

José Manuel Fraga Santos Guedes

**Consumo de Benzodiazepinas em Portugal**

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Porto, 2008



José Manuel Fraga Santos Guedes

**Consumo de Benzodiazepinas em Portugal**

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Porto, 2008

José Manuel Fraga Santos Guedes

Consumo de Benzodiazepinas em Portugal

Monografia apresentada à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos requisitos  
para obtenção do grau de licenciado em  
Ciências Farmacêuticas.

---

Porto, 2008

## **Resumo**

Portugal apresenta dos maiores níveis de utilização de benzodiazepinas ao nível europeu. Este facto veio realçado no relatório da Organização Internacional de Controlo de Estupefacientes e confirmado por indicadores do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED). É deste modo importante analisar a prática actual no que concerne à prescrição e utilização de benzodiazepinas e reforçar as iniciativas conducentes a uma diminuição do uso crónico destes fármacos.

Neste trabalho é feita uma revisão sobre os efeitos farmacológicos e toxicológicos de fármacos benzodiazepínicos. Outro objectivo deste trabalho foi o de avaliar a utilização e a evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal, entre os anos de 2000 e 2007. Para a prossecução deste objectivo, recorreu-se aos dados registados pelo INFARMED relativos ao número de embalagens de benzodiazepinas comercializadas no mercado nacional.

Os dados apresentados neste estudo revelam que o número de embalagens de benzodiazepinas comercializadas em Portugal aumentou anualmente entre 2000 e 2006, tendo-se verificado em 2007 uma diminuição no número de embalagens de benzodiazepinas comercializadas em Portugal. As benzodiazepinas ansiolíticas apresentam o maior número de embalagens comercializadas nos anos considerados, sendo que dentro desta classe, as benzodiazepinas de curta duração foram as mais prescritas. As benzodiazepinas hipnóticas apresentaram uma diminuição no número de embalagens comercializadas em 2003, tendo aumentado nos anos posteriores até 2005, sendo que em 2006 e 2007 apresentou uma redução no seu consumo. O clonazepam é a única benzodiazepina considerada pelo INFARMED como pertencente ao subgrupo terapêutico dos compostos antiepilépticos e anticonvulsivantes, sendo que o número de embalagens comercializadas deste composto, ao contrário das benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas, aumentou anualmente inclusive em 2007.

O alprazolam é a benzodiazepina com maior número de embalagens comercializadas em Portugal, seguido do lorazepam, bromazepam e diazepam, sendo que todas estas benzodiazepinas pertencem ao grupo das benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração. A

benzodiazepina hipnótica que apresenta um maior número de embalagens comercializadas é o estazolam seguido do flurazepam e do loprazolam.

Em 2007, ocorreu uma diminuição no número de embalagens de benzodiazepinas comercializadas em Portugal, sendo contudo ainda precoce associar esta diminuição às iniciativas implementadas conducentes a uma diminuição da utilização prolongada destes fármacos. Assim, é necessário avaliar a evolução do consumo das benzodiazepinas em Portugal durante os próximos anos, para verificar a verdadeira eficácia das iniciativas implementadas na prática clínica actual conducentes a uma diminuição do uso crónico destes fármacos.

## **Agradecimentos**

Este espaço é dedicado a todos os que participaram e estiveram ao meu lado na realização desta monografia, em especial aos meus pais por toda a dedicação, apoio e incentivo.

À Professora Doutora Márcia Carvalho agradeço toda a disponibilidade e ajuda na elaboração desta monografia.

Agradeço aos meus amigos que me acompanharam não só na realização desta monografia mas também durante o curso de Ciências Farmacêuticas.

## Índice

Lista de figuras.....	VI
Lista de tabelas.....	VII
Lista de gráficos.....	VIII
I. Introdução.....	1
II. Benzodiazepinas: revisão geral.....	4
2.1. Aspectos históricos.....	5
2.2. Relação estrutura-actividade.....	6
2.3. Classificação e Uso clínico.....	8
2.4. Mecanismo de acção farmacológica.....	13
2.5. Farmacocinética.....	18
2.6. Efeitos adversos.....	23
2.7. Precauções.....	25
2.8. Interações farmacológicas.....	26
2.9. Tolerância e Dependência.....	27
2.10. Dose tóxica.....	29
2.11. Quadro clínico da intoxicação.....	30
2.12. Tratamento da sobredosagem.....	31
2.13. Normas de utilização de benzodiazepinas.....	33
III. Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal.....	36
3.1. Enquadramento e Objectivo do estudo.....	37
3.2. Metodologia.....	37
3.3. Resultados.....	37
3.3.1. Benzodiazepinas Ansiolíticas, Sedativas e Hipnóticas.....	38
3.3.1.1. Benzodiazepinas Ansiolíticas de Curta Duração.....	39
3.3.1.2. Benzodiazepinas Ansiolíticas de Duração Intermédia.....	41
3.3.1.3. Benzodiazepinas Ansiolíticas de Longa Duração.....	42
3.3.1.4. Benzodiazepinas Hipnóticas de Curta Duração.....	43
3.3.1.5. Benzodiazepinas Hipnóticas de Duração Intermédia.....	44
3.3.2. Benzodiazepinas Antiepilépticas/Anticonvulsivantes.....	45

IV. Discussão.....	46
V. Conclusão.....	50
VI. Bibliografia.....	53
VII. Anexos	

## Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura química geral das benzodiazepinas.....	6
Figura 2: Estruturas químicas de algumas das principais benzodiazepinas.....	7
Figura 3: Modelo hipotético do complexo macromolecular GABA <sub>A</sub> -canal iônico de cloro.....	16
Figura 4: Distribuição dos receptores das benzodiazepinas no cérebro.....	17
Figura 5: Biotransformação de algumas benzodiazepinas usadas na terapêutica.....	20
Figura 6: Metabolismo do diazepam no Homem.....	21

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1: Vias de administração, usos terapêuticos, tempo de semi-vida e dose diária usual das principais benzodiazepinas comercializadas em Portugal .....	12
Tabela 2: Sintomas mais frequentes da abstinência de tranquilizantes benzodiazepínicos.....	28
Tabela 3: Dose terapêutica e tóxica determinadas para as várias benzodiazepinas.....	30

## **Lista de Gráficos**

Gráfico 1: Evolução do consumo de benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas em Portugal entre 2000 e 2007.....	38
Gráfico 2: Evolução do consumo de benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração em Portugal entre 2000 e 2007.....	39
Gráfico 3: Evolução do consumo de benzodiazepinas ansiolíticas de duração intermédia em Portugal entre 2000 e 2007.....	41
Gráfico 4: Evolução do consumo de benzodiazepinas ansiolíticas de longa duração em Portugal entre 2000 e 2007.....	42
Gráfico 5: Evolução do consumo de benzodiazepinas hipnóticas de curta duração em Portugal entre 2000 e 2007.....	43
Gráfico 6: Evolução do consumo de benzodiazepinas hipnóticas de duração intermédia em Portugal entre 2000 e 2007.....	44
Gráfico 7: Evolução do consumo de clonazepam em Portugal entre 2000 e 2007.....	45

## **I. Introdução**

As benzodiazepinas são um grupo de fármacos utilizados no tratamento da ansiedade e insónia. A descoberta destes fármacos na década de 60 veio substituir largamente os barbitúricos nas suas utilizações. Ao contrário destes últimos, as benzodiazepinas não têm acção depressora do centro respiratório, sendo por isso de uso mais seguro, além de terem maior especificidade sobre a sintomatologia ansiosa. Para além do seu uso como tranquilizantes e hipnóticos, as benzodiazepinas têm utilidade como relaxantes musculares, antiepilépticos e pré-anestésicos.

A ansiedade nem sempre necessita de tratamento. Como disse Linford Rees, «a ansiedade é um fenómeno humano normal que só deve ser interpretado como patológico quando interfere com o bem-estar geral e a actividade. A ansiedade não é um mero problema psicológico; pelo contrário, penetra todo o campo da prática médica e cirúrgica» (Katzung, 1998).

A ansiedade tem sido atribuída a monoaminas cerebrais, corticosteróides, nucleotídeos cíclicos, ácido aminobutírico, prostaglandinas e glicina. A hipótese mais aceite é de que a ansiedade se deve aos efeitos produzidos por tais substâncias nos sistemas serotoninérgicos no mesencéfalo. As principais formas de ansiedade são a fobia (agorafobia, fobia social e fobias simples), ataques de pânico, pensamentos obsessivos, ímpetos compulsivos para executar actos específicos e estados generalizados de ansiedade constante (Korolkovas e Burckhalter, 1988).

A ansiedade pode ser difusa, mais ou menos constante, sem causa aparente, ou situacional (fóbica), condicionada por determinado estímulo que a desencadeia e que o paciente geralmente identifica. Ela constitui uma componente da personalidade de muitos indivíduos “normais” e não deve ser modificada por intervenções farmacológicas nestes casos (Osswald e Guimarães, 2004). Assim, torna-se necessário distinguir situações de preocupação perante os problemas e dificuldades inerentes à própria vida e aquelas situações em que realmente existe uma ansiedade desproporcionada em relação ao objecto que a provoca (Rees cit. in Osswald e Guimarães, 2004). Os tranquilizantes e sedativos não resolvem situações de conflito familiar ou profissional; o doente que se queixa de taquicardia, suores, pavor nocturnos e espasmos intestinais lucrará mais com a compreensão e diálogo com o médico, bem como com o necessário esclarecimento acerca da verdadeira natureza do seu mal, do que

com a prescrição apressada de um tranquilizante. Infelizmente, a segunda atitude é mais fácil e mais rápida, e por isso predomina na prática clínica.

Usa-se e abusa-se de tranquilizantes benzodiazepínicos na prática clínica. O seu uso é completamente justificado em certas situações, contudo, não se deveria abusar deles, pois as benzodiazepinas são capazes de condicionar habituação, tolerância e dependência física, embora com relativa raridade e só após o uso durante períodos prolongados. A razão pela qual estes fármacos são tão largamente utilizados é a facilidade de prescrição, a baixa toxicidade e a grande diversidade de indicações terapêuticas. Qualquer situação que pareça do tipo ansioso é imediatamente tratada com tranquilizantes, e até se passou ao abuso franco de se utilizarem estes fármacos em situação de inquietação ou preocupação que não melhoram com a administração de tranquilizantes, uma vez que os problemas que as originaram não são, como é óbvio, corrigidos pela medicação.

As benzodiazepinas constituíram um ponto de viragem no tratamento da ansiedade e da insónia e são provavelmente os medicamentos mais prescritos no mundo. Por essa razão, deve existir precaução na utilização para evitar as más aplicações por parte de clínicos e dos pacientes que se automedicam (Gaudreault, 1991; DeLucia e Oliveira-Filho, 2007).

Atendendo que Portugal, segundo o relatório da Organização Internacional de Controlo de Estupefacientes, apresenta dos maiores níveis de utilização de benzodiazepinas ao nível europeu, o presente trabalho pretende avaliar a evolução temporal nos padrões de consumo de benzodiazepinas em Portugal, recorrendo a dados fornecidos pelo Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) relativos ao número de embalagens de benzodiazepinas dispensadas em farmácias de oficina à população do Serviço Nacional de Saúde, no período de 2000 a 2007.

## **II. Benzodiazepinas: revisão geral**

## 2.1. Aspectos históricos

As benzodiazepinas, usadas inicialmente como miorelaxantes, foram introduzidas na prática clínica como agentes ansiolíticos na década de 60 (Cooper et al, 2002; Osswald e Guimarães, 2004). O primeiro composto desta classe foi o clordiazepóxido, sintetizado em 1954 por Leo Sternbach nos laboratórios da indústria farmacêutica Roche e comercializado com o nome de Librium®, ao qual foram adicionados o diazepam, oxazepam e nitrazepam, além de outros fármacos mais recentes. O diazepam, aprovado para comercialização em 1963, pode ser considerado como o protótipo das benzodiazepinas, sendo um dos fármacos mais utilizados no Ocidente. O desenvolvimento desta classe de fármacos deveu-se especialmente a Sternbach e Reeder, que sintetizaram a maioria deles, e a Randall, que realizou os ensaios farmacológicos (Korolkovas e Burckhalter, 1988). A partir do composto inicial, já foram sintetizados mais de 2000 compostos. No entanto, apenas cerca de 35 se empregam para uso terapêutico. Por terem uma margem de segurança muito elevada e menos efeitos secundários, substituíram em grande escala os barbitúricos e constituem actualmente um dos grupos de fármacos mais receitados em todo o mundo (Gaudreault, 1991).

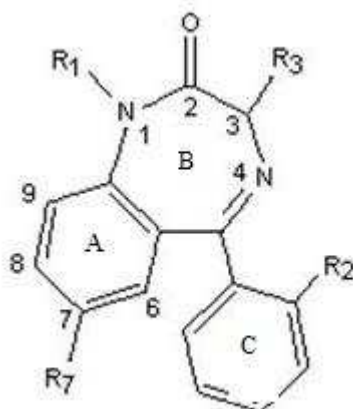
A descoberta das benzodiazepinas permitiu distinguir entre sedativos hipnóticos e tranquilizantes, embora tendo presente a possibilidade de uma significativa sobreposição dos respectivos perfis farmacológicos em algumas áreas da sua actuação (Osswald e Guimarães, 2004). Os tranquilizantes exercem efeitos semelhantes ao dos sedativos, distinguindo-se destes por apresentarem uma maior selectividade da acção calmante, ansiolítica e correctora da tensão emocional, com menor capacidade de induzir sonolência.

Embora as benzodiazepinas sejam os fármacos de primeira linha no tratamento da ansiedade e insónias, os seus efeitos farmacológicos incluem sonolência, sedação, depressão do SNC em sinergismo com outros compostos (especialmente o álcool) e dependência com o uso continuado. Porém, os fármacos ansiolíticos que utilizam receptores diferentes das benzodiazepinas podem ter menor propensão a apresentarem os efeitos secundários das benzodiazepinas, como é o caso da buspirona. Outros dois novos fármacos introduzidos na prática clínica, o zopiclone e o zolpidem, actuam nos receptores das benzodiazepinas e têm os mesmos efeitos, embora não se possam classificar quimicamente como benzodiazepinas (o

primeiro é uma ciclopirrolona e o segundo é uma imidazopiridina) (Katzung, 1998; Lader, 2008; Osswald e Guimarães, 2004).

## 2.2. Relação estrutura-actividade

Todas as benzodiazepinas usadas regularmente na terapêutica são derivados 1,4-benzodiazepínicos, com excepção do clobazam, e muitas delas contém um grupo carboxamida na estrutura heterocíclica. O termo benzodiazepina refere-se à porção da estrutura composta por um anel benzénico (anel A) fundido a um anel diazepina (anel B) que possui um anel 5-aryl substituído (anel C). Para a actividade sedativo-hipnótica é necessária uma substituição no carbono 7 por um grupo halogéneo ou nitro. A estrutura química geral das benzodiazepinas é apresentada na Figura 1. A estrutura do triazolam e do alprazolam inclui a adição de um anel triazólico nas posições um e dois, sendo estes fármacos ocasionalmente designados de triazolobenzodiazepínicos (Cooper, 2002; Dart, 2004).

