mais-tempo-a-perder%E2%80%9D-CNS-2019.pdf>. [Consultado em 03/06/2021].
- Coutinho, D., Vieira, D. N. e Teixeira, H. M. (2011). Condução sob influência de benzodiazepinas e antidepressivos. Prescrição Médica e Abuso. *Acta Medica Portuguesa*, 24, pp.431-438.
- David, D. J. e Gourion, D. (2016). [Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects]. *L'Encephale*, 42(6), pp.553-561.
- DeLucia, R., *et al.* (2014). *Farmacologia Integrada: uso racional de medicamentos*. São Paulo, Clube de Autores.
- DGS. (2012). Norma DGS 034/2012 - Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto. Lisboa: Direção Geral da Saúde. [Em linha].

- Disponível em <https://nocs.pt/terapeutica-depressao-major/>. [Consultado em 18/02/2021].
- DGS. (2016). Portugal – Saúde Mental em Números – 2015. Lisboa. [Em linha]. Disponível em <http://www.fnerdm.pt/wp-content/uploads/2014/05/Portugal-Saude-Mental-em-Numeros-2015.pdf>. [Consultado em 04/06/2021].
- DGS. (2017). Programa Nacional para a Saúde Mental 2017. Lisboa. [Em linha]. Disponível em <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-883589-pdf.aspx?v=%3d%3dDwAAAB%2bLCAAAAAAABAARYSzItzVUY81MsTU1MDAFAHzFEfkPAAAA>. [Consultado em 03/08/21].
- Dinis-Oliveira, R. J., Carvalho, F. D. e Bastos, M. d. L. (2015). *Toxicologia Forense*.
- Edwards, Z. e Preuss, C. V. (2021). GABA Receptor Positive Allosteric Modulators. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- Esparza, R. P. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 60 (5), pp.7-16.
- Estrela, M., et al. (2020). The Use of Antidepressants, Anxiolytics, Sedatives and Hypnotics in Europe: Focusing on Mental Health Care in Portugal and Prescribing in Older Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22).
- Fagiolini, A., et al. (2012). Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*, 26(12), pp.1033-1049.
- Finberg, J. P. (2014). Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: focus on modulation of CNS monoamine neurotransmitter release. *Pharmacology & Therapeutics*, 143(2), pp.133-152.
- Flint, A. J. (2005). Generalised anxiety disorder in elderly patients: epidemiology, diagnosis and treatment options. *Drugs and Aging*, 22(2), pp.101-114.

- Fluyau, D., Revadigar, N. e Manobianco, B. E. (2018). Challenges of the pharmacological management of benzodiazepine withdrawal, dependence, and discontinuation. *Ther Adv Psychopharmacol*, 8(5), pp.147-168.
- Foley, K. F., DeSanty, K. P. e Kast, R. E. (2006). Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 6(9), pp.1249-1265.
- Furtado, C. (2013). Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000–2012). [Em linha]. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/psicofarmacos_relatorio2013%2b%281%29.pdf/3e52568f-7f90-47c8-9903-d128395c73e5. [Consultado em 12/10/2020].
- Furtado, C. e Fernandes, E. (2020). Utilização de psicofármacos na última década em Portugal. *Infarmed Notícias*, 71, pp.26-29.
- Gartlehner, G., et al. (2015). AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. *Nonpharmacological Versus Pharmacological Treatments for Adult Patients With Major Depressive Disorder*. Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Gautam, S., et al. (2017). Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian Journal of Psychiatry*, 59(Suppl 1), pp.S34-S50.
- Griffin, C. E., et al. (2013). Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *The Ochsner journal*, 13(2), pp.214-223.
- Guardiola-Lemaitre, B., et al. (2014). Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *British Journal of Pharmacology*, 171(15), pp.3604-3619.
- Guimarães, S., Moura, D. e Soares da Silva, P. (2014). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas : manual de farmacologia e farmacoterapia*. Porto, Porto Editora.