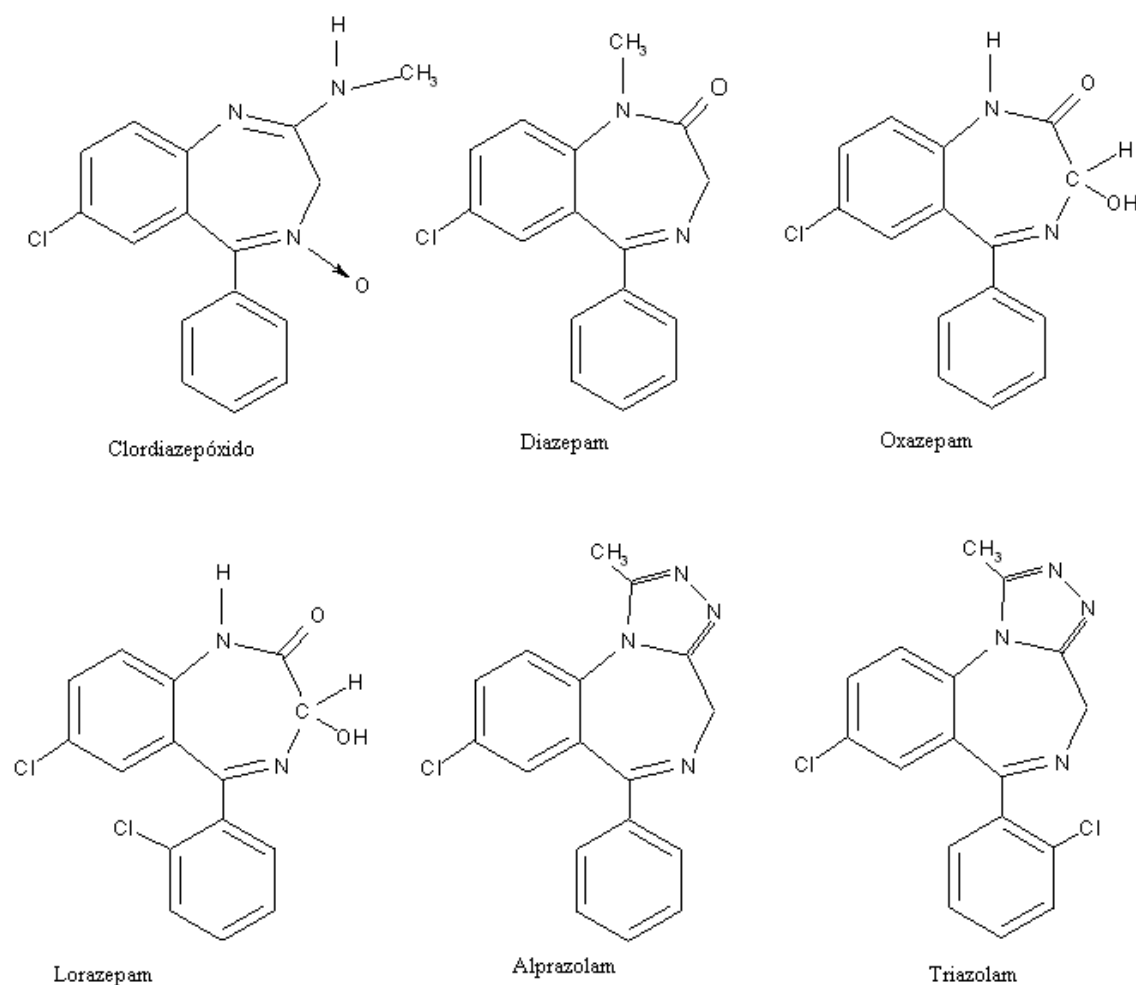


**Figura 1.** Estrutura química geral das benzodiazepinas (adaptado de DeLucia e Oliveira-Filho, 2007)

Para maior actividade ansiolítica, as benzodiazepinas devem ter as seguintes características estruturais (Korolkovas e Burckhalter, 1988):

- a) um grupo metilo ligado ao átomo de azoto na posição 1;
- b) um grupo aceitador de electrões, como o Cl, NO<sub>2</sub> ou CF<sub>3</sub>, na posição 7;
- c) um grupo fenilo (ou grupo fenilo com um substituinte electronegativo, como o flúor, na posição *orto*) na posição 5;

A partir da síntese do clordiazepóxido, em 1955, uma grande variedade de derivados 1,4-benzodiazepínicos foram introduzidos no arsenal terapêutico, sendo que os principais representantes desta classe de compostos estão descritos na Figura 2.



**Figura 2.** Estruturas químicas de algumas das principais benzodiazepinas (adaptado de Goodman e Gilman, 1997)

O estudo da relação estrutura-actividade das benzodiazepinas permitiu as seguintes conclusões (DeLucia e Oliveira-Filho, 2007):

- a substituição na posição 7 do anel A por grupos electrofílicos (aceitadores de electrões), como por exemplo -Cl, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>, aumenta a actividade farmacológica. Por outro lado, a substituição por grupos nucleofílicos (dadores de electrões) como o -CH<sub>3</sub> diminui a actividade. Qualquer substituição noutra posição que não a posição 7 diminui a actividade biológica;

- b) a substituição na posição 1 do anel B por um grupo  $-CH_3$  aumenta a actividade, enquanto que, por grupos volumosos origina uma diminuição da actividade;
- c) a substituição na posição 2 do anel C por halogéneos ( $-F$ ,  $-Cl$ ) aumenta a actividade, que é fortemente diminuída pela substituição na posição 4.

### 2.3. Classificação e uso clínico

Uma classificação comum das benzodiazepinas usa o tempo de semi-vida ( $t_{1/2}$ ) dos metabolitos activos (Dart, 2004):

- compostos de longa duração ( $t_{1/2}$  de aproximadamente 100 horas), incluem o bromazepam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, N-desmetildiazepam, diazepam, flurazepam, halazepam, quetazolam, nitrazepam, prazepam e quazepam;
- compostos de duração intermédia ( $t_{1/2}$  de aproximadamente 30 horas), incluem o alprazolam, estazolam, flunitrazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam;
- compostos de curta duração ( $t_{1/2}$  de aproximadamente 8 horas), incluem o midazolam e o triazolam.

As benzodiazepinas estão indicadas para situações de ansiedade, ataques de pânico, insónias, parassónias (terror nocturno, sonambulismo), epilepsia, convulsões, perturbações agudas de comportamento, privação aguda de álcool e barbitúricos, espasmos musculares e sedação para procedimentos cirúrgicos (Dart, 2004).

As benzodiazepinas são fármacos depressores selectivos do SNC. Os seus efeitos variam desde um efeito ansiolítico até à indução do sono (hipnóticas), sem interferir excessivamente com outras funções cerebrais. Estes fármacos apresentam dificuldade quanto à diferenciação das suas propriedades ansiolíticas e hipnóticas na medida em que todas são ansiolíticas e que todas podem modificar o sono desde que se atinjam doses eficazes. O que as distingue, contudo, é que as benzodiazepinas consideradas hipnóticas são fármacos potentes que podem por isso modificar as condições do sono em doses relativamente baixas, enquanto que as benzodiazepinas consideradas ansiolíticas são menos potentes, o que permite a existência de

uma janela terapêutica em que é possível uma acção ansiolítica sem interferir significativamente com o sono (INFARMED, 2008; DeLucia e Oliveira-Filho, 2007).

As benzodiazepinas são consideradas tranquilizantes típicos, que exercem os efeitos ansiolítico, supressor da agressividade, sedativo e corrector da tensão emocional. Quando administradas em animais em doses adequadas, as benzodiazepinas produzem modificações no comportamento que colectivamente se podem designar por "desinibição". Estas incluem um aumento da actividade espontânea e exploratória, supressão do comportamento motivado pela punição (*active avoidance*), restauração do comportamento suprimido pela punição ou falta de resposta (*passive avoidance*), e atenuação das sequelas bioquímicas e comportamentais de stresse e frustração (Cooper et al, 2002; Osswald e Guimarães, 2004).

Para além do efeito tranquilizante, as benzodiazepinas e outros agonistas dos mesmos receptores possuem acções relaxante, hipnótica, anticonvulsivante e provocam amnésia anterógrada.

As benzodiazepinas que possuem efeito relaxante do músculo esquelético são usadas no tratamento de espasmos musculares que se estabelecem à volta da articulação atingida por um processo inflamatório ou traumático, após lesões desportivas, posição incorrecta durante o sono, torcicolos, e outras alterações deste tipo, dolorosas e incómodas pela limitação dos movimentos que condicionam (Osswald e Guimarães, 2004).

As benzodiazepinas hipnóticas reduzem o tempo de adormecimento, aumentam o tempo de sono total e reduzem a frequência do despertar nocturno. O traçado electroencefalográfico e as fases de sono são pouco alteradas: os períodos de sono REM (*rapid eye movements*) são mais curtos, mas o seu número é frequentemente maior; o aumento do tempo total de sono deve-se a um aumento do sono de tipo NREM (*non-rapid eye movements*) nas fases 1 e 2. O sono de tipo NREM nas fases de onda lenta (fases 3 e 4) está também reduzido. Os fármacos benzodiazepínicos utilizados com maior frequência nestas situações são o flurazepam, o triazolam e o temazepam (Cooper et al, 2002; Osswald e Guimarães, 2004)

As benzodiazepinas possuem uma forte actividade anticonvulsivante tanto nos animais como no Homem. O efeito anticonvulsivante das benzodiazepinas pode ser demonstrado

experimentalmente sobre as convulsões induzidas pelo pentetrazol ou pela picotoxina e, para doses maiores, sobre as convulsões induzidas electricamente. Estes compostos são eficazes no tratamento agudo de convulsões da epilepsia, sobretudo no estado de mal epiléptico, da privação alcoólica e das intoxicações pela estricnina ou pela toxina tetânica. As benzodiazepinas utilizadas com maior frequência nestas situações são o diazepam, o clonazepam e o nitrazepam (Osswald e Guimarães, 2004; Prasad et al, 2007).

As benzodiazepinas não provocam destruição ou perda das memórias registadas antes da sua administração, isto é, não causam amnésia retrógrada. Pelo contrário, os acontecimentos que ocorrem a partir da administração do medicamento são susceptíveis de “esquecimento” (amnésia anterógrada). As descrições mais frequentes de amnésia anterógrada dizem respeito à administração intravenosa pré-operatória de midazolam ou à utilização, como hipno-indutores, de compostos com grande rapidez de acção (como o triazolam).

Os agonistas dos receptores das benzodiazepinas não interferem também com a aquisição de memória, isto é, com o processo imediato de registo dos acontecimentos que se estão a suceder durante a presença de concentrações eficazes do fármaco no organismo: uma grávida submetida à acção do midazolam, por exemplo, pode manter-se desperta, atenta e capaz de fixar e cumprir as indicações do obstetra durante o trabalho de parto. No entanto, aquela mulher pode queixar-se umas horas mais tarde por não ter qualquer recordação do nascimento do filho. As memórias são muito lábeis no período de alguns minutos imediatamente após a sua aquisição e, durante esse período, estão sujeitas a perda definitiva ou, pelo contrário, a um processo de consolidação que determinará a sua conservação duradoura (Osswald e Guimarães, 2004).

As benzodiazepinas em geral são utilizadas na ansiedade iatrogénica, na ansiedade resistente (em associação à buspirona) e no tabagismo (em associação à anfebutamona). O alprazolam, o bromazepam, o clordiazepóxido e o lorazepam utilizam-se na hiperactividade autonómica e nas perturbações somatoformes. O alprazolam, tal como o clorazepato, o diazepam e o lorazepam têm efeitos rápidos. Esta prontidão de resultados é importante para as pessoas que pretendem tomar uma dose única de benzodiazepinas com a finalidade de acalmar o acesso de ansiedade (Ramos, 2004).

O alprazolam (associado à lofepramina ou reboxetina), o bromazepam ou o lorazepam (associado a um antidepressivo não ansiolítico ou a buspirona) são usados na perturbação da adaptação. Nas perturbações fóbicas utilizam-se o clonazepam ou o halazepam, eventualmente associada a um inibidor selectivo da recaptação da serotonina, ou o alprazolam associado a reboxetina.

O alprazolam (associado ou não à reboxetina) e o clonazepam (associado à fluoxetina) usam-se na perturbação de pânico. Na perturbação de ansiedade generalizada prescreve-se alprazolam associado a buspirona ou lorazepam associado a buspirona, fluoxetina ou fluvoxamina. O clobazam, o clonazepam e o diazepam utilizam-se como anticonvulsivantes (associados a topiramato ou divalproato de sódio) e na perturbação da ansiedade secundário a um estado físico geral.

Na perturbação depressiva em pessoa com lesão cerebral prescreve-se clobazam ou clonazepam (associado à fluoxetina ou sertralina). Na perturbação psicótica em pessoas com convulsões ou com lesão cerebral secundária a um estado físico geral, usa-se clobazam ou diazepam (associado ao haloperidol). O clonazepam está ainda indicado nos espasmos (associado ou não à amantadina), nas mioclonias nocturnas, na perturbação de stress pós-traumático, eventualmente associado a fluoxetina, sertralina ou topiramato, e na síndrome de privação de benzodiazepinas (associado à reboxetina) (Ramos, 2004).

O clorazepato é além das outras indicações, usado na perturbação da ansiedade em pessoa com obesidade (associado a orlistat, multi-vitamínicos e topiramato ou a sibutramina e topiramato). O cloxazolam, como não tem efeito depressor sobre o centro respiratório, também é indicado na perturbação da ansiedade em pessoas com patologia respiratória.

O diazepam ou lorazepam utilizam-se na hiperactividade e na perturbação do controlo dos impulsos em deficiência mental, em esquizofrenia ou em perturbação mental secundária a um estado físico geral. O lorazepam é igualmente prescrito na demência, na perturbação de ansiedade em indivíduos com patologia cognitiva ou hepática, na perturbação dismórfica corporal (associado à buspirona e a um inibidor selectivo da recaptação de serotonina) e nas perturbações dissociativas (Ramos, 2004).

A Tabela 1 apresenta as principais benzodiazepinas comercializadas em Portugal, as vias de administração, os usos terapêuticos, os tempos de semi-vida bem como as doses diárias usuais.

Compostos	Vias de administração	Usos Terapêuticos	T <sub>1/2</sub> (horas)	Dose diária usual (mg)
Alprazolam	Oral	Distúrbios de ansiedade, agorafobia	12 ± 2	0,25 a 0,50
Bromazepam	Oral	Insónia, distúrbios de ansiedade	25 ± 5	1,5 a 10
Clobazam	Oral	Distúrbios de ansiedade, terapia complementar no tratamento da epilepsia	-	15 a 60
Clordiazepóxido	Oral, IM, IV	Distúrbios de ansiedade, tratamento de abstinência alcoólica, pré-medicação anestésica	15 ± 3	20 a 100
Clonazepam	Oral	Distúrbios convulsivos, tratamento auxiliar na mania aguda e em determinados distúrbios do movimento	-	1,5 a 4
Clorzepato	Oral	Distúrbios de ansiedade, convulsões	2,0 ± 1	3 a 20
Diazepam	Oral, IM, IV	Distúrbios de ansiedade, epilepsia, relaxamento da musculatura esquelética, pré-medicação anestésica	45 ± 10	5 a 15
Estazolam	Oral	Insónia	15 ± 5	1 a 2
Flurazepam	Oral	Insónia	70 ± 20	15 a 30
Flunitrazepam	Oral	Insónia	-	0,5 a 2
Halazepam	Oral	Distúrbios de ansiedade	14	50 a 150
Lorazepam	Oral, IM, IV	Distúrbios de ansiedade, medicação pré-anestésica	15 ± 3	2 a 10
Midazolam	IV, IM	Medicação pré-anestésica e cirúrgica	2,0 ± 0,5	7,5 a 15
Nitrazepam	Oral	Insónia	20 ± 5	5 a 10
Oxazepam	Oral	Distúrbios de ansiedade	8,0 ± 2	15 a 30
Quazepam	Oral	Insónia	35 ± 5	7,5 a 15
Prazepam	Oral	Distúrbios de ansiedade	-	20 a 40
Temazepam	Oral	Insónia	10 ± 3	7,5 a 30
Triazolam	Oral	Insónia	3,0 ± 1	0,125 a 0,25

**Tabela 1.** Vias de administração, usos terapêuticos, tempo de semi-vida e doses diárias usuais das principais benzodiazepinas comercializadas em Portugal (Dart, 2004; Osswald e Guimarães, 2004)

#### 2.4. Mecanismo de acção farmacológica

Os estudos realizados em 1977, por Squires e Braestrup e por Möhler e Okada, com clordiazepóxido e diazepam radioactivos, demonstraram que as benzodiazepinas se ligam com alta afinidade a um receptor benzodiazepínico específico que existe no SNC, localizado principalmente na fracção da membrana sináptica: córtex frontal e occipital, hipotálamo, cerebelo, mesencéfalo, hipocampo estriado, ponte da medula oblonga e medula espinal. Esta ligação é estereoespecífica. A competição pelo receptor por parte das várias benzodiazepinas corresponde estreitamente à sua potência farmacológica (Korolkovas e Burckhalter, 1988).

Outros estudos realizados indicavam que o neurotransmissor inibitório ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) poderia estar envolvido nas acções desses compostos, uma vez que as benzodiazepinas eram capazes de bloquear as convulsões causadas pela deficiência da transmissão GABAérgica (DeLucia e Oliveira-Filho, 2007). Mais recentemente, foi proposto que as acções farmacológicas das benzodiazepinas resultam da potenciação do efeito inibitório neuronal e alteração do potencial de membrana mediado pelo GABA.

O GABA é considerado o neurotransmissor mais abundante do SNC, onde cerca de 30 a 40% de todas as sinapses estão envolvidas com a transmissão desse mensageiro. O GABA ocorre em concentrações maiores no cérebro, especialmente no tecido nigroestriatal (cerca de 10  $\mu\text{mol/g}$  de tecido) e por toda a substância cinzenta (2 a 5  $\mu\text{mol/g}$  de tecido). O GABA funciona como neurotransmissor inibitório em diversas vias do SNC, sendo reconhecido como o mais importante neurotransmissor inibitório do SNC (Danneberg, 1983). Os estudos mais detalhados foram realizados no cerebelo, no córtex frontal, no hipocampo e no estriado. O GABA é formado a partir do ácido glutâmico pela acção da enzima descarboxilase do ácido glutâmico e metabolizado por transaminação, onde o grupo amina é transferido para o ácido  $\alpha$ -oxoglutárico, com formação do ácido succínico, sendo a reacção catalisada pela enzima GABA-transaminase. A GABA-transaminase é inibida pela vigabatrina, um composto utilizado no tratamento da epilepsia (Larini, 2008).

Os efeitos das benzodiazepinas resultam de uma elevação da actividade das sinapses em que o GABA é neurotransmissor. Estes fármacos não têm, no entanto, afinidade para os receptores do GABA, mas actuam sobre receptores específicos.

O GABA actua sobre dois tipos de receptores bem caracterizados por agonistas e antagonistas selectivos: os receptores GABA<sub>A</sub>, activados pelo muscimol e bloqueados pela bicuculina, e os receptores GABA<sub>B</sub>, activados pelo baclofeno e bloqueados pelo flaclofeno. Os receptores das benzodiazepinas localizam-se na mesma estrutura macromolecular onde se encontra o receptor GABA do tipo A (Osswald e Guimarães, 2004).

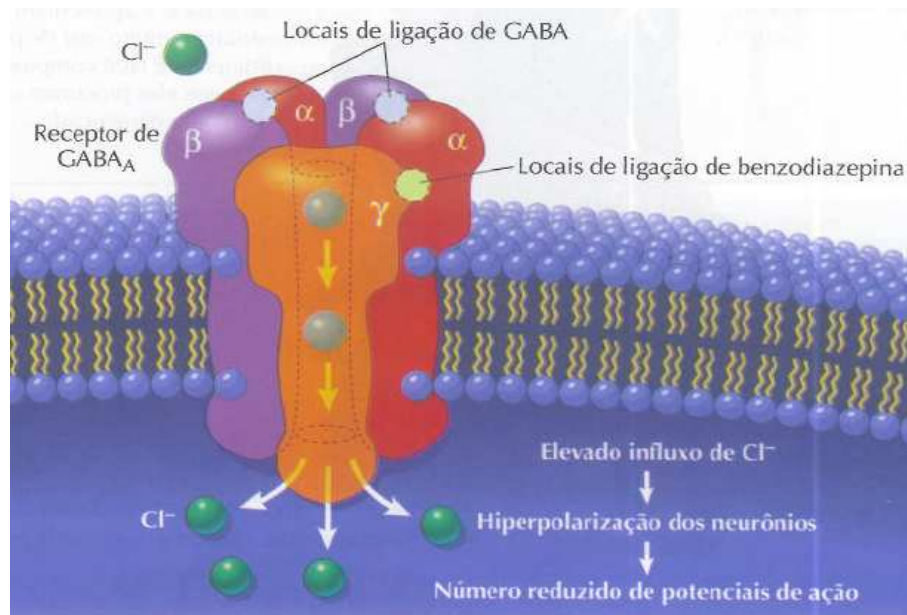
O receptor GABA<sub>A</sub> controla a abertura de um canal iónico da membrana celular. Este canal dependente da activação GABA<sub>A</sub> é selectivamente permeável ao ião cloro e tem a forma de um cilindro que atravessa perpendicularmente a membrana neuronal. As paredes são formadas por subunidades proteicas, dispostas numa paliçada circular, que contêm em sítios diferentes, mas funcionalmente ligados, o receptor GABA<sub>A</sub> e o receptor das benzodiazepinas. A fixação do GABA provoca um aumento da permeabilidade do canal ao cloro, o que permite a sua passagem por difusão passiva (de acordo com o gradiente de concentrações), do exterior para o interior da célula. Em regra, a concentração de cloro no espaço extracelular é superior à do meio intracelular e, por isso, a activação do receptor GABA<sub>A</sub> produz um acréscimo do potencial eléctrico negativo na face interna da membrana celular e consequente aumento da diferença de potencial transmembranar. Isto corresponde a um fenómeno de hiperpolarização e a um consequente aumento do limiar de excitabilidade neuronal, o qual se relaciona directamente com a acção neuroinibitória GABAérgica. Estes efeitos do GABA sobre a condutância ao cloro são mediados por um complexo genericamente denominado de receptor GABA<sub>A</sub>. Por um mecanismo desconhecido, a activação dos receptores das benzodiazepinas pelos seus agonistas aumenta a afinidade do GABA para o receptor GABA<sub>A</sub> (Hanson e Czajkowski, 2008).

Esta interpretação está de acordo com a caracterização dos efeitos dos agonistas dos receptores das benzodiazepinas: possuem efeitos dependentes do GABA endógeno, o que se demonstra pelo desaparecimento desses efeitos quando a síntese de GABA está diminuída ou quando os receptores GABA<sub>A</sub> estão bloqueados pela bicuculina; por outro lado, esses efeitos resultam da activação de receptores distintos do receptor GABA<sub>A</sub> porque são bloqueados pelo flumazenil, que antagoniza competitivamente em equilíbrio as benzodiazepinas sem modificar os efeitos do muscimol.

O efeito máximo dos agonistas dos receptores das benzodiazepinas está limitado pela quantidade de GABA na biofase e pela intensidade máxima dos efeitos desse composto endógeno. Esta condição explica a escassa toxicidade aguda destes fármacos, que, mesmo administrados em doses múltiplas das terapêuticas, são desprovidos de efeitos depressores do SNC fatais, ao contrário dos barbitúricos que actuam directamente sobre o canal de cloro e provocam depressão respiratória completa em concentrações pouco superiores às concentrações eficazes mínimas.

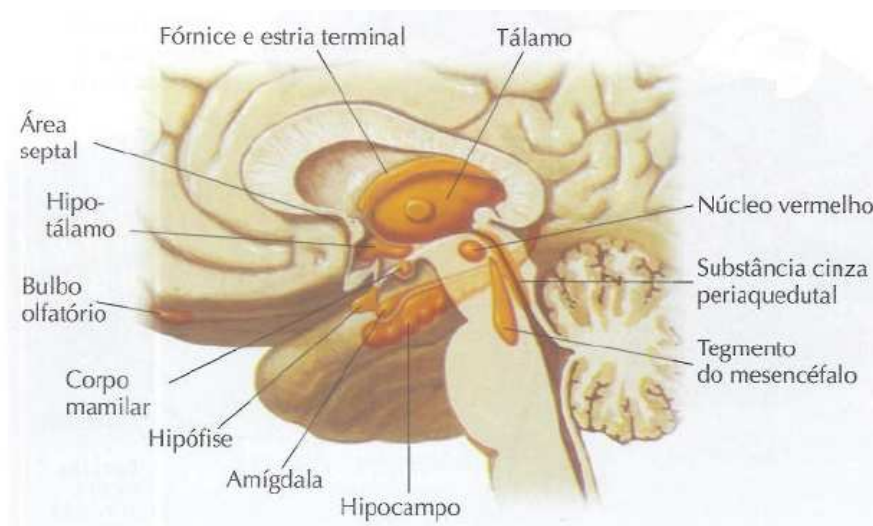
Há uma heterogeneidade muito grande na estrutura molecular do receptor GABA<sub>A</sub>, porque este receptor é formado por subunidades proteicas de tipos diferentes que se podem associar em combinações diversas. Os receptores GABA<sub>A</sub> que ocorrem no Homem são pentaméricos e formados na maior parte por subunidades de tipo  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  em diferentes combinações. Surpreendentemente, não se conhecem diferenças funcionais dos diferentes receptores GABA<sub>A</sub> assim constituídos, que possam explicar diferenças farmacológicas entre as benzodiazepinas em uso médico actualmente (Osswald e Guimarães, 2004; Hanson e Czajkowski, 2008).

Na Figura 3 apresenta-se um modelo hipotético do complexo macromolecular GABA<sub>A</sub>- canal iónico de cloro, sendo que podem ser propostos vários modelos. O complexo consiste em 5 ou mais subunidades abarcando a membrana. O GABA pode interagir com subunidades  $\alpha$  ou  $\beta$  desencadeando a abertura dos canais de cloro, com a consequente hiperpolarização da membrana. A ligação de benzodiazepinas a subunidades  $\gamma$  ou a uma área da unidade  $\alpha$  influenciada pela unidade  $\gamma$  altera a conformação do receptor GABA<sub>A</sub> de modo a que o neurotransmissor GABA tenha uma maior afinidade para o receptor, facilitando o processo de abertura dos canais de cloro, mas não dá início directamente ao influxo de cloro (Licata e Rowlett, 2008; Osswald e Guimarães, 2004).



**Figura 3.** Modelo hipotético do complexo macromolecular GABA<sub>A</sub>- canal iónico de cloro (Raffa, Beyzarov e Rawls, 2006)

Com o auxílio de técnicas de radioligantes específicos tem sido possível identificar e caracterizar receptores de neurotransmissores ou de fármacos. No caso dos receptores das benzodiazepinas utilizou-se esta técnica recorrendo-se a incubações de <sup>3</sup>H-diazepam com preparações de membranas de tecido nervoso. Após incubação, o radioligante (<sup>3</sup>H-diazepam) ligado ao receptor é separado do radioligante livre por filtração rápida utilizando filtros de fibras de vidro. As ligações específicas do <sup>3</sup>H-diazepam com os sítios do receptor são medidas por competição na presença de benzodiazepínicos não marcados (diazepam). As primeiras investigações com técnicas radioligantes possibilitaram a caracterização de receptores benzodiazepínicos em várias áreas do SNC, destacando-se as seguintes áreas de maior densidade: córtex cerebral, cerebelo e estruturas do sistema límbico, como a amígdala e o hipocampo (Figura 4) (Raffa, Beyzarov e Rawls, 2006).



**Figura 4.** Distribuição dos receptores das benzodiazepinas no cérebro

Parecem existir dois tipos de receptores de benzodiazepinas, denominados de BZD<sub>1</sub> (ómega 1) e BZD<sub>2</sub> (ómega 2), embora se admita também a existência de um terceiro subtipo BZD<sub>3</sub> (ómega 3) localizado na membrana externa das mitocôndrias de tecidos periféricos (fígado) e de células da glia. A caracterização farmacológica destes receptores foi obtida através de uma correlação positiva entre a potência (dose) de efeitos farmacológicos e clínicos e a afinidade desses fármacos pelo receptor benzodiazepínico. As interações entre os receptores GABAérgicos e benzodiazepínicos podem ser demonstradas a nível molecular, visto que os agonistas do receptor GABA, como o muscimol, podem aumentar a ligação de <sup>3</sup>H-diazepam para receptores benzodiazepínicos, sugerindo assim uma ligação entre os receptores GABA e os das benzodiazepinas (DeLucia e Oliveira-Filho, 2007).

O conceito de “agonista inverso” foi criado inicialmente para explicar algumas respostas inesperadas a fármacos com afinidade para os receptores das benzodiazepinas. É possível distinguir três respostas funcionais diferentes e ligandos dos receptores das benzodiazepinas. Enquanto que o diazepam e todas as benzodiazepinas em uso médico têm efeito anticonvulsivante, algumas carbolinas β provocam convulsões no animal de experiência; por sua vez, o flumazenil, que por si é destituído de ação convulsivante ou anticonvulsivante, bloqueia o efeito anticonvulsivante das benzodiazepinas e impede o aparecimento de convulsões provocadas pelas carbolinas β (DeLucia e Oliveira-Filho, 2007; Sieghart, 1994)

Considerou-se que os ligandos dos receptores das benzodiazepinas se poderiam classificar em antagonistas (flumazenil), agonistas (benzodiazepinas) e agonistas inversos (algumas carbolinas  $\beta$  como o DBI (*diazepam binding inhibitor*)). O mecanismo molecular ainda não é conhecido mas pensa-se que se baseia na existência de receptores espontaneamente ou constitucionalmente activos, isto é, activos sem ocupação pelo fármaco. Assim, na ausência de fármacos, isto é, no nível basal de funcionamento do sistema biológico, todos os receptores estariam livres mas distribuídos por uma fracção maior de receptores com uma configuração funcionalmente inactiva e por uma fracção menor de receptores com uma configuração funcionalmente activa. Possivelmente não se observaria qualquer actividade biológica porque o número de receptores capazes de actividade espontânea seria muito pequeno. O agonista teria uma afinidade específica para os receptores inactivos transformando-os em activos. O agonista inverso teria uma afinidade específica para os receptores activos transformando-os em inactivos. O antagonista teria a mesma afinidade para as duas configurações e por isso bloquearia os efeitos quer dos agonistas quer dos agonistas inversos, enquanto que, por si só não alteraria o estado basal (Osswald e Guimarães, 2004).

## 2.5. Farmacocinética

Os fármacos sedativo hipnóticos geralmente são administrados via oral quando usados no tratamento da ansiedade ou dos distúrbios do sono. As benzodiazepinas apresentam características ligeiramente básicas, sendo por isso absorvidas mais eficazmente no pH elevado encontrado no duodeno (Katzung, 1998). São fármacos marcadamente lipossolúveis (coeficientes de partilha O/A elevados para a forma não ionizada), e, por isso, atravessam facilmente por difusão simples as barreiras biológicas. No entanto, alguns destes compostos também possuem uma boa hidrossolubilidade, sendo assim, seguros para administração intravenosa.

O início de acção das benzodiazepinas após administração de uma dose por via oral ou parentérica é, por regra, tanto mais rápido quanto maior for a lipossolubilidade, porque aumenta a velocidade de difusão através das barreiras biológicas com consequente distribuição rápida ao SNC. No entanto, há diferenças acentuadas entre a lipossolubilidade dos diferentes compostos deste grupo. Entre os mais lipossolúveis, como o midazolam, o quazepam, o flurazepam e o diazepam, e os menos lipossolúveis, como o bromazepam e o

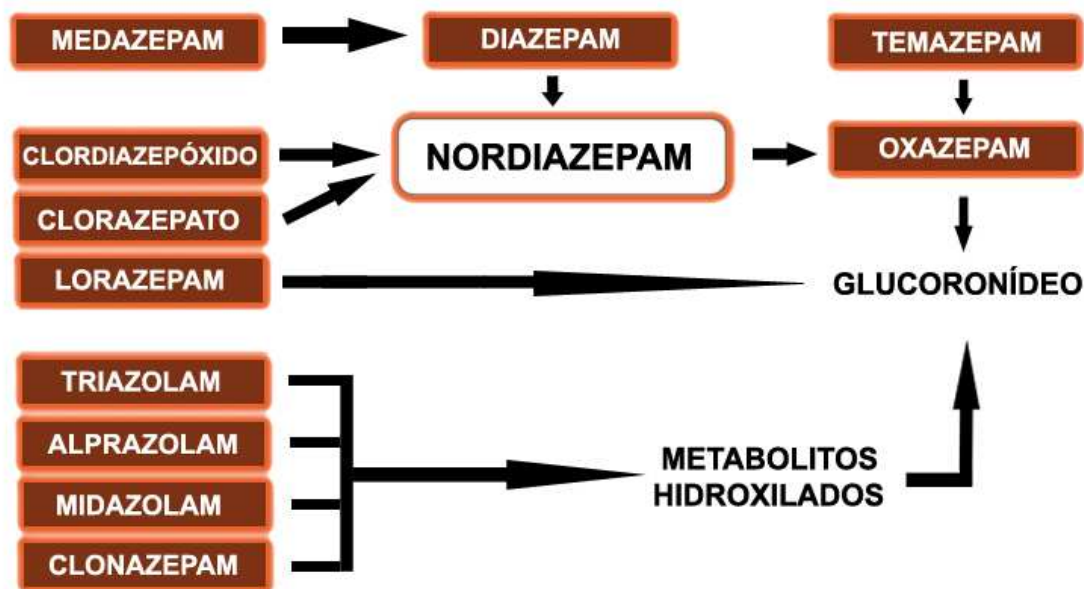
lormetazepam, existem diferenças de cerca de cinco vezes. O lorazepam e o oxazepam ocupam uma posição intermédia (Osswald e Guimarães, 2004).

Dependendo do composto em questão, a concentração máxima plasmática é atingida entre 0,5 a 8 horas. No caso particular do diazepam, após a administração oral de uma dose de 10 mg, a absorção é rápida e completa, atingindo-se um pico de concentração nas duas horas seguintes à toma (1,5 a 2 h), com um valor entre 177 e 400 ng/ml; após administração de uma dose oral de 20 mg, o pico de concentração é atingido às 0,5 h após a administração, com um valor de 492 ng/ml. A absorção do diazepam após administração intramuscular é lenta e irregular. Este facto não é surpreendente dado que o fármaco é pouco solúvel em água ao pH fisiológico. Como tal, as vias de administração preferenciais devem ser a via oral ou a via endovenosa, sempre que possível. Após uma dose oral ou endovenosa única, os efeitos clínicos são despoletados rapidamente e originados pela rápida e extensiva distribuição tecidual (INFOMED, 2008).

A lipossolubilidade é também importante para a duração do efeito das benzodiazepinas, porque facilita a redistribuição do fármaco para a generalidade do organismo. O transporte das benzodiazepinas no sangue é um processo dinâmico, em que a velocidade de distribuição depende da perfusão tecidual, da ligação às proteínas plasmáticas, bem como das características físico-químicas de cada fármaco. Para algumas benzodiazepinas, a etapa da distribuição constitui o principal factor para o rápido declínio inicial da concentração plasmática (DeLucia e Oliveira-Filho, 2007). Se esta fase de redistribuição trazer estes teores para valores inferiores ao das concentrações eficazes da benzodiazepina, o efeito termina. Se, no entanto, as concentrações se mantiverem acima dos teores activos, a duração de acção vai depender da biotransformação, muito diferente, de cada composto (Osswald e Guimarães, 2004).

As benzodiazepinas ligam-se extensivamente às proteínas plasmáticas. A ligação das benzodiazepinas à albumina plasmática, por exemplo, varia de 60 a mais de 95%. Como somente as moléculas do fármaco na forma livre (não ligada às proteínas plasmáticas) têm acesso ao SNC, o deslocamento das benzodiazepinas do seu local de ligação por outro fármaco pode modificar os seus efeitos e levar possivelmente a interacções farmacológicas, sendo contudo clinicamente pouco significativas (Katzung, 1998).