- Hirschfeld, R. M. (2012). The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73 Suppl 1, pp.5-9.
- Hood, S., O'Neil, G. e Hulse, G. (2009). The role of flumazenil in the treatment of benzodiazepine dependence: physiological and psychological profiles. *J Psychopharmacol*, 23(4), pp.401-409.
- INFARMED. (2009). Relatório de Avaliação do Pedido de Participação de Medicamento Para Uso Humano - Agomelatina. [Em linha]. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Parecer_net_Agomelatina_Valdoxan.pdf/b4f7469a-c7f6-403b-b649-3ab6aad3a04b. [Consultado em 02/08/21].
- INFARMED. (2017). Utilização de Benzodiazepinas e análogos. [Em linha]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+Benzodiazepinas+e+an%C3%A1logos/adb100fa-4a77-4eb7-9e67-99229e13154f>. [Consultado em 01/07/2021].
- INFARMED. (2019). Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. [Em linha]. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872. [Consultado em 20/07/21].
- Infarmed. (2021). Prontuário Terapêutico. [Em linha]. Disponível em <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>. [Consultado em 06/05/ 2021].
- INFOMED. (2021). INFOMED. [Em linha]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. [Consultado em 05/09/2021].
- Jesulola, E., Micalos, P. e Baguley, I. J. (2018). Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behavioural Brain Research*, 341, pp.79-90.

- Kadison, R. (2005). Getting an edge--use of stimulants and antidepressants in college. *The New England Journal of Medicine*, 353(11), pp.1089-1091.
- Kang, M., Galuska, M. A. e Ghassemzadeh, S. (2021). Benzodiazepine Toxicity. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- Katzung, B. G., Masters, S. B. e Trevor, A. J. (2012). *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill Education.
- Khan, T. M., Sulaiman, S. A. e Hassali, M. A. (2010). Mental health literacy towards depression among non-medical students at a Malaysian university. *Ment Health Fam Med*, 7(1), pp.27-35.
- Lader, M. (2011). Benzodiazepines revisited - will we ever learn? *Society for the Study of Addiction*, 106(12), pp.2086-2109.
- Lemke, T. L., et al. (2008). *Foye's principles of medicinal chemistry*. Wolters Kluwer Health.
- Lie, J. D., et al. (2015). Pharmacological Treatment of Insomnia. *P&T*, 40(11), pp.759-771.
- Macaluso, M. e Preskorn, S. H. (2019). *Antidepressants: From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action*. Springer, Cham.
- Mahmoudi, J., et al. (2015). Antidepressant-like effect of modafinil in mice: Evidence for the involvement of the dopaminergic neurotransmission. *Pharmacological Reports*, 67(3), pp.478-484.
- Malhi, G. S. e Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet*, 392(10161), pp.2299-2312.
- Manchester, K. R., et al. (2018). The emergence of new psychoactive substance (NPS) benzodiazepines: A review. *Drug Test Anal*, 10(1), pp.37-53.
- Mandrioli, R., et al. (2012). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions. *Current Medicinal Chemistry*, 19(12), pp.1846-1863.

- Margret, A. A., *et al.* (2015). A Strategy to Employ Clitoria ternatea as a Prospective Brain Drug Confronting Monoamine Oxidase (MAO) Against Neurodegenerative Diseases and Depression. *Nat Prod Bioprospect*, 5(6), pp.293-306.
- Markota, M., *et al.* (2016). Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(11), pp.1632-1639.
- Marwijk, H. v., *et al.* (2012). Alprazolam for depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(7), pp.Cd007139.
- Nash, J. e Nutt, D. (2007). Antidepressants. *Psychiatry*, 7, pp.289-294.
- NIMH. (2018). Depression. National Institute of Mental Health. [Em linha]. Disponível em <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.html>. [Consultado em 12/05/ 2021].
- Norman, T. R. e Olver, J. S. (2019). Agomelatine for depression: expanding the horizons? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(6), pp.647-656.
- OECD. (2019). Health at a Glance 2019: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing. [Em linha]. Disponível em <https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>. [Consultado em 15/10/2020].
- OECD. (2021). Pharmaceutical consumption. [Em linha]. Disponível em <https://stats.oecd.org/Index.aspx?ThemeTreeId=9>. [Consultado em 29/07/21].
- OPSS (2016). *Saúde - Procuram-se novos caminhos - Relatório de Primavera 2016*.
- Pandi-Perumal, S. R., *et al.* (2009). Bidirectional communication between sleep and circadian rhythms and its implications for depression: lessons from agomelatine. *Progress in Neurobiology*, 88(4), pp.264-271.
- Patel, K., *et al.* (2016). Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. *Ther Adv Psychopharmacol*, 6(2), pp.99-144.
- Peña, E., *et al.* (2018). Antidepressivos en la enfermedad de Parkinson. Recomendaciones del grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Madrileña de Neurología. *Neurología*, 33(6), pp.395-402.