A maioria das benzodiazepinas é metabolizada no fígado pelo sistema enzimático citocromo P450, sobretudo pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2C19 (DeLucia e Oliveira-Filho, 2007). Muitas benzodiazepinas sofrem oxidação microsomal (reações de fase I), incluindo a N-desalquilação e a hidroxilação alifática. Os metabolitos são subsequentemente conjugados (reações de fase II) pelas glucoroniltransferases levando à formação de glucoronídeos inactivos que são excretados pela urina. Como mostra a Figura 5, o oxazepam, lorazepam e temazepam são imediatamente eliminados por esta via. No entanto, as restantes benzodiazepinas só atingem após formação de metabolitos intermédios (fase I), muitos deles activos e com semi-vidas mais longas que o composto inicial (Osswald e Guimarães, 2004; Katzung, 1998).

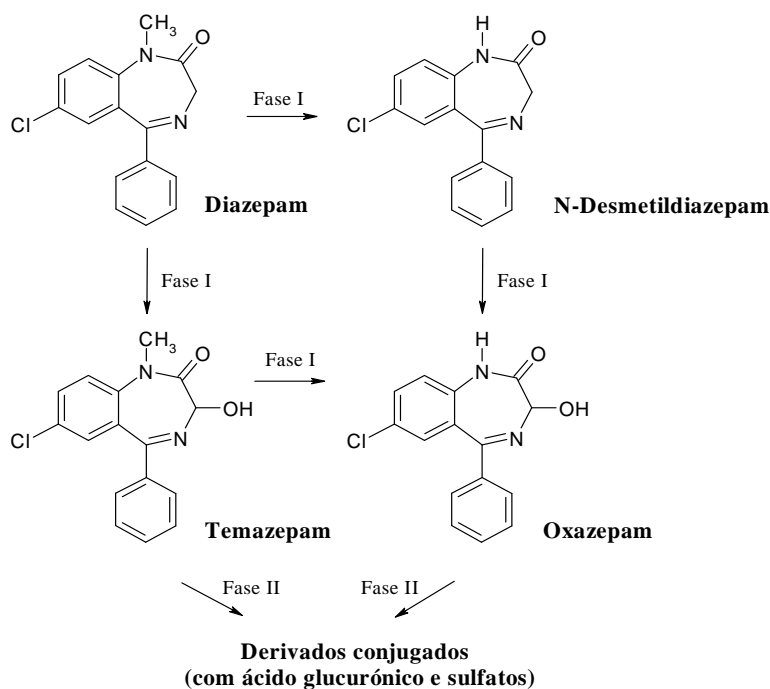


**Figura 5.** Biotransformação de algumas benzodiazepinas usadas na terapêutica (adaptado de Rang e Dale, 2007)

O desmetildiazepam (nordiazepam) é o metabolito activo do clordiazepóxido, diazepam, prazepam e clorazepato, tendo um tempo de semi-vida de 40 a 140 horas. O desmetildiazepam é por sua vez biotransformado no composto activo oxazepam. Outros metabolitos activos do clordiazepóxido incluem o desmetilclordiazepóxido e demoxepam.

O metabolismo do diazepam é lento com uma semi-vida de 20 a 40 horas na maioria dos indivíduos. O maior produto metabólico é o desmetildiazepam formado pela remoção do

grupo N-1-metilo, após biotransformação hepática (Figura 6) (Olkkola e Ahonen, 2008). Este composto, o desmetildiazepam, possui uma apreciável actividade psico-farmacológica e a sua biotransformação é ainda mais lenta que a do diazepam. A hidroxilação do desmetildiazepam na posição 3 dá origem ao oxazepam, que é rapidamente conjugado com o ácido glucurónico e excretado na urina, como o maior metabolito do diazepam. Tanto o fármaco intacto como o seu principal metabolito, se ligam extensivamente às proteínas plasmáticas, embora a fracção livre do desmetildiazepam (aproximadamente 2 a 4 %) seja superior à do diazepam (aproximadamente 1 a 2 %). Doses repetidas de diazepam originam a acumulação de diazepam e do desmetildiazepam no sangue. As concentrações no estado de equilíbrio são geralmente atingidas após 5 a 10 dias de terapêutica (INFOMED, 2008).



**Figura 6.** Metabolismo do diazepam no Homem

O flurazepam que é utilizado principalmente como hipnótico, é oxidado pelas enzimas hepáticas em três metabolitos activos, desalquilfurazepam, hidroxietilfurazepam e flurazepam aldeído, que têm tempos de semi-vida que variam entre as 30 e as 100 horas. Isto pode levar a uma depressão indesejada do SNC, incluindo sedação diurna. Os triazolobenzodiazepínicos - alprazolam e triazolam - sofrem alfa-hidroxilação e os metabolitos formados têm efeitos

farmacológicos de curta duração, pois são rapidamente conjugados para formar glucoronídeos inactivos (Larini, 2008).

A formação de metabolitos activos tem complicado os estudos relativos à farmacocinética dos fármacos benzodiazepínicos no Homem, dado que o tempo de semi-vida do composto original pode ter pouca relação com a escala temporal dos seus efeitos farmacológicos. Aqueles compostos benzodiazepínicos cujo fármaco inicial ou cujos metabolitos activos têm um tempo de semi-vida longo, têm uma maior probabilidade de causar efeitos cumulativos e residuais como a sonolência excessiva com o uso de doses múltiplas. Estes efeitos não parecem ser um problema tão acentuado no caso do oxazepam e lorazepam, que têm tempos de semi-vida mais curtos e são directamente metabolizados a glucoronídeos inactivos (Katzung, 1998).

Uma vez que a conjugação com o ácido glucorónico (Fase II) é menos susceptível do que a oxidação (Fase I) a variações condicionadas pela idade ou pelo uso de inibidores ou indutores das enzimas microssomais hepáticas, pode ser preferível usar fármacos exclusivamente inactivados pela via da glucoronoconjugação, por exemplo, em indivíduos mais idosos (Osswald e Guimarães, 2004).

Os compostos benzodiazepínicos e os seus metabolitos hidrossolúveis são excretados principalmente na urina sob a forma de glucoronídeos mas, podem ainda ser eliminados através do suor, saliva e leite materno, pelo que não se aconselha o seu uso em mulheres a amamentar (Katzung, 1998).

Depois da administração oral de doses de 10 mg de diazepam, cerca de 70% do composto é excretado na urina e 10% nas fezes. A urina contém cerca de 3% da dose na forma de oxazepam conjugado com o ácido glucorónico, 10% na forma de composto N-desmetilado, 10% do composto 3-hidroxilado na forma conjugada e de 1 a 2% na forma inalterada. O principal metabolito presente na bile é o N-desmetildiazepam. A circulação entero-hepática do diazepam e dos seus metabolitos é responsável por prolongar os efeitos dos mesmos. O oxazepam conjugado com o ácido glucorónico a nível hepático é excretado pela bile, sofrendo hidrólise nos intestinos, com libertação do composto activo, que é posteriormente reabsorvido (Larini, 2008).

As características farmacocinéticas podem condicionar as aplicações terapêuticas dos diferentes fármacos. A pré-anestesia geral ou o tratamento de convulsões são situações em que se torna importante a penetração rápida no SNC. As benzodiazepinas mais usadas para este fim são o midazolam e o diazepam, sendo que o midazolam tem a vantagem adicional de poder ser administrado por via intravenosa na forma de uma solução aquosa, dado que alguns dos seus sais são hidrossolúveis, enquanto que as soluções de diazepam e de outros compostos para administração parentérica têm de ser preparadas com recurso a solventes potencialmente mais irritantes e difíceis de usar. A administração por via rectal de soluções de diazepam permite atingir concentrações sanguíneas eficazes muito rapidamente. Esta via de administração pode ser usada na pré-anestesia de crianças e como alternativa à via intravenosa em doentes agitados ou com convulsões (Osswald e Guimarães, 2004).

É fonte de controvérsia a escolha como hipnótico entre compostos de curta ou muito curta duração e compostos de duração intermédia ou longa. Os primeiros, como o midazolam, o triazolam ou o zolpidem, têm a vantagem de não induzirem efeitos durante o dia. Os segundos, como o diazepam ou o flurazepam, podem produzir concentrações hipnóticas, quando tomadas ao deitar, e manter concentrações mais baixas e sustentadas durante o dia, o que é útil em doentes em que a insónia se acompanha de ansiedade diurna. Alguns pacientes que requerem medicamentos tranquilizantes queixam-se do efeito inicial demasiado intenso das benzodiazepinas de absorção rápida; compostos como o oxazepam podem ser úteis nestes casos, dada a lentidão da sua absorção. Para doentes idosos, deve preferir-se as benzodiazepinas de acção curta ou intermédia (Osswald e Guimarães, 2004).

## 2.6. Efeitos adversos

Os efeitos adversos das benzodiazepinas são, em geral, pouco intensos, consistindo sobretudo em sonolência, sensação de cansaço e fraqueza muscular (diminuição do tónus muscular), inapetência e indiferença. Existe também a possibilidade de aparecimento de algumas reacções alérgicas, sobretudo cutâneas (erupções), mas também sanguíneas (anemia hemolítica), ataxia, nistagmo e irregularidades menstruais com doses relativamente elevadas. Nos indivíduos idosos as reacções laterais são mais frequentes, podendo ainda observar-se confusão, incontinência, deterioração da memória, hipotermia e aumento paradoxal da ansiedade (Osswald e Guimarães, 2004; Dart, 2004).

Outros efeitos colaterais possíveis incluem (Ramos, 2004):

- a) Depressão – as benzodiazepinas quando em monoterapia e com um uso prolongado ou em doses elevadas, podem desencadear ou potenciar uma depressão pré-existente, com aumento do risco de comportamentos suicidas, em especial no caso de se tratar de uma depressão psicótica.
- b) Sedação – todas as benzodiazepinas provocam maior ou menor sedação, embora com o seu uso regular se desenvolva rapidamente tolerância em relação a este efeito. Devido a este facto, as benzodiazepinas interferem com a condução de máquinas ou veículos e com o desempenho de actividades potencialmente perigosas ou de funções que exijam a atenção permanente, com estados de alerta e raciocínio inalterados. Neste caso, as benzodiazepinas menos incapacitantes são o alprazolam, o clobazam e o mexazolam.
- c) Amnésia anterógrada – as benzodiazepinas, tal como o álcool, tendem a dificultar o registo e subsequente lembrança dos acontecimentos que ocorrem depois de terem sido tomadas. Esta acção acessória impõe cautela na utilização de benzodiazepinas em pessoas com dificuldades amnésicas prévias e em todas as que necessitam de preservar um desempenho intelectual inalterado. O halazepam parece estar associado a menos amnésia e a menor incidência de perturbações cognitivas. O GABA é, possivelmente, um dos inibidores endógenos do mecanismo de consolidação de memória através da activação de receptores GABA<sub>A</sub>. Os agonistas dos receptores das benzodiazepinas têm a capacidade de provocar amnésia anterógrada através da inibição selectiva dos mecanismos de consolidação da memória recente sem que outras fases da memória sejam afectadas. Esta propriedade é geral para estes compostos, embora a intensidade e frequência da amnésia anterógrada seja maior com os agonistas mais potentes, com as doses maiores e com a administração simultânea de etanol.
- d) Dissociação – Nos idosos, o abuso de sedativos de qualquer tipo é a causa mais frequente de confusão ou *delirium*. Por outro lado, em pessoas que ingeriram outros depressores do SNC (antidepressores ansiolíticos, álcool, analgésicos narcóticos, anestésicos centrais, anti-histamínicos sedativos, barbitúricos, hipnóticos ou opiáceos) conjuntamente com benzodiazepinas, pode provocar marcadas reacções dissociativas, caracterizadas por uma amnésia profunda e um comportamento hiper-reactivo, com uma acentuada agitação, agressividade alo ou auto-dirigidas, alucinações, delírio,

euforia, hipomania, ideação paranóica, ilusões, impulsividade, instabilidade emocional, irritabilidade e pesadelos.

- e) Tolerância e Dependência física – o efeito colateral de um tratamento prolongado e com doses elevadas é o desenvolvimento de dependência física, traduzida por tolerância e uma síndrome de abstinência aquando da interrupção rápida das benzodiazepinas, particularmente as que possuam uma semi-vida mais curta. No entanto, este efeito também é possível com as doses e os períodos de toma recomendados. Este aspecto deveria ser tomado em linha de conta, fazendo com que houvesse uma maior prudência na prescrição de tranquilizantes (Licata e Rowlett, 2008; Osswald e Guimarães, 2004).

As benzodiazepinas causam, paradoxalmente, irritabilidade e agressividade nalguns indivíduos. Estas reacções paradoxais das benzodiazepinas são mais agudas e frequentes com as benzodiazepinas de duração de acção muito curta e pensa-se que são uma forma de síndrome de abstinência. Vários relatos de reacções adversas de agressividade aguda causadas pelo triazolam provocaram discussões sobre a segurança deste medicamento, sem que as agências reguladoras de medicamentos tenham chegado à mesma opinião. O triazolam foi retirado no Reino Unido e mantém-se noutros países europeus incluindo Portugal e nos Estados Unidos (Osswald e Guimarães, 2004).

A administração de benzodiazepinas e outros compostos sedativo-hipnóticos durante a gravidez deve ser feita tendo em consideração que estes fármacos podem atravessar a barreira placentária e assim afectar o feto. A taxa na qual as concentrações sanguíneas materna e fetal entram em equilíbrio é mais lenta que aquela para o sangue materno e o SNC, em parte devido ao menor fluxo sanguíneo da placenta. Ainda assim, estes compostos podem contribuir para a depressão das funções vitais do recém-nascido quando administrados no período pré-parto (Katzung, 1998).

## 2.7. Precauções

Os pacientes de idade avançada, debilitados ou crianças com disfunção renal ou hepática devem receber uma dose inicial reduzida, pois pode haver diminuição da capacidade de eliminação das benzodiazepinas. Após a administração parenteral, deve manter-se o paciente

em observação por um período de até 3 horas. Evitar o consumo de álcool e de outros depressores do SNC. O clordiazepóxido atravessa a placenta, devendo-se, portanto, avaliar a relação risco-benefício durante a gravidez e a lactação, já que pode provocar sedação no recém-nascido, dificuldades de alimentação e perda de peso. As crianças, principalmente as menores, são mais sensíveis aos efeitos sobre o SNC. Em recém-nascidos pode ocorrer depressão prolongada do SNC devida à incapacidade para biotransformar as benzodiazepinas em metabolitos (Ramos, 2004).

## 2.8. Interações farmacológicas

As interações farmacológicas mais frequentes envolvendo as benzodiazepinas são as interações com outros depressores do SNC como, por exemplo, o álcool e os barbitúricos. Essas interações têm alguma utilidade terapêutica no que diz respeito ao uso dessas drogas como pré-medicação ou como adjuvantes anestésicos. No entanto, podem originar consequências graves incluindo uma depressão ainda maior com o uso concomitante de outros compostos. Efeitos aditivos evidentes podem ser previstos com o uso de bebidas alcoólicas, analgésicos narcóticos, anticonvulsivantes, fenotiazinas e outros fármacos com actividade sedativo-hipnótica. Menos evidente, porém igualmente importante, é a maior depressão do SNC com o uso de vários fármacos anti-histamínicos, antihipertensivos e antidepressores da classe dos derivados tricíclicos (Katzung, 1998)

O diazepam potencia, em geral, a acção sedativa dos neurolépticos, tranquilizantes, antidepressivos, hipnóticos analgésicos e anestésicos, sendo a sua associação feita e controlada segundo critérios estabelecidos previamente pelo clínico. Pode ocorrer uma intensificação do efeito depressor no caso de uso simultâneo com antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, fármacos antidepressores, analgésicos narcóticos, fármacos antiepilépticos, anestésicos e antihistamínicos sedativos. No caso dos analgésicos narcóticos pode ocorrer a intensificação da euforia provocando um aumento da dependência psíquica (INFOMED, 2008).

Adicionalmente, podem ocorrer interações que envolvem alterações na actividade dos sistemas enzimáticos hepáticos envolvidos na metabolização dos fármacos, particularmente o

citocromo P450. A cimetidina aumenta o tempo de semi-vida do diazepam, presumivelmente pela inibição do seu metabolismo (Katzung, 1998; INFOMED, 2008).

## 2.9. Tolerância e Dependência

A tolerância é um estado de diminuição de resposta ao efeito de um fármaco, resultante de uma exposição prévia a esse químico ou a outro estruturalmente semelhante (Klaassen e Watkins, 2001). No caso das benzodiazepinas pode existir a necessidade de aumentar a dose para manter a melhora sintomática ou promover o sono. É importante reconhecer que há uma tolerância cruzada parcial entre os sedativo-hipnóticos e com o etanol. Os mecanismos do desenvolvimento de tolerância aos sedativo-hipnóticos ainda não foram bem esclarecidos. Uma alteração na taxa de activação metabólica à administração crónica pode ser parcialmente responsável (tolerância farmacocinética ou metabólica), mas alterações na capacidade de resposta do SNC (tolerância farmacodinâmica) são mais importantes para a maioria dos sedativo-hipnóticos.

As propriedades desejáveis percebidas de alívio de ansiedade, euforia, desinibição e promoção do sono levaram ao uso incorrecto compulsivo de praticamente todos os fármacos classificadas como sedativo-hipnóticos. As consequências do uso abusivo destes fármacos podem ser definidas em termos tanto fisiológicos como psicológicos. O componente psicológico pode constituir inicialmente padrões simples de comportamento neurótico, sendo que o consumo compulsivo leva a situações de dependência física e tolerância.