- Perez-Caballero, L., *et al.* (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell and Tissue Research*, 377(1), pp.107-113.
- Persona, K., *et al.* (2015). Analytical methodologies for the determination of benzodiazepines in biological samples. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 113, pp.239-264.
- Rahola, J. G. (2001). Antidepressants: pharmacological profile and clinical consequences. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 5(1), pp.19-28.
- Rang, H. P., Dale, M. M. e Ritter, J. M. (2012). *Pharmacology*. Elsevier.
- Richelson, E. (2001). Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clinic Proceedings*, 76(5), pp.511-527.
- Russo, E., *et al.* (2013). Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytotherapy Research*, 28(5), pp.643-655.
- Saari, T. I., *et al.* (2011). Enhancement of GABAergic Activity: Neuropharmacological Effects of Benzodiazepines and Therapeutic Use in Anesthesiology. *Pharmacological Reviews*, 63(1), pp.243-267.
- Saneei, P., *et al.* (2016). Combined Healthy Lifestyle Is Inversely Associated with Psychological Disorders among Adults. *PLoS One.*, 11(1).
- Sansone, R. A. e Sansone, L. A. (2014). Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 11(3-4), pp.37-42.
- Schwasinger-Schmidt, T. E. e Macaluso, M. (2019). Other Antidepressants. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 250, pp.325-355.
- Shi, M., *et al.* (2016). Prevalence of depressive symptoms and its correlations with positive psychological variables among Chinese medical students: an exploratory cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 16, pp.3.

- Shulman, K. I., Herrmann, N. e Walker, S. E. (2013). Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs*, 27(10), pp.789-797.
- Silva, P. (2002). *Farmacologia*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- Spina, E., Santoro, V. e D'Arrigo, C. (2008). Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clinical Therapeutics*, 30(7), pp.1206-1227.
- Sramek, J. J., Murphy, M. F. e Cutler, N. R. (2016). Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(4), pp.447-457.
- Srinivasan, V., et al. (2012). Role of melatonin in mood disorders and the antidepressant effects of agomelatine. *Expert Opin Investig Drugs*, 21(10), pp.1503-1522.
- Stoetzer, C., et al. (2016). Differential inhibition of cardiac and neuronal Na⁽⁺⁾ channels by the selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine. *European Journal of Pharmacology*, 783, pp.1-10.
- Tan, K. R., Rudolph, U. e Lüscher, C. (2011). Hooked on benzodiazepines: GABA_A receptor subtypes and addiction. *Trends in Neurosciences*, 34(4), pp.188-197.
- Uzun, S., et al. (2010). Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub*, 22(1), pp.90-93.
- Vaz, A. F., et al. (2017). Utilização de Benzodiazepinas: Um grave problema de saúde pública. *COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA DA ARSLVT*.
- Villas Boas, G. R., et al. (2019). Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *European Journal of Pharmacology*, 851, pp.99-121.
- Wells, B., et al. (2009). *Pharmacotherapy Handbook*. New York City, McGrawHill Medical.
- Wick, J. Y. (2013). The history of benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist: The Journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, 28(9), pp.538-548.

- Wilson, T. K. e Tripp, J. (2021). Buspirone. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- Wong, E. H., *et al.* (2000). Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biological Psychiatry*, 47(9), pp.818-829.
- Xavier, M., *et al.* (2017). Relatório da Avaliação do Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016 e propostas prioritárias para a extensão a 2020. [Em linha]. Disponível em <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/08/RelAvPNSM2017.pdf>. [Consultado em 03/06/2021].