A dependência física pode ser descrita como um estado fisiológico alterado que torna necessária a administração contínua do fármaco para impedir o aparecimento da síndrome de abstinência. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento; é também maior nos doentes com história de alcoolismo ou de toxicod dependência. Quando se desenvolve a dependência a interrupção brusca pode ser acompanhada de síndrome de privação. No caso das benzodiazepinas esta síndrome de abstinência é caracterizada por estados de ansiedade extrema, cefaleias, mialgias, tensão, inquietação, confusão e irritabilidade (ver Tabela 2). Quando se usam doses mais elevadas destes fármacos, a abstinência abrupta pode levar a sinais de abstinência mais graves, nomeadamente sensação de irrealidade, despersonalização, hiperacúsia, torpor e parestesias das extremidades,

hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contacto físico, alucinações ou convulsões (INFOMED, 2008; Katzung, 1998).

Sintomas ligeiros		Sintomas graves
Físicos	Psíquicos	
Tremores	Insónias	Convulsões
Sudorese	Irritabilidade	Alucinações
Palpitações	Dificuldades de concentração	Delírio
Letargia	Inquietação	
Náuseas	Agitação	
Vómitos	Pesadelos	
Anorexia	Disforia	
Sintomas gripais	Falta de memória	
Dores musculares	Despersonalização	
Cefaleia		

**Tabela 2.** Sintomas mais frequentes da abstinência de tranquilizantes benzodiazepínicos

Todos os compostos sedativo-hipnóticos são capazes de causar dependência física quando usados de forma crónica, sendo que a intensidade dos sintomas de abstinência varia conforme o composto considerado e a duração do tratamento. Estas diferenças estão relacionadas em parte ao tempo de semi-vida, visto que os fármacos com um tempo de semi-vida mais longo são eliminados de modo suficientemente longo para se obter uma abstinência gradual com poucos sintomas físicos. O uso de drogas com um tempo de semi-vida muito curto com fins hipnóticos pode levar a sinais de abstinência mesmo entre as doses. Como exemplo, o triazolam, uma benzodiazepina com um tempo de semi-vida de cerca de 4 horas, foi relatado como capaz de causar ansiedade diurna quando usado no tratamento de distúrbios do sono (Licata e Rowlett, 2008; Katzung, 1998).

É ainda importante salientar que recém-nascidos de mães que tomaram benzodiazepinas de modo crónico durante a última fase da gravidez podem desenvolver dependência física e podem de algum modo estar em risco de desenvolver sintomas de privação no período pós-natal (INFOMED, 2008).

## 2.10. Dose tóxica

Os fármacos benzodiazepínicos em sobredosagem aguda são considerados menos perigosos que outros ansiolíticos/hipnóticos. Como tais fármacos costumam ser usados em tentativas de suicídio, esta torna-se uma vantagem importante. Em situações de sobredosagem, as benzodiazepinas causam sono prolongado sem depressão grave da respiração ou da função cardiovascular. No entanto, na presença de outros depressores do SNC, particularmente o álcool, as benzodiazepinas podem causar depressão respiratória grave. Em qualquer discussão sobre as doses tóxicas das diversas benzodiazepinas é necessário ter em consideração que existem diferenças interindividuais em termos de tolerância (Longo e Johnson, 2000; Rang e Dale, 2007).

Na literatura aparecem descritos vários casos envolvendo o uso de benzodiazepinas em doses elevadas, quer acidental, quer com intuito suicida. French (1989) descreve um caso de um paciente de 34 anos que após ingestão de 10 mg de alprazolam apresentou um comportamento agressivo e perigoso. Num outro caso, dois pacientes que tentaram cometer suicídio com alprazolam ingeriram 20 a 30 mg e 60 mg do composto, respectivamente, não tendo apresentado quaisquer modificações nos sinais vitais ou depressão a nível do SNC (McCormick et al, 1985). Minder (1989) descreveu o caso de uma paciente de 45 anos que entrou em coma com depressão respiratória grave após ingestão de 5,2 g de clordiazepóxido, tendo sobrevivido. O alprazolam é referido por vários autores como sendo a benzodiazepina mais tóxica em situações de sobredosagem (Serfaty e Masterton, 1993; Isbiter et al, 2004).

Na Tabela 3 são apresentadas as concentrações terapêuticas e tóxicas calculadas para várias benzodiazepinas usadas na terapêutica.

Compostos	Dose terapêutica (mg/L)	Dose Tóxica (mg/L)
Alprazolam	0,1	0,2
Bromazepam	0,2	1
Clordiazepóxido	2	10
Clobazam	1	5
Clonazepam	0,08	1
Clorazepato	0,02	Valor desconhecido
Diazepam	2	5
Estazolam	0,2	Valor desconhecido
Flunitrazepam	0,02	0,2
Flurazepam	0,02	0,5
Halazepam	0,2	Valor desconhecido
Lorazepam	0,3	1
Midazolam	0,25	1
Nitrazepam	0,2	1
Nordiazepam	2	5
Oxazepam	1	5
Prazepam	0,01	Valor desconhecido
Quazepam	0,2	Valor desconhecido
Temazepam	1	5
Triazolam	0,02	0,04

**Tabela 3.** Doses terapêutica e tóxica determinadas para várias benzodiazepinas (Dart, 2004)

Foram efectuados estudos sobre o diazepam em várias espécies animais incluindo o ratinho, o rato, o cão e o sagui, que demonstraram uma ampla margem de segurança e uma reduzida capacidade tóxica. A  $DL_{50}$  no ratinho foi de 720 mg/kg para a via oral, mais de 800 mg/kg para a via subcutânea e 220 mg/kg para a via intraperitoneal. Os ratinhos e os ratos toleraram sem sintomatologia adversa e sem alterações orgânicas, doses de 100 mg/kg, isto é, doses cerca de 1000 vezes superiores à dose média aconselhável no Homem. O cão e o sagui toleraram perfeitamente doses de 40 mg/kg, portanto, doses várias centenas de vezes superiores às doses médias humanas (INFOMED, 2008).

### 2.11. Quadro clínico da intoxicação

Em geral, as benzodiazepinas apresentam baixa toxicidade, especialmente quando administradas de forma isolada. A maior parte dos intoxicados não necessita de permanecer mais de 24 horas em regime de internamento (Osswald e Guimarães, 2004). Todavia, essa

toxicidade pode ser significativamente aumentada aquando da associação com álcool e barbitúricos. A acção tóxica dos compostos benzodiazepínicos é apenas notada com a ingestão de doses elevadas. Assim, quando as doses de benzodiazepinas excedem os níveis terapêuticos, os efeitos incluem amnésia, apatia, arreflexia, ataxia, confusão, depressão respiratória, desinibição, disartria, dispneia, hiporreflexia, hipotensão arterial, hipotonia, letargia, mania, nistagmo, paresia, sedação, sintomas esquizofrénicos ou, em casos raros, coma e morte (Ramos, 2004).

Uma síndrome de toxicidade agravada é comum nas pessoas com patologia hepática e nos idosos que estão a ser tratados com benzodiazepinas de semi-vida mais longa nas doses habituais para os adultos jovens. Os sintomas, semelhantes aos da intoxicação alcoólica, são ataxia, confusão, delirium, despersonalização, desrealização, dispneia, hiporreflexia, incontinência, obnubilação, perturbação do equilíbrio e sedação (Ramos, 2004).

## 2.12. Tratamento da sobredosagem

Como já foi referido, as benzodiazepinas são tidas como fármacos seguros e raramente fatais (Lader, 2008). A sobredosagem não coloca a vida em risco (raramente são causa de depressões cardiovasculares e respiratórias severas) excepto se utilizadas em associação com outras substâncias depressoras do SNC (incluindo o álcool).

Perante um caso de intoxicação aguda é fundamental a manutenção das funções vitais do indivíduo, uma vez que a obstrução respiratória é a principal causa de morte nestes casos, especialmente dos doentes em coma. Assim, deve ser iniciada a ventilação assistida se a frequência respiratória for baixa e a profundidade dos movimentos respiratórios inadequada. A frequência cardíaca, o ritmo cardíaco e a pressão arterial permitem uma primeira avaliação do estado cardiocirculatório do indivíduo, pelo que deverão ser empreendidas as medidas conducentes a impedir a falência cardiovascular (Osswald e Guimarães, 2004).

A prevenção da absorção de um tóxico pode ser feita a vários níveis e em função da via pela qual o tóxico chega ao organismo. No caso das benzodiazepinas a intoxicação mais frequente é por via digestiva. Quando o tóxico é ingerido deve empreender-se a sua remoção através de vários procedimentos de acordo com o estado do doente e o tipo de tóxico, sendo que as

medidas mais correntemente utilizadas incluem a indução do vômito (administração de xarope de ipeca), lavagem gástrica, diluição, catarse, administração de carvão activado. Na sobredosagem com as benzodiazepinas por via oral, o vômito deve ser induzido (dentro de uma hora), se o doente estiver consciente, ou fazer uma lavagem gástrica com protecção das vias respiratórias se o doente estiver inconsciente (INFOMED, 2008). Para uma lavagem gástrica eficaz terá de ser utilizado um tubo orogástrico, ficando o doente em decúbito lateral esquerdo, usando em média 5 mL de fluído por Kg de peso. Quando efectuada até 5 minutos após a ingestão de tóxico há redução da absorção na ordem dos 70%, sendo que esta percentagem cai para 30% se realizada 30 minutos após a ingestão do tóxico. São contra-indicações para este procedimento o estado de coma, a presença de convulsões e arritmias cardíacas.

Para além da prevenção da absorção são instituídas medidas com o objectivo de aumentar a eliminação dos tóxicos, sendo os mais utilizados a diurese forçada, alterações no pH urinário, hemodiálise, diálise peritoneal e hemoperfusão (Osswald e Guimarães, 2004).

Define-se antídoto como uma substância que se utiliza para anular ou diminuir os efeitos de um tóxico no organismo. No caso de uma intoxicação por benzodiazepinas o antídoto é o flumazenil. O flumazenil é administrado por via intravenosa na dose de 0,3 mg durante 30 segundos, sendo que em caso de necessidade as doses subsequentes deverão ser também de 0,3 mg intervaladas de 1 minuto e administradas por 30 segundos. De entre as reacções adversas que o flumazenil pode provocar são de realçar agitação, ansiedade, convulsões, náuseas, vômitos e rubor. Deve ser evitado em doentes epiléticos tratados com benzodiazepinas (Osswald e Guimarães, 2004).

O flumazenil é um dos vários derivados 1,4-benzodiazepínicos com grande afinidade pelo receptor das benzodiazepinas que agem como antagonistas competitivos. Este é o único antagonista dos receptores das benzodiazepinas disponível para uso clínico actualmente. O flumazenil bloqueia especificamente, por inibição competitiva, os efeitos centrais das substâncias que agem ao nível dos receptores das benzodiazepinas. Desta forma, bloqueia muitas das acções das benzodiazepinas, mas não antagoniza os efeitos sobre o sistema nervoso central de outros sedativo-hipnóticos, etanol, opiáceos ou anestésicos gerais. O flumazenil foi aprovado para uso na reversão dos efeitos depressores do sistema nervoso

central de doses excessivas de benzodiazepinas e após o uso dessas drogas em procedimentos anestésicos e diagnósticos. Embora os efeitos hipnóticos e sedativos das benzodiazepinas sejam rapidamente neutralizados após a administração intravenosa deste composto (cerca de 1 a 2 minutos), o antagonismo da depressão respiratória induzida pelas benzodiazepinas não é tão previsível.

Quando administrado por via endovenosa, o flumazenil age rapidamente, mas tem um tempo de semi-vida curto (0,7 a 1,4 horas) devido à sua rápida metabolização hepática (sendo que os seus metabolitos não apresentam qualquer actividade antagonista). Como todas as benzodiazepinas tem duração de acção mais longa que o flumazenil, a sedação é normalmente observada, tornando necessária a administração repetida do antagonista. O flumazenil pode ocasionar um grave síndrome de abstinência precipitada em pacientes que vieram a apresentar dependência física a benzodiazepínicos. Em pacientes que ingeriram benzodiazepinas juntamente com antidepressores tricíclicos, podem apresentar convulsões e arritmias cardíacas após a administração de flumazenil (Katzung, 1998).

### 2.13. Normas de utilização de benzodiazepinas

Muitas pessoas a quem são prescritas benzodiazepinas sofrem de depressão. É necessário ter presente que os sintomas ansiosos podem ser a expressão de uma depressão subjacente e, nesse caso, deve ser estabelecida uma terapêutica sintomática adequada (com um antidepressivo eventualmente associado a alprazolam ou clonazepam). A utilização isolada de qualquer benzodiazepina no combate da ansiedade associada à depressão pode desencadear o suicídio (Youssef e Rich, 2008; Simón, 2006).

A maior parte dos clínicos prefere optar por benzodiazepinas de semi-vida média, salvo para os pacientes em que se prevê um tratamento sintomático prolongado (de um a três meses, já incluindo a redução progressiva da posologia), sendo aqui recomendado o uso de uma benzodiazepina de semi-vida mais longa.

Não se deve prescrever mais do que uma benzodiazepina de cada vez, para não correr o risco de agravar uma eventual síndrome de privação. No caso de existirem insónias deve-se optar

por uma benzodiazepina mais sedativa (clordiazepóxido, diazepam, quetazolam) numa toma única (numa dosagem de uma a três vezes o total da dose ansiolítica diária).

As benzodiazepinas devem ser administradas na dose mínima que seja eficaz, com a menor frequência e durante o mínimo tempo possível, habitualmente num período de stresse excepcional e sempre associadas a uma intervenção não farmacológica. As benzodiazepinas podem interferir com as capacidades adaptativas do indivíduo, aumentando anormalmente o seu nível de tolerância a circunstâncias patogénicas e, em consequência, diminuindo a motivação a solucioná-las. Por isso, devem-se evitar doses de benzodiazepinas que provoquem o completo desaparecimento dos sintomas ansiosos. Um certo grau de ansiedade é uma experiência normal na vida do dia-a-dia e habituar as pessoas à sua ausência pode, a longo prazo, ser uma desvantagem (risco de dependência) e dificultar o desenvolvimento de mudanças desejáveis no plano psicossocial (Osswald e Guimarães, 2004; Simón, 2006).

A atitude terapêutica não deve restringir-se à prescrição de benzodiazepinas hipnóticas sempre que haja queixas de perturbação de sono. Nem sempre essas queixas correspondem a uma real privação do sono: indivíduos idosos, reformados ou em fase de inactividade tendem a dormir durante o dia e a dormir menos. Por outro lado, há pessoas que se queixam de insónia (para chamar a atenção, por convicção) quando dormem suficientemente. Nestes casos, o esclarecimento da situação e alguns conselhos sobre a higiene do sono serão suficientes (Ramos, 2004; Osswald e Guimarães, 2004).

As doses iniciais devem ser as mínimas recomendadas e convém que sejam aumentadas progressivamente, começando pela toma da noite. As doses necessárias são menores nas crianças, em pessoas com hepatopatias ou doença renal, no idoso e no obeso, em que a semi-vida média das benzodiazepinas de semi-vida mais longa pode ser multiplicada por seis.

Deve-se avaliar regularmente a necessidade de renovar a prescrição. A duração total da administração de benzodiazepinas não deve exceder dois ou três meses, incluindo o período de redução gradual das doses. A administração prolongada de benzodiazepinas deve ser reservada às pessoas em que outras alternativas farmacológicas, a abordagem psicoterapêutica e a intervenção social estão contraindicadas ou se verificaram ineficazes. As mulheres devem

interromper a terapêutica se não usarem contraceptivos, se tiverem intenção de engravidar ou se suspeitarem estar grávidas (Simón, 2006).

As benzodiazepinas devem ser suspensas segundo um esquema de descontinuação gradual (em média 25% por semana) e nunca abruptamente, dado o risco de se desencadear uma síndrome de privação. A interrupção súbita de benzodiazepinas anticonvulsivantes (clobazam, clonazepam, diazepam) pode ocasionar uma crise convulsiva exacerbada ou um estado epiléptico em pessoas com uma condição que predisponha às convulsões (encefalite, epilepsia, sobredosagem de drogas, neoplasia cerebral, perturbação metabólica, síndrome de privação alcoólica ou de outros sedativos, traumatismo crânio-encefálico, uso de antidepressores, antidiabéticos, antihistamínicos sedativos, antimaláricos, estimulantes, insulina, nandrolona, neurolépticos, quinolonas, teofilina ou tramadol) (Ramos, 2004; Simón, 2006).

### **III – Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal**

### 3.1. Enquadramento e Objectivo do estudo

Portugal apresenta dos maiores níveis de utilização de benzodiazepinas ao nível europeu. Este facto veio realçado no relatório da Organização Internacional de Controlo de Estupefacientes que aconselha Portugal a analisar a prática actual no que concerne à prescrição e utilização de benzodiazepinas.

Este trabalho tem como objectivo caracterizar a evolução temporal no consumo de benzodiazepinas na população portuguesa, com base no número de embalagens de benzodiazepinas dispensadas em farmácias de oficina de Portugal Continental a utentes do Serviço Nacional de Saúde, no período de 2000 a 2007.