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Evolução do consumo, em número de embalagens, de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por classe em Portugal continental entre 2010 e 2020 e percentagem de variação

	Anti-histamínicos	BZD	Novas substâncias, quimicamente diferentes das BZD (imidazopiridina)	Azopironas	Extratos de Plantas	Melatonina
2010	0	10334846	1096271	73373	126295	4
2011	0	10190315	1089010	73831	1132	11
2012	0	9305409	1053959	69599	147	4
2013	0	9798922	1128016	76381	107	7
2014	5	9897406	1151565	80387	125	8
2015	4	9600947	1142118	81279	110	8
2016	2	9383516	1150291	81263	116	30
2017	3	9353344	1184677	84349	101	25
2018	5	9194239	1193527	87943	106	12
2019	4	9018879	1217556	92578	83	6
2020	0	8900561	1237194	95396	80	5
Percentagem de variação	-	-13,9%	12,9%	30,0%	-99,9%	25,0%

Anexo 2. Evolução do consumo, em número de embalagens de antidepressivos por classes, em Portugal continental, entre 2010 e 2020, e percentagem de variação

	Tricíclicos e afins	ISRS	ISRSN	IMAO tipo A	Agonistas dos recetores da melatonina	Outros	Planta Medicinal (Hipericão)
2010	1519136	2637524	922484	25626	6083	219234	11144
2011	1572028	2710393	979022	37399	95383	223568	7307
2012	1672237	2873255	1032707	37923	148035	229562	189
2013	1838503	3241110	1156045	33165	156910	250848	2
2014	2050007	3479270	1260962	28557	149775	270516	0
2015	2187118	3608085	1345887	25595	133643	274766	0
2016	2285374	3791153	1423031	22485	125304	282326	0
2017	2417391	3986260	1514994	19427	123867	293934	0
2018	2560908	4187643	1621112	17709	120620	309665	0
2019	2718953	4418886	1751271	16292	124412	338964	0
2020	2836292	4619647	1853614	15457	123089	355124	0
Percentagem de variação	86,7%	75,2%	100,9%	-39,7%	1923,5%	62,0%	-100,0%

Análise da evolução do consumo de ansiolíticos e antidepressivos em Portugal continental entre 2010 e 2020

Anexo 3. Evolução do consumo, em número de embalagens de BZD, por substância ativa, dispensadas em Portugal continental entre 2010 e 2020, e percentagem de variação

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Percentagem de variação
Alprazolam	2392312	2383765	2201632	2334594	2400634	2374178	2328941	2331375	2299051	2283500	2322192	-2,9%
Bromazepam	1197217	1171353	1042239	1086936	1069781	1029369	979593	955131	916027	882315	860560	-28,1%
Brotizolam	437483	423330	384697	391865	376221	357868	337074	327701	310895	298732	286942	-34,4%
Cetazolam	8713	8433	8396	9503	11696	13398	12225	11618	11193	10090	10612	21,8%
Clobazam	222754	213845	191746	199514	193662	188715	181411	179786	163274	157789	155659	-30,1%
Clorazepato dipotássico	239433	232899	210584	219052	213655	201967	186792	177658	169716	161296	161686	-32,5%
Clordiazepóxido	6450	5590	5348	6.855	4835	4067	4545	5068	5117	3568	39	-99,4%
Clozazolam	414341	411011	366411	383332	373836	286722	279987	269178	258004	235922	232417	-43,9%
Diazepam	1113075	1071745	974512	1018913	1051964	1068156	1066437	1082150	1066914	1066265	1037327	-6,8%
Estazolam	230937	250122	233082	276349	294368	290436	284709	287911	284310	275706	256435	11,0%
Flunitrazepam	4444	16	5	0	0	0	0	0	0	0	-	-
Flurazepam	235271	230037	218105	230219	227227	220150	208610	202395	190505	181152	172354	-26,7%
Halazepam	103238	98121	54455	129	5	0	1	0	0	0	-	-
Loflazepato de etilo	403261	426432	419225	474402	483152	506320	508436	519942	519301	493460	345198	-14,4%
Loprazolam	214694	200045	178795	177691	168642	157369	144508	135803	124490	116317	108582	-49,4%
Lorazepam	1971101	1947083	1766163	1866963	1884647	1755911	1736274	1735444	1737612	1744441	1758475	-10,8%
Mexazolam	483978	483547	457303	492532	492942	497225	471462	464172	473838	491315	562397	16,2%
Midazolam	258097	246420	229058	233833	232190	218128	212350	213200	204202	156313	157785	-38,9%
Oxazepam	180061	221225	215553	239644	261828	279042	296145	313751	331018	339674	356001	97,7%
Prazepam	4658	4300	4053	4444	4725	5168	5226	5108	4698	4591	1948	-58,2%
Temazepam	62126	58149	52036	51557	52389	51603	48998	47417	44465	42112	39728	-36,1%
Triazolam	151202	102847	92011	100.595	99007	95155	89792	88536	79609	74321	74224	-50,9%
Total	10334846	10190315	9305409	9798922	9897406	9600947	9383516	9353344	9194239	9018879	8900561	-13,9%