### 3.2. Metodologia

Realizou-se um estudo retrospectivo e descritivo de todas as benzodiazepinas dispensadas em regime de ambulatório (não inclui a utilização no internamento hospitalar) à população abrangida pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), no período de 2000 a 2007.

Utilizaram-se os dados fornecidos pelo Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), através do Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde (CIMI). Os critérios de avaliação escolhidos recaíram no número de embalagens de benzodiazepinas dispensadas em farmácias de oficina de Portugal Continental, no âmbito do Sistema Nacional de Saúde, por substância activa e subgrupo terapêutico para cada ano do período de análise (2000 a 2007).

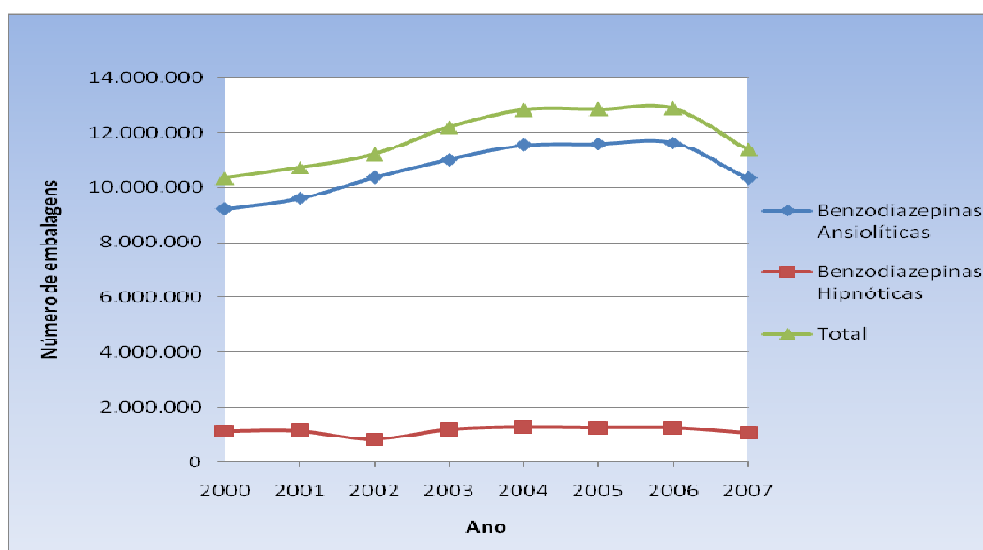
### 3.3. Resultados

As benzodiazepinas comercializadas em Portugal encontram-se distribuídas em dois subgrupos farmacoterapêuticos, as benzodiazepinas ansiolíticas, sedativas e hipnóticas e as benzodiazepinas anticonvulsivantes e antiepilépticas. Dentro do subgrupo das benzodiazepinas ansiolíticas, sedativas e hipnóticas encontram-se a grande maioria das benzodiazepinas existentes, enquanto que dentro do grupo das benzodiazepinas

anticonvulsivantes e antiepilépticas apenas se encontra o clonazepam (Anexo I). Contudo, existem outras benzodiazepinas que apresentam acção anticonvulsivante e antiepilépticas, como é o caso do diazepam e lorazepam (Prasad, 2007).

### 3.3.1. Benzodiazepinas Ansiolíticas, Sedativas e Hipnóticas

As benzodiazepinas ansiolíticas, sedativas e hipnóticas representaram, entre 2000 e 2007, aproximadamente 98,86% do total de embalagens de benzodiazepinas comercializadas em Portugal, sendo que desta percentagem 90,38% são embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas. O gráfico seguinte apresenta a evolução do consumo de benzodiazepinas ansiolíticas e de benzodiazepinas hipnóticas entre 2000 e 2007 em Portugal. O Anexo 2 apresenta uma tabela com os valores absolutos para as benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas bem como o total de embalagens de benzodiazepinas comercializadas.



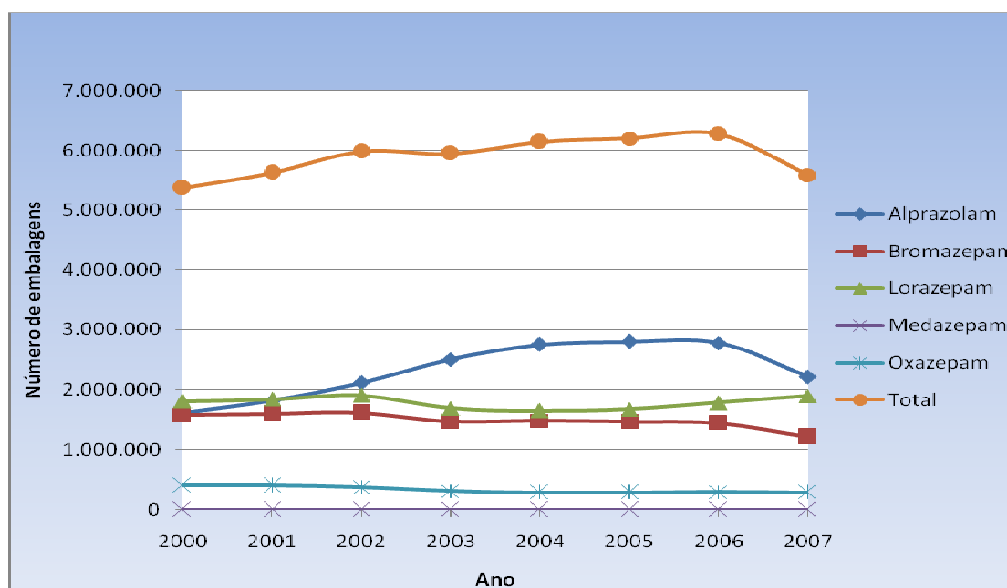
**Gráfico 1-** Evolução do consumo de benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas em Portugal entre 2000 e 2007.

Para uma melhor análise dos resultados separaram-se as benzodiazepinas ansiolíticas e as benzodiazepinas hipnóticas segundo a duração do efeito, ou seja, benzodiazepinas de curta duração, duração intermédia e longa duração.

### 3.3.1.1. Benzodiazepinas Ansiolíticas de Curta Duração

As benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração comercializadas em Portugal representaram, entre 2000 e 2007, uma média de 55,48% do total das embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas. No ano 2000, as benzodiazepinas de curta duração representavam 58,32% do total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas comercializadas em Portugal, sendo que no ano de 2007 representam 54,15% do total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas comercializadas, o que representa uma diminuição de 4,17%. Contudo, em termos absolutos o número de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração comercializadas entre o ano de 2000 e 2006 aumentou em 899.069 embalagens, sendo que no ano de 2007 foi observada uma diminuição do número de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração comercializadas em 683.119 embalagens.

O Gráfico 2 apresenta a evolução da dispensa de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração em Portugal, entre 2000 e 2007.



**Gráfico 2-** Evolução do consumo de benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração em Portugal entre 2000 e 2007.

O alprazolam é a substância activa com maior número médio de embalagens dispensadas entre 2000 e 2007, representando uma média de 39,08% relativamente ao total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração comercializadas em Portugal. Contudo, entre

os anos de 2000 e 2002, o lorazepam apresentava-se como a substância activa com maior número de embalagens comercializadas dentro do grupo, sendo que em 2002, o alprazolam tornou-se a substância activa com maior número de embalagens comercializadas em Portugal. Entre 2000 e 2005 observou-se um aumento de 74,73% do número de embalagens comercializadas em que a substância activa é o alprazolam, sendo que entre 2005 e 2007 observou-se uma diminuição de 36,98% no número de embalagens comercializadas, tendo como referência os valores observados em 2000.

O lorazepam é a segunda substância activa com maior número de embalagens dispensadas entre 2000 e 2007, representando uma média de 30,17% relativamente ao total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração comercializadas em Portugal entre 2000 e 2007. Entre 2000 e 2002 observou-se um aumento de 5,40% do número de embalagens comercializadas em que a substância activa é o lorazepam, sendo que entre 2002 e 2004 verificou-se uma diminuição de 14,24% do número de embalagens comercializadas. Entre 2004 e 2007 observou-se um novo aumento de 13,77% relativamente ao número de embalagens comercializadas em que a substância activa é o lorazepam.

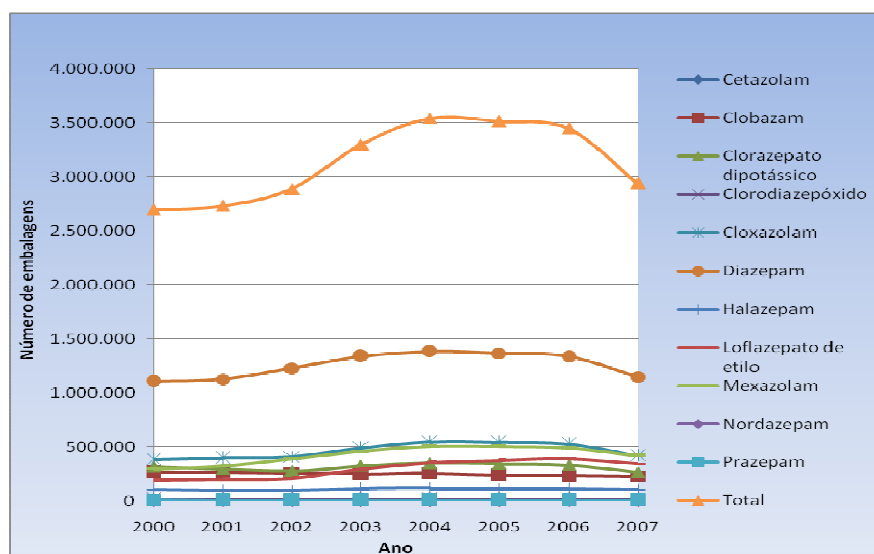
O bromazepam é a terceira substância com maior número de embalagens dispensadas entre 2000 e 2007, representando uma média de 25,05% relativamente ao total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração comercializadas em Portugal entre 2000 e 2007. Entre 2000 e 2002 observou-se um aumento de 2,27% do número de embalagens comercializadas em que a substância activa é o bromazepam, sendo que entre 2003 e 2007 verificou-se uma diminuição de 15,92% do número de embalagens comercializadas.

O oxazepam representa uma média de 5,69% relativamente ao total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração comercializadas em Portugal entre 2000 e 2007. Entre 2000 e 2005 observou-se uma diminuição de 29,40% do número de embalagens comercializadas em que a substância activa é o oxazepam, sendo que em 2006 se observou um aumento de 3,11% do número de embalagens comercializadas. O medazepam foi introduzido em Portugal em 1970, com a marca comercial ANSIUS, sendo que actualmente se apresenta com a sua autorização de comercialização caducada. Em 2007 verificou-se uma diminuição de 2,10% do número de embalagens comercializadas. O anexo 2 apresenta uma

tabela com os valores absolutos relativos ao número de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração utilizados na elaboração do gráfico 2.

### 3.3.1.2. Benzodiazepinas Ansiolíticas de Duração Intermédia

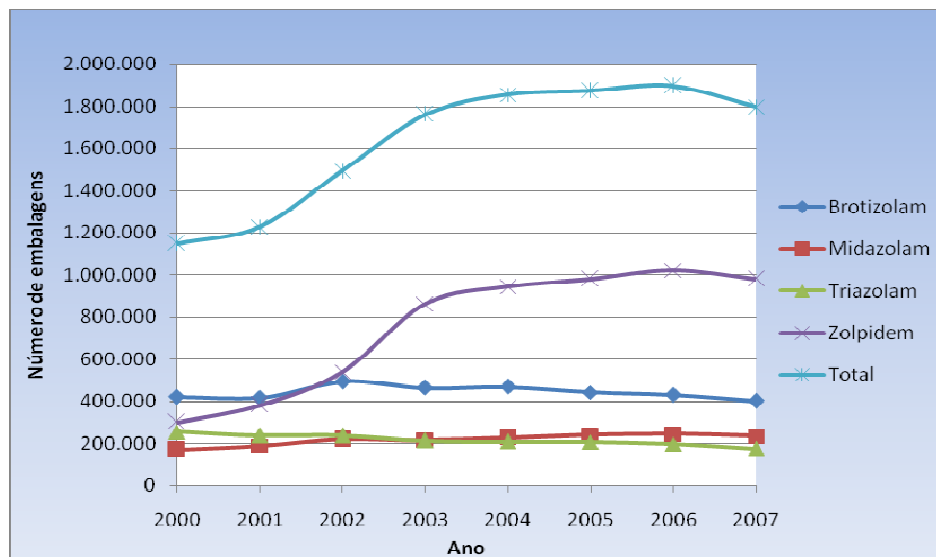
Analisando o Gráfico 3, que apresenta a evolução da dispensa de embalagens das várias benzodiazepinas ansiolíticas de duração intermédia em Portugal, entre 2000 e 2007, observa-se que estas representaram, no período em análise, uma média de 29,33% do total das benzodiazepinas ansiolíticas. Entre os anos de 2000 e 2007 observou-se que o número de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de duração intermédia manteve-se praticamente inalterado, relativamente ao total de benzodiazepinas ansiolíticas. O diazepam é a substância com maior número médio de embalagens dispensadas entre 2000 e 2007, representando uma média de 40,12%, entre 2000 e 2007, relativamente ao total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de duração intermédia comercializadas em Portugal. O clonazepam é a segunda substância com maior número de embalagens dispensadas, representando uma média de 14,75% das embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de duração intermédia dispensadas entre 2000 e 2007, em Portugal. No anexo 2 são referidos os valores absolutos relativos ao número de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de duração intermédia utilizados na elaboração do gráfico a seguir apresentado.



**Gráfico 3-** Evolução do consumo de benzodiazepinas ansiolíticas de duração intermédia em Portugal entre 2000 e 2007.

### 3.3.1.3. Benzodiazepinas Ansiolíticas de Longa Duração

O Gráfico 4 apresenta a evolução da dispensa de embalagens das várias benzodiazepinas ansiolíticas de longa duração em Portugal, entre 2000 e 2007.



**Gráfico 4-** Evolução do consumo de benzodiazepinas ansiolíticas de longa duração em Portugal entre 2000 e 2007

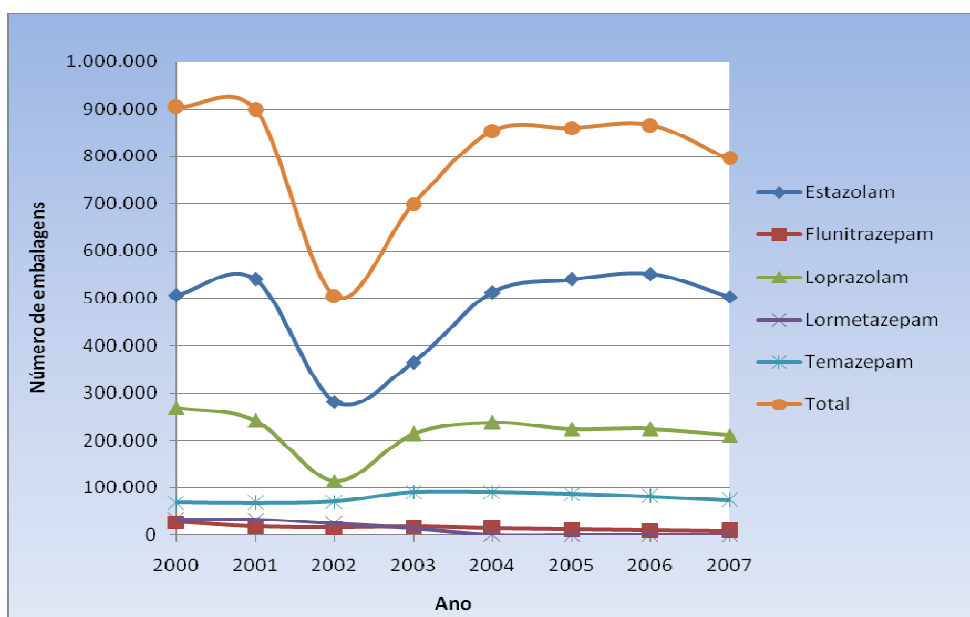
As benzodiazepinas ansiolíticas de longa duração comercializadas em Portugal representaram, entre 2000 e 2007, uma média de 15,20% do total das benzodiazepinas sedativas. Entre os anos de 2000 e 2007 observou-se um aumento do número de embalagens de benzodiazepinas de longa duração, relativamente ao total de benzodiazepinas ansiolíticas, de aproximadamente 4,93%. O zolpidem é a substância activa com maior número médio de embalagens dispensadas entre 2000 e 2007, representando uma média de 44,28%, entre 2000 e 2007, relativamente ao total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de longa duração comercializadas em Portugal.

O brotizolam é a segunda substância activa com maior número de embalagens dispensadas, representando uma média de 28,04% das embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de longa duração dispensadas entre 2000 e 2007, em Portugal. Contudo, entre os anos de 2000 e 2002, o brotizolam apresentava-se como a substância activa com maior número de embalagens comercializadas dentro do grupo, sendo que em 2002, o zolpidem tornou-se a

substância activa com maior número de embalagens comercializadas em Portugal. No anexo 2 são referidos os valores absolutos relativos ao número de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de longa duração utilizados na elaboração do gráfico 4.