Anexo 4. Evolução do consumo, em número de embalagens, de BZD ansiolíticas e BZD hipnóticas e sedativas em Portugal continental entre 2010 e 2020, total de embalagens e percentagem de variação

	Total	Ansiolíticas	Hipnóticas e Sedativas
2010	10334846	8740592	1594254
2011	10190315	8679349	1510966
2012	9305409	7917620	1387789
2013	9798922	8336813	1462109
2014	9897406	8447362	1450044
2015	9600947	8210238	1390709
2016	9383516	8057475	1326041
2017	9353344	8050381	1302963
2018	9194239	7955763	1238476
2019	9018879	7874226	1144653
2020	8900561	7804511	1096050
Percentagem de variação	-14,9%	-11,7%	-31,2%

Anexo 5. Evolução em número de embalagens dispensadas de BZD por tipo e duração de ação entre 2010 e 2020, e percentagem de variação

	Ansiolíticas de duração de ação intermédia	Ansiolíticas de longa duração de ação	Hipnóticas e Sedativas de curta duração de ação	Hipnóticas e Sedativas de duração de ação intermédia	Hipnóticas e Sedativas de longa duração de ação
2010	5843929	2896663	1061476	297507	235271
2011	5821547	2857802	972642	308287	230037
2012	5280042	2637578	884561	285123	218105
2013	5528266	2808547	903984	327906	230219
2014	5616895	2830467	876060	346757	227227
2015	5438500	2771738	828520	342039	220150
2016	5340954	2716521	783724	333707	208610
2017	5335701	2714680	765240	335328	202395
2018	5283708	2672055	719196	328775	190505
2019	5249930	2624296	645683	317818	181152
2020	5297228	2507283	627533	296163	172354
Percentagem de variação	-9,4%	-13,4%	-40,9%	-0,5%	-26,7%

Anexo 6. Evolução em número de embalagens dispensadas de BZD ansiolíticas de ação intermédia entre 2010 e 2020, e percentagem de variação

	Alprazolam	Lorazepam	Bromazepam	Oxazepam	Halazepam
2010	2392312	1971101	1197217	180061	103238
2011	2383765	1947083	1171353	221225	98121
2012	2201632	1766163	1042239	215553	54455
2013	2334594	1866963	1086936	239644	129
2014	2400634	1884647	1069781	261828	5
2015	2374178	1755911	1029369	279042	0
2016	2328941	1736274	979593	296145	1
2017	2331375	1735444	955131	313751	0
2018	2299051	1737612	916027	331018	0
2019	2283500	1744441	882315	339674	0
2020	2322192	1758475	860560	356001	-
Percentagem de variação	-2,9%	-10,8%	-28,1%	97,7%	-

Anexo 7. Evolução em número de embalagens dispensadas de BZD ansiolíticas de ação longa entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação

	Diazepam	Mexazolam	Loflazepato de etilo	Cloxazolam	Clorazepato dipotássico	Clobazam	Cetazolam	Clordiazepóxido	Prazepam
2010	1113075	483978	403261	414341	239433	222754	8713	6450	4658
2011	1071745	483547	426432	411011	232899	213845	8433	5590	4300
2012	974512	457303	419225	366411	210584	191746	8396	5348	4053
2013	1018913	492532	474402	383332	219052	199514	9503	6855	4444
2014	1051964	492942	483152	373836	213655	193662	11696	4835	4725
2015	1068156	497225	506320	286722	201967	188715	13398	4067	5168
2016	1066437	471462	508436	279987	186792	181411	12225	4545	5226
2017	1082150	464172	519942	269178	177658	179786	11618	5068	5108
2018	1066914	473838	519301	258004	169716	163274	11193	5117	4698
2019	1066265	491315	493460	235922	161296	157789	10090	3568	4591
2020	1037327	562397	345198	232417	161686	155659	10612	39	1948
Percentagem de variação	-6,8%	16,2%	-14,4%	-43,9%	-32,5%	-30,1%	21,8%	-99,4%	-58,2%