#### 3.3.1.4. Benzodiazepinas Hipnóticas de Curta Duração

O Gráfico 5 apresenta a evolução da dispensa de embalagens das várias benzodiazepinas hipnóticas de curta duração em Portugal, entre 2000 e 2007.



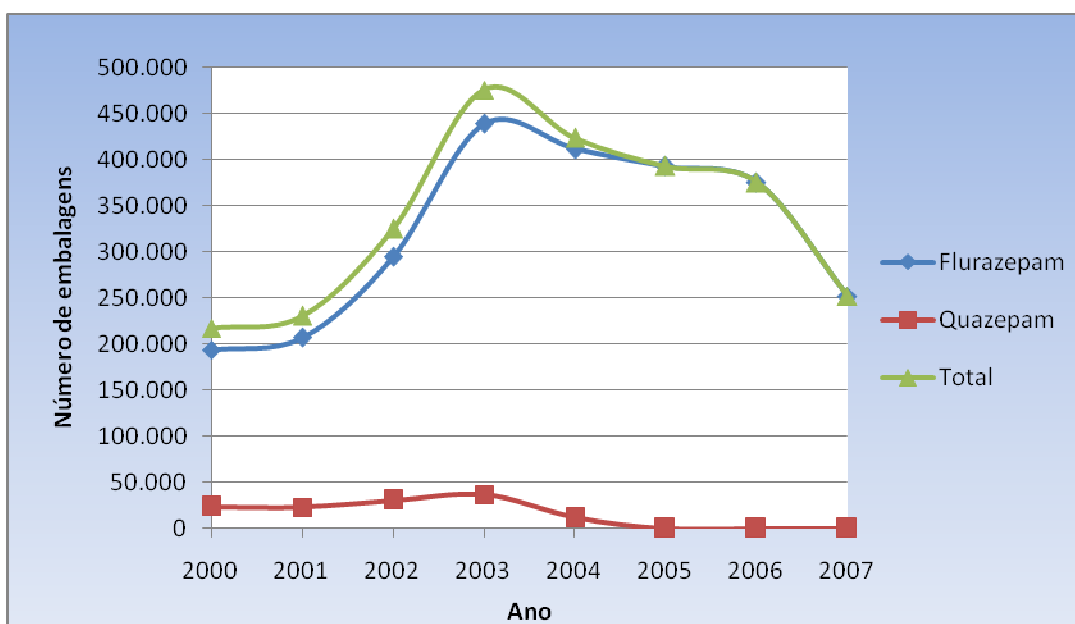
**Gráfico 5-** Evolução do consumo de benzodiazepinas hipnóticas de curta duração em Portugal entre 2000 e 2007.

As benzodiazepinas hipnóticas de curta duração comercializadas em Portugal representaram, entre 2000 e 2007, uma média de 70,19% do total das benzodiazepinas hipnóticas. Entre os anos de 2000 e 2007 observou-se uma diminuição do número de embalagens de benzodiazepinas de curta duração relativamente ao total de benzodiazepinas hipnóticas de aproximadamente 4,68%. O estazolam é a substância activa com maior número médio de embalagens dispensadas entre 2000 e 2007, representando uma média de 59,26%, entre 2000 e 2007, relativamente ao total de embalagens de benzodiazepinas hipnóticas de curta duração comercializadas em Portugal. O loprazolam é a segunda substância activa com maior número de embalagens dispensadas, representando uma média de 26,97% das embalagens de benzodiazepinas hipnóticas de curta duração dispensadas entre 2000 e 2007. No anexo 2 são

referidos os valores absolutos relativos ao número de embalagens de benzodiazepinas hipnóticas de curta duração utilizados na elaboração do gráfico 5.

### 3.3.1.5. Benzodiazepinas Hipnóticas de Duração Intermédia

O Gráfico 6 apresenta a evolução da dispensa de embalagens de benzodiazepinas hipnóticas de duração intermédia em Portugal, entre 2000 e 2007.



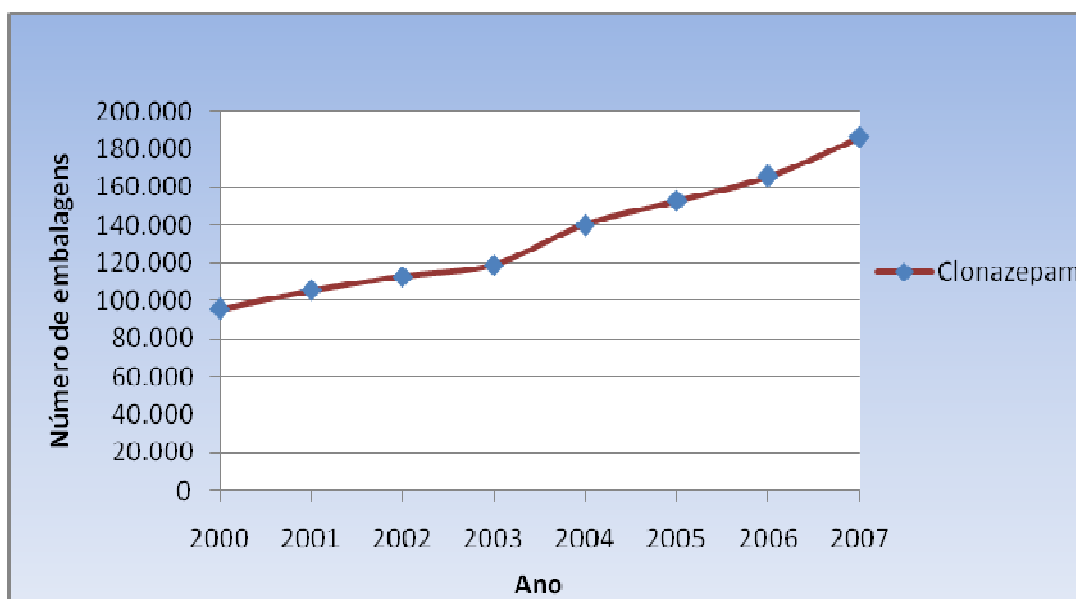
**Gráfico 6-** Evolução do consumo de benzodiazepinas hipnóticas de duração intermédia em Portugal entre 2000 e 2007

As benzodiazepinas hipnóticas de duração intermédia comercializadas em Portugal representam, entre 2000 e 2007, uma média de 29,81% do total das benzodiazepinas hipnóticas. Entre os anos de 2000 e 2003 observou-se uma diminuição do número de embalagens de benzodiazepinas hipnóticas de duração intermédia relativamente ao total de benzodiazepinas hipnóticas de aproximadamente 21,08%. Entre 2003 e 2007 assistiu-se a uma diminuição do número de embalagens total de benzodiazepinas hipnóticas de duração intermédia de 16,40%. O flurazepam é a substância activa com maior número médio de embalagens dispensadas entre 2000 e 2007, representando uma média de 94,88%, entre 2000 e 2007, relativamente ao total de embalagens de benzodiazepinas hipnóticas de duração intermédia comercializadas em Portugal. O quazepam é a segunda substância com maior

número de embalagens dispensadas, representando uma média de 5,12% das embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas de duração intermédia dispensadas entre 2000 e 2007 em Portugal. A única marca comercial que possuía o quazepam como princípio activo foi o Prosedar, sendo que a autorização de comercialização deste medicamento foi revogada a 30 de Agosto de 2006. No anexo 2 são referidos os valores absolutos relativos ao número de embalagens de benzodiazepinas hipnóticas de duração intermédia utilizados na elaboração do gráfico 6.

### 3.3.2. Benzodiazepinas Antiepilépticas/Anticonvulsivantes

O clonazepam encontra-se indicado na epilepsia, no estado de mal epiléptico e mioclonos. Em 2000, a dispensa de embalagens de formas farmacêuticas contendo como substância activa o clonazepam representava 6,24% do número total de embalagens do subgrupo farmacoterapêutico contendo substâncias antiepilépticas e anticonvulsivantes comercializadas em Portugal. Entre 2000 e 2007 houve um aumento gradual a um ritmo médio anual de 10,02%, representando em 2007, 8,55% do total de embalagens do subgrupo farmacoterapêutico contendo substâncias antiepilépticas e anticonvulsivantes comercializadas em Portugal. O gráfico seguinte apresenta a evolução do consumo de clonazepam em Portugal entre os anos de 2000 e 2007.



**Gráfico 7-** Evolução do consumo de clonazepam em Portugal entre 2000 e 2007

#### **IV. Discussão**

Segundo o relatório da Organização Internacional de Controlo de Estupefacientes (OICE) de 2004, Portugal apresenta-se, a seguir à Irlanda, como o país da Europa onde o consumo lícito de benzodiazepinas é mais elevado. Este mesmo relatório alertava ainda para a existência de eventuais desvios de benzodiazepinas do mercado lícito para o mercado ilícito, requerendo ao governo português a avaliação do sistema de controlo da distribuição de produtos farmacêuticos e a prática vigente relativa à prescrição e utilização destes fármacos.

Dos compostos referidos pelo relatório da OICE de 2004, o diazepam, o alprazolam e o oxazepam eram as benzodiazepinas mais consumidas em Portugal. Segundo um estudo realizado em Portugal Continental referente ao período de 1999 a 2003 (Furtado e Teixeira, 2006), foi observado que em 1999 o lorazepam era a benzodiazepina mais consumida em Portugal, seguida do alprazolam, diazepam e bromazepam, sendo que em 2003, o alprazolam apresentava-se como a benzodiazepina mais consumida em Portugal, seguida do lorazepam, diazepam e bromazepam. De acordo com os dados apresentados neste estudo, entre 2000 e 2004, as benzodiazepinas que apresentavam maior número de embalagens comercializadas foram o alprazolam, o lorazepam, o bromazepam e o diazepam. É de salientar que três das quatro benzodiazepinas mais comercializadas pertencem à classe das benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração.

As benzodiazepinas ansiolíticas comercializadas em Portugal são as a seguir referenciadas: alprazolam, bromazepam, lorazepam, medazepam, oxazepam (benzodiazepinas de curta duração), cetazolam, clobazam, clorazepato dipotássico, clordiazepóxido, cloxazolam, diazepam, halazepam, loflazepato de etilo, mexazolam, nordazepam, prazepam (benzodiazepinas de duração intermédia), brotizolam, midazolam, triazolam e zolpidem (benzodiazepinas de longa duração). As benzodiazepinas hipnóticas comercializadas em Portugal são as a seguir referenciadas: estazolam, flunitrazepam, loprozolam, lormetazepam, termazepam (benzodiazepinas de curta duração), flurazepam e quazepam (benzodiazepinas de duração intermédia). O Anexo II apresenta as marcas comerciais comercializadas em Portugal para as várias benzodiazepinas.

As benzodiazepinas ansiolíticas são as benzodiazepinas mais comercializadas em Portugal, representando em 2000, 89,16% do total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas, sendo que em 2007, representam 90,79% do total de embalagens de

benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas comercializadas em Portugal. Dentro da classe das benzodiazepinas ansiolíticas as benzodiazepinas de curta duração são as que apresentam um maior número de embalagens comercializadas, representando entre 2000 e 2007 um valor médio de 55,48% do total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas.

As benzodiazepinas hipnóticas representavam no ano de 2000, 10,84% do total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas comercializadas em Portugal. No ano de 2002 observou-se uma diminuição acentuada do número de embalagens comercializadas em Portugal, sendo que, no ano seguinte houve um aumento no número de embalagens comercializadas na ordem dos 41,57% em relação ao ano de 2002. Entre 2003 e 2006, o número de embalagens comercializadas diminuiu ligeiramente, sendo que, se verificou uma diminuição anual média de 1,93%. No ano de 2007, verificou-se uma diminuição acentuada no número de embalagens comercializadas, ocorrendo uma diminuição de 15,57% em relação ao ano de 2006, sendo que representam 9,21% do total de embalagens de benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas comercializadas em Portugal. Dentro da classe das benzodiazepinas hipnóticas as benzodiazepinas de curta duração são as que apresentam um maior número de embalagens comercializadas, representando entre 2000 e 2007 um valor médio de 70,19% do total de embalagens de benzodiazepinas hipnóticas.

O clonazepam foi a única benzodiazepina considerada pelo INFARMED como se encontrando dentro do subgrupo terapêutico dos fármacos anticonvulsivantes e antiepilépticos, sendo que contudo existem outras benzodiazepinas que possuem estas actividades. Devido a este facto, os valores considerados para o clonazepam são os valores atribuídos às benzodiazepinas antiepilépticas e anticonvulsivantes. Segundo os dados fornecidos pelo INFARMED, o consumo de clonazepam em Portugal durante os anos de 2000 e 2007 tem vindo a aumentar de forma constante, com um crescimento médio anual de 10,02%.

Num estudo efectuado pelo Observatório do Medicamento referente ao período 1995-2001, foi observado um crescimento de 26% nestes fármacos. Num outro estudo realizado em Portugal Continental referente ao período entre 1999 e 2003, foi observada uma diminuição de 1,2% na utilização de benzodiazepinas no SNS (Furtado e Teixeira, 2006). De acordo com os resultados do estudo aqui apresentado, em Portugal Continental desde o ano de 2000 até

2006 ocorreu um aumento do número total de benzodiazepinas comercializadas, com excepção do ano de 2002 em que se observou uma queda no número de benzodiazepinas hipnóticas comercializadas em Portugal. Em 2007, ocorreu uma diminuição no número de embalagens de benzodiazepinas comercializadas em Portugal, sendo contudo ainda precoce associar esta diminuição às iniciativas implementadas conducentes a uma diminuição da utilização prolongada destes fármacos. Este decréscimo na utilização pode ser explicado por alguns factores. O aumento do conhecimento do risco de dependência, da síndrome de privação aquando da interrupção do tratamento, e das perturbações psicomotoras derivadas da utilização das benzodiazepinas podem ter contribuído para a diminuição da sua utilização no último ano.

## **V. Conclusão**

As benzodiazepinas são um grupo de fármacos ansiolíticos utilizados principalmente no tratamento da ansiedade e insónia. Sendo usadas para o tratamento de variadas formas de ansiedade, a melhor indicação para a sua prescrição são os casos em que a ansiedade não faz parte da personalidade do paciente ou em que a ansiedade não seja secundária a outro distúrbio psíquico. As benzodiazepinas podem ser administradas como coadjuvantes no tratamento psiquiátrico no caso da causa da ansiedade ainda não ter sido solucionada. São ainda usadas como relaxantes musculares, antiepilépticos e pré-anestésicos. Apesar de serem fármacos com uma relação benefício-risco positiva e com baixa prevalência de reacções adversas graves causam dependência física e psíquica e não são isentos de reacções adversas existindo a possibilidade de serem utilizados abusivamente ou associados ao consumo de drogas ilícitas.

O seu uso durante longos períodos tem sido desaconselhado, devido ao risco de conduzir a habituação, tolerância e dependência que se traduz em síndromes de privação aquando da interrupção do tratamento. O uso crónico destes fármacos, para além dos riscos de dependência, tem efeitos ao nível das capacidades psicomotoras, estando demonstrado que aumenta o risco de acidentes de viação (Tonks, 2003).

Apesar das recomendações no sentido de uma utilização de apenas duas a quatro semanas no tratamento da ansiedade e insónias, verificou-se que a utilização por longos períodos de tempo é mais comum do que o desejável, especialmente nos mais idosos. A utilização de benzodiazepinas tem sido associada não só às faixas etárias mais elevadas, mas também ao sexo feminino, aos níveis elevados de desemprego e aos indivíduos em situação de reforma.

Portugal apresenta dos maiores índices de consumo de benzodiazepinas ao nível europeu. Este trabalho teve como principal objectivo avaliar a evolução do consumo de benzodiazepinas comercializadas em Portugal, entre os anos de 2000 e 2007, recorrendo a dados fornecidos pelo INFARMED.

De uma forma geral, o número de embalagens de benzodiazepinas comercializadas em Portugal aumentou anualmente entre 2000 a 2006, sendo que em 2007 foi o único ano em que se observou uma diminuição no número de embalagens comercializadas em relação ao ano de 2006. As benzodiazepinas ansiolíticas apresentam o maior número de embalagens

comercializadas nos anos considerados, sendo que dentro desta classe, as benzodiazepinas de curta duração foram as mais prescritas. As benzodiazepinas hipnóticas apresentaram uma diminuição no número de embalagens comercializadas em 2003, tendo aumentado nos anos posteriores até 2006, sendo que em 2006 e 2007 apresentou uma redução no seu consumo. O clonazepam é a única benzodiazepina considerada pelo INFARMED como pertencente ao subgrupo terapêutico dos compostos antiepilépticos e anticonvulsivantes, sendo que o número de embalagens comercializadas deste composto, ao contrário das benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas, aumentou anualmente inclusive em 2007.

O alprazolam é a benzodiazepina com maior número de embalagens comercializadas em Portugal, seguido do lorazepam, bromazepam e diazepam, sendo que todas estas benzodiazepinas pertencem ao grupo das benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração. A benzodiazepina hipnótica que apresenta um maior número de embalagens comercializadas é o estazolam, seguido do flurazepam e do loprazolam.

Embora se tenha observado em 2007 uma diminuição no número de embalagens de benzodiazepinas comercializadas em Portugal, é contudo ainda precoce associar este decréscimo às iniciativas implementadas na prática clínica conducentes a uma diminuição do uso crónico destes fármacos. Torna-se assim necessário avaliar a evolução no consumo das benzodiazepinas em Portugal durante os próximos anos.