Anexo 8. Evolução em número de embalagens dispensadas de BZD hipnóticas e sedativas de ação curta para cada ano em análise, e a percentagem de variação

	Brotizolam	Midazolam	Loprazolam	Triazolam
2010	437483	258097	214694	151202
2011	423330	246420	200045	102847
2012	384697	229058	178795	92011
2013	391865	233833	177691	100595
2014	376221	232190	168642	99007
2015	357868	218128	157369	95155
2016	337074	212350	144508	89792
2017	327701	213200	135803	88536
2018	310895	204202	124490	79609
2019	298732	156313	116317	74321
2020	286942	157785	108582	74224
Percentagem de variação	-34,4%	-38,9%	-49,4%	-50,9%

Anexo 9. Evolução em número de embalagens dispensadas de BZD hipnóticas e sedativas de ação intermédia entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação

	Estazolam	Temazepam	Flunitrazepam
2010	230937	62126	4444
2011	250122	58149	16
2012	233082	52036	5
2013	276349	51557	0
2014	294368	52389	0
2015	290436	51603	0
2016	284709	48998	0
2017	287911	47417	0
2018	284310	44465	0
2019	275706	42112	0
2020	256435	39728	-
Percentagem de variação	11,0%	-36,1%	-

Anexo 10. Evolução em número de embalagens dispensadas por substância ativa dos antidepressivos tricíclicos e afins entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação

	Trazodona	Mirtazapina	Amitriptilina	Clomipramina	Dosulepina	Maprotilina	Trimipramina	Nortriptilina	Mianserina	Imipramina	Reboxetina	Amitriptilina + Perfenazina
2010	488606	379849	261882	139069	73074	62275	18217	10984	58312	19484	7339	45
2011	530223	404615	267178	138670	68798	52694	18065	11422	54234	19715	6400	14
2012	581888	456198	273548	137586	64508	49258	18465	11825	53292	19540	6113	16
2013	668071	530813	265268	147893	64484	49119	19887	14465	53785	18497	6213	8
2014	770817	578289	331963	149573	62267	46438	19109	14859	54262	16300	6128	2
2015	858991	619897	360998	147850	58619	41702	17978	13973	52298	9291	5521	0
2016	917322	660952	373147	143195	55252	37150	17375	13783	49847	12538	4813	0
2017	1003560	711270	385615	137441	50985	33794	16324	13520	47838	13557	3487	0
2018	1099023	763405	395108	132949	47333	31505	15767	12801	46555	13087	3375	0
2019	1205979	821140	407573	129793	45062	28355	15546	12976	37528	11741	3260	0
2020	1292997	883015	413448	125670	43133	26661	12983	12970	11128	11059	3228	-
Percentagem de variação	164,6%	132,5%	57,9%	-9,6%	-41,0%	-57,2%	-28,7%	18,1%	-80,9%	-43,2%	-56,0%	-

Análise da evolução do consumo de ansiolíticos e antidepressivos em Portugal continental entre 2010 e 2020

Anexo 11. Evolução do consumo, em número de embalagens, de antidepressivos pertencentes à classe dos ISRS por substância ativa em Portugal continental entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação

	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetina	Fluvoxamina	Paroxetina	Sertralina	Vortioxetina
2010	50744	587970	770142	109036	413399	706233	0
2011	125651	540757	777676	112731	410290	743288	0
2012	185083	524060	800314	115608	423651	824539	0
2013	173534	688341	868557	123487	450819	936372	0
2014	160224	781459	900639	128140	468850	1039958	0
2015	153500	841431	900361	129606	470543	1112644	0
2016	148533	902858	904705	129797	471256	1205686	28318
2017	145281	965509	913154	129797	471750	1299227	61542
2018	143998	1034605	918349	130178	479768	1393460	87285
2019	142676	1124942	940734	131450	489382	1471160	118542
2020	140294	1192798	945929	133565	494682	1557486	154893
Percentagem de variação	176,5%	102,9%	22,8%	22,5%	19,7%	120,5%	447,0%

Anexo 12. Evolução do consumo em número de embalagens dispensadas dos ISRSN por substância ativa entre 2010 e 2020 e a percentagem de variação

	Venlafaxina	Duloxetina	Milnaciprano
2010	688169	215202	19113
2011	738257	222711	18054
2012	795591	220285	16831
2013	904778	234986	16281
2014	1000704	245437	14821
2015	1058975	273135	13777
2016	1096609	314335	12087
2017	1149871	352003	13120
2018	1214531	393787	12794
2019	1294604	444955	11712
2020	1355859	490241	7514
Percentagem de variação	97,0%	127,8%	-60,7%

Anexo 13. Evolução em número de embalagens dispensadas dos IMAO tipo A por substância ativa entre 2010 e 2020 e a percentagem de variação

	Moclobemida	Pirlindol
2010	19394	6232
2011	18170	19229
2012	17220	20703
2013	18597	14568
2014	18360	10197
2015	17913	7682
2016	16301	6184
2017	14663	4764
2018	13644	4065
2019	12737	3555
2020	12153	3304
Percentagem de variação	-37,3%	-47,0%

Anexo 14. Evolução em número de embalagens dispensadas dos restantes antidepressivos por substância ativa entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação

	Bupropiona	Agomelatina	Tianeptina	Hiperiçã
2010	142681	6083	76553	11144
2011	153908	95383	69660	7307
2012	164864	148035	64698	189
2013	188322	156910	62526	2
2014	211336	149775	59180	0
2015	220117	133643	54649	0
2016	232147	125304	50179	0
2017	247104	123867	46830	0
2018	267454	120620	42211	0
2019	299849	124412	39115	0
2020	319230	123089	35894	-
Percentagem de variação	123,7%	1.923,5%	-53,1%	-

Anexo 15. Evolução do consumo, em número de embalagens, de fármacos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos por região de saúde de Portugal continental, entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação

	Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve
2010	4.046.854	2.804.545	3.834.633	601.443	343.314
2011	3.945.842	2.789.397	3.691.650	591.074	336.336
2012	3.725.185	2.577.293	3.292.650	532.746	301.244
2013	3.910.443	2.680.615	3.530.188	544.948	337.239
2014	4.002.767	2.702.627	3.529.324	551.011	343.767
2015	3.925.316	2.610.090	3.414.376	535.215	339.469
2016	3.893.837	2.588.309	3.289.082	507.767	336.223
2017	3.887.109	2.597.535	3.287.020	503.745	347.090
2018	3.841.366	2.570.203	3.228.182	487.148	348.933
2019	3.797.921	2.528.841	3.174.444	475.073	352.827
2020	4.227.099	1.882.486	3.224.093	535.380	364.178
Percentagem de variação	4,5%	-32,9%	-15,9%	-11,0%	6,1%

Anexo 16. Evolução do consumo, em número de embalagens, de antidepressivos por região de saúde de Portugal continental entre 2010 e 2020, e a percentagem de variação

	Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve
2010	1.652.673	1.447.505	1.795.871	286.489	158.693
2011	1.710.650	1.534.620	1.902.754	303.690	173.386
2012	1.862.437	1.621.722	2.016.991	311.208	181.550
2013	2.084.807	1.765.832	2.286.850	334.657	204.437
2014	2.273.691	1.901.807	2.484.006	359.718	219.865
2015	2.407.564	1.978.518	2.589.869	369.271	229.872
2016	2.558.237	2.067.035	2.686.279	378.287	239.835
2017	2.712.254	2.170.111	2.818.504	400.013	254.991
2018	2.873.317	2.277.172	2.972.846	422.572	271.750
2019	3.064.902	2.401.759	3.162.018	446.644	293.455
2020	3.664.058	1.894.958	3.401.555	527.564	315.088
Percentagem de variação	121,7%	30,9%	89,4%	84,1%	98,6%