**VI. Bibliografia**

Ashton, H. (1994). Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs*, 48, pp. 25-40.

Blass, J. (2007). *Concise Clinical Pharmacology: CNS Therapeutics*. McGraw-Hill, pp.243-244.

Cannon, J. (1999). *Pharmacology for Chemists*. American Chemical Society, pp. 153-154.

Clayton, B., Stock, Y. (2004). *Fundamentos de farmacologia*. Lusodidacta, pp.19-20, 184-186, 208-211, 453-454.

Cooper, J., Bloom, E., Roth, R. (2002). *The Complete Story of the Benzodiazepines*. United States of America, Oxford University Press. [Em linha]. Disponível em <http://www.etfrc.com/benzos1.htm>. [Consultado em 15/08/2008].

Danneberg, P. e Weber, K.H. (1983). Chemical structure and biological activity of the diazepam. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 16, 231-243.

Dart, R.C. (2004). *Medical Toxicology*. 3ª edição. United States of America, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 811-820.

DeLucia, R., Oliveira-Filho, R. M., Planeta, C. S., Gallacci, M.; Avellar, M.C.W. (2007). *Farmacologia integrada*. 3ª edição. Rio de Janeiro, Revinter, pp.212-217.

Drummer, O.H. (2002). Benzodiazepines – Effects on Human Performance and Behavior. *Forensic Science Review*, 14. [Em linha]. Disponível em [http://www.ndaa.org/pdf/ntlc\\_benzodiazepines.pdf](http://www.ndaa.org/pdf/ntlc_benzodiazepines.pdf) [Consultado em 15/08/2008].

French, A.P. (1986). Dangerously aggressive behavior as a side effect of alprazolam. *The American Journal of Psychiatry*, 146, pp. 276.

Furtado, C., Teixeira, I. (2006). Utilização de benzodiazepinas em Portugal Continental (1999-2003). *Acta Médica Portuguesa*, 19, pp. 239-246

Gaudreault, P., Guay, J., Thivierge, R.L., Verdy, I. (1991). Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Safety*, 6, pp. 247-265.

Goodman, L.S. e Gilman, A. (1997). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9ª edição. Brasil, McGraw-Hill, pp.264-273.

Hanson, S.M., Czajkowski, C. (2008). Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the GABA(A) receptor. *The journal of Neuroscience*, 28, pp. 3490-3499.

Informação sobre Medicamentos – INFOMED. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php> [Consultado em 08/09/2008].

International Narcotics Control Board – INCB. [Em linha]. Disponível em [http://www.incb.org/incb/en/annual\\_report\\_2004.html](http://www.incb.org/incb/en/annual_report_2004.html). [Consultado em 27/06/2008].

Isbister, G.K., O'Regan, L., Sibbritt, D., Whyte, I.M. (2004). Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 58, pp. 88-95.

Katzung B.G. (1998). *Farmacologia básica e clínica*. 6ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 255-267.

Klaassen, C.D. e Watkins, J.B. (2001). *Casarett e Doull's Toxicologia: A Ciência Básica dos Tóxicos*. 5ª edição. Portugal, McGraw-Hill, pp. 12-25.

Korolkovas, A. e Burckhalter, J.H. (1988). *Química Farmacêutica*. Brasil, Guanabara Koogan, pp.234-239.

Lader, M. (2008). Effectiveness of benzodiazepines: do they work or not? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8, pp. 1189-1191.

Larini, L. (2008). *Fármacos e medicamentos*. Brasil, Artmed, pp.337-345.

Licata, S.C., Rowlett, J.K. (2008). Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA(A) receptor modulation and beyond. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 90, pp. 74-89.

Longo, L.P., Johnson, B. (2000). Benzodiazepines – Side effects, abuse risk and alternatives. *American Family Physician*, 61, pp. 2121-2128.

McCormick, S.R., Nielsen, J., Jatlow, P.I. (1985). Alprazolam overdose: clinical findings and serum concentrations in two cases. *Journal of Clinical Psychiatry*, 46, pp. 247-248.

Minder, E.I. (1989). Toxicity in case of acute and massive overdose of chlordiazepoxide and its correlation to blood concentration. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 27, pp. 117-127.

Neutel, C.I. (2005). The epidemiology of long term benzodiazepine use. *International Review of Psychiatry*, 17, pp.189-197.

Osswald, W., Guimarães, S. (2001). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 4ª edição. Porto Editora, pp. 90-107.

Prasad, K., Krishnan, P.R., Al-Roomi, K., Sequeira, R. (2007). Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63, pp. 640-647.

Prontuário Terapêutico – INFARMED. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php> [Consultado em 03/07/2008].

Raffa, R.B., Beyzarov, E., Rawls, S. (2006). *Atlas de Farmacologia de Netter*. Brasil, Artmed, pp. 64-67.

Ramos, A.M. (2004). *Psicofármacos – Nova Estratégia*. Lidel, pp. 10-29.

Rang, H.P. e Dale, M. (2007). *Farmacologia*. United Kingdom, Churchill Livingstone, 6ª edição, pp.535-544.

Serfaty, M., Masterton, G. (1993). Fatal poisonings attributed to benzodiazepines in Britain during the 1980s. *British Journal of Psychiatry*, 163, pp. 386-393.

Sieghart, W. (1994). "Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update". *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 19, pp. 24-29.

Simón, A. (2006). Uso racional de benzodiazepinas. Boletim do Centro de Informação do Medicamento. Ordem dos Farmacêuticos, pp.3-4.

Tonks, A. (2003). Clinical Review – Treating Generalised Anxiety Disorder. *British Medical Journal*; 326: 700-702.

Youssef, N. e Rich, C. (2008). Does acute treatment with Sedatives/Hypnotics for anxiety in depressed patients affect suicide risk? A literature review. *Annals of Clinical Psychiatry*, 20, pp.157-169.

## **VII. Anexos**

Anexo 1 - Evolução do consumo, em volume (número de embalagens), de benzodiazepinas, em ambulatório, no âmbito do Serviço Nacional de Saúde

Evolução do Consumo, em Volume (Embalagens), de Benzodiazepinas, em Ambulatório, no âmbito do Serviço Nacional de Saúde									
Sub-grupo Farmacoterapêutico	Substância Activa	Embalagens							
		Ano 2000	Ano 2001	Ano 2002	Ano 2003	Ano 2004	Ano 2005	Ano 2006	Ano 2007
Antiepilépticos e anticonvulsivantes	Ácido 4-amino-3-hidroxibutírico	40.638	36.587	17.208	3	0	2	0	0
	Ácido 4-amino-3-hidroxibutírico + Diazepam	51.296	50.114	26.711	13	0	1	0	0
	Ácido 4-amino-3-hidroxibutírico e outras associações	25.782	26.318	4.118	0	0	0	0	0
	Ácido aminobutírico	4.746	3.729	2.004	0	0	0	0	0
	Ácido valprílico	291.585	308.272	324.261	329.397	362.866	377.099	384.943	408.256
	Carbamazepina	441.905	448.953	444.084	410.837	418.143	412.375	398.455	391.173
	Clonazepam	95.798	105.396	112.895	119.004	140.044	152.707	165.580	186.215
	Fenitoína	149.273	155.115	157.026	151.600	157.380	157.157	154.149	164.852
	Fenitoína + Fenobarbital + Ácido ascórbico	29.161	29.671	17.893	18	4	0	0	0
	Fenobarbital	218.967	204.490	172.888	141.395	141.653	132.794	123.829	123.008
	Gabapentina	46.247	61.912	83.058	147.319	224.858	250.179	243.436	226.685
	Lamotrigina	33.412	34.770	39.930	48.299	72.965	90.370	91.783	93.522
	Levetiracetam	0	0	0	0	1	9.092	20.289	34.615
	Oxcarbazepina	0	0	0	0	0	0	0	5.113
	Pregabalina	0	0	0	0	0	10.725	109.838	187.312
	Primidona	12.499	13.405	13.958	13.818	15.289	16.247	14.862	18.549
	Tiagabina	0	3.861	6.719	6.061	5.267	3.969	3.330	4.636
	Topiramato	22.507	39.066	63.134	92.391	129.592	160.362	187.444	223.736
Valproato semisódico	26.129	41.013	51.340	59.930	72.856	80.850	88.085	96.031	
Vigabatrina	44.261	37.851	32.089	25.904	22.897	19.784	16.779	15.510	
Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	Ácido glutâmico	28	0	0	0	0	0	0	0
	Alprazolam	1.603.105	1.807.164	2.109.938	2.502.476	2.748.903	2.801.120	2.777.192	2.208.290
	Bralobarbital + Hidroxizina + Secobarbital	1.165	8	0	0	0	0	0	0
	Bromazepam	1.570.429	1.594.762	1.606.151	1.457.640	1.472.344	1.452.038	1.427.739	1.207.555
	Brotizolam	421.115	418.094	494.141	464.530	470.608	443.457	432.197	402.743
	Buspirona	97.516	94.196	94.794	95.707	95.834	91.395	86.017	83.026
	Cetazolam	17.162	17.820	18.608	18.705	18.789	18.587	18.041	10.363
	Clobazam	267.036	261.191	256.609	246.521	253.342	238.821	233.229	226.964
	Clorazepato dipotássico	315.313	296.238	274.164	324.997	348.097	341.610	332.318	263.784
	Clordiazepóxido	10.454	9.179	9.278	10.388	10.697	10.064	9.452	8.461
	Cloxacolam	382.524	398.371	408.065	491.704	543.603	541.560	525.405	416.853
	Crataegus oxyacantha + Passiflora + Valeriana e outras associações	9.353	7.757	138	0	0	0	0	0
	Diazepam	1.106.598	1.127.317	1.226.903	1.336.429	1.384.374	1.364.734	1.334.654	1.146.901
	Estazolam	507.649	539.715	281.674	364.803	512.987	539.423	551.104	503.534
	Flunitrazepam	27.055	17.274	14.871	16.652	13.403	10.707	9.308	8.350
	Flurazepam	194.221	207.370	294.706	438.803	411.748	393.039	375.621	252.508
	Halazepam	103.221	94.098	94.907	112.740	115.359	111.698	108.400	103.239
	Loflazepam de etilo	188.572	200.454	208.816	291.430	353.501	374.291	389.543	341.414
	Loprazolam	267.800	241.499	113.937	214.079	237.162	223.039	223.924	210.337
	Lorazepam	1.799.765	1.830.494	1.897.030	1.682.991	1.640.793	1.665.454	1.774.078	1.888.586
	Lormetazepam	32.291	32.402	23.863	14.040	3	7	4	0
	Medazepam	8	3	0	0	0	0	0	0
	Mexazolam	293.487	319.573	384.184	457.911	504.857	504.844	491.023	417.680
	Midazolam	171.531	188.327	220.951	217.325	229.759	241.084	246.191	236.848
	Nordazepam	2.357	2.712	2.339	2.788	2.679	2.264	1.889	566
	Oxazepam	405.659	404.902	376.291	311.885	290.919	286.391	299.018	290.477
	Prazepam	7.921	5.861	4.509	5.050	6.131	5.987	5.901	4.792
	Quazepam	23.574	23.276	30.618	37.366	11.768	75	14	0
	Temazepam	68.736	67.434	70.727	89.874	89.777	85.792	81.228	73.197
	Tofizopam	9	1	0	0	0	0	0	0
	Triazolam	255.274	239.278	239.280	215.477	210.672	206.865	197.236	176.813
	Valeriana	359.724	388.162	407.475	382.732	416.520	401.192	395.195	366.866
	Valeriana (raiz)	0	0	0	0	0	0	0	8
Vitamina do complexo B + Brometo de sódio + Tolidinos	5.606	1.850	2	0	0	0	0	0	
Zolpidem	301.573	383.650	539.993	862.477	943.876	981.658	1.020.976	980.308	
<b>Total de Benzodiazepinas</b>	<b>12.352.037</b>	<b>12.820.955</b>	<b>13.274.278</b>	<b>14.215.509</b>	<b>15.102.320</b>	<b>15.210.909</b>	<b>15.349.699</b>	<b>14.009.656</b>	

Anexo 2 – Volume (número) de embalagens de benzodiazepinas dispensadas em farmácia de oficina, em Portugal Continental, relativa a utentes do Serviço Nacional de Saúde, no período de 2000 a 2007, segundo a indicação terapêutica e duração de efeito

**Benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas:**

Ano	Benzodiazepinas Ansiolíticas (número de embalagens)	Benzodiazepinas Hipnóticas (número de embalagens)	Total (número de embalagens)
2000	9.223.104	1.121.326	10.344.430
2001	9.599.488	1.128.970	10.728.458
2002	10.372.157	830.396	11.202.553
2003	11.015.464	1.175.617	12.191.081
2004	11.549.303	1.276.848	12.826.151
2005	11.592.527	1.252.082	12.844.609
2006	11.642.482	1.241.203	12.883.685
2007	10.332.637	1.047.926	11.380.563

**Benzodiazepinas ansiolíticas de curta duração:**

Ano	Número de embalagens					TOTAL
	Alprazolam	Bromazepam	Lorazepam	Medazepam	Oxazepam	
2000	1.603.105	1.570.429	1.799.765	8	405.659	5.378.958
2001	1.807.164	1.594.762	1.830.494	3	404.902	5.637.322
2002	2.109.938	1.606.151	1.897.030	0	376.291	5.989.410
2003	2.502.476	1.457.640	1.682.991	0	311.885	5.954.992
2004	2.748.903	1.472.344	1.640.793	0	290.919	6.152.959
2005	2.801.120	1.452.038	1.665.454	0	286.391	6.205.003
2006	2.777.192	1.427.739	1.774.078	0	299.018	6.278.027
2007	2.208.290	1.207.555	1.888.586	0	290.477	5.594.908

**Benzodiazepinas ansiolíticas de duração intermédia:**

Ano	Cetazolam	Clobazam	Clorazepato dipotássico	Clordiazepóxido	Cloxazolam	Diazepam
2000	17.162	267.036	315.313	10.454	382.524	1.106.598
2001	17.820	261.191	296.238	9.179	398.371	1.127.317
2002	18.608	256.609	274.164	9.278	408.065	1.226.903
2003	18.705	246.521	324.997	10.388	491.704	1.338.429
2004	18.789	253.342	348.097	10.697	543.603	1.384.374
2005	18.587	238.821	341.610	10.064	541.560	1.364.734
2006	18.041	233.229	332.318	9.452	525.405	1.334.654
2007	10.363	226.964	263.784	8.461	416.853	1.146.901

Ano	Halazepam	Loflazepato de etilo	Mexazolam	Nordazepam	Prazepam	TOTAL
2000	103.221	188.572	293.487	2.357	7.921	2.694.645
2001	94.098	200.454	319.573	2.712	5.861	2.732.814
2002	94.907	208.816	384.184	2.339	4.509	2.888.382
2003	112.740	291.430	457.911	2.788	5.050	3.300.663
2004	115.359	353.501	504.857	2.679	6.131	3.541.429
2005	111.698	374.291	504.844	2.264	5.987	3.514.460
2006	108.400	389.543	491.023	1.889	5.901	3.449.855
2007	103.239	341.414	417.680	566	4.792	2.941.017

**Benzodiazepinas ansiolíticas de longa duração:**

Ano	Número de embalagens				TOTAL
	Brotizolam	Midazolam	Triazolam	Zolpidem	
2000	421.115	171.531	255.274	301.573	1.149.493
2001	418.094	188.327	239.278	383.650	1.229.349
2002	494.141	220.951	239.280	539.993	1.494.365
2003	464.530	217.325	215.477	862.477	1.759.809
2004	470.608	229.759	210.672	943.876	1.854.915
2005	443.457	241.084	206.865	981.658	1.873.064
2006	432.197	246.191	197.236	1.020.976	1.896.600
2007	402.743	236.848	176.813	980.308	1.796.712

**Benzodiazepinas hipnóticas de curta duração:**

Ano	Número de embalagens					TOTAL
	Estazolam	Flunitrazepam	Loprazolam	Lormetazepam	Temazepam	
2000	507.649	27.055	267.800	32.291	68.736	903.531
2001	539.715	17.274	241.499	32.402	67.434	898.324
2002	281.674	14.871	113.937	23.863	70.727	505.072
2003	364.803	16.652	214.079	14.040	89.874	699.448
2004	512.987	13.403	237.162	3	89.777	853.332
2005	539.423	10.707	223.039	7	85.792	858.968
2006	551.104	9.308	223.924	4	81.228	865.568
2007	503.534	8.350	210.337	0	73.197	795.418

**Benzodiazepinas hipnóticas de duração intermédia:**

Ano	Número de embalagens		TOTAL
	Flurazepam	Quazepam	
2000	194.221	23.574	217.795
2001	207.370	23.276	230.646
2002	294.706	30.618	325.324
2003	438.803	37.366	476.169
2004	411.748	11.768	423.516
2005	393.039	75	393.114
2006	375.621	14	375.635
2007	252.508	0	252.508

### Anexo 3 - Nomes comerciais de fármacos benzodiazepínicos comercializados em Portugal em 2007

#### **Lista de marcas comerciais de medicamentos contendo benzodiazepinas comercializadas em Portugal (Índice Nacional Terapêutico, Prontuário Terapêutico – INFARMED)**

- Alprazolam – Xanax, Xanax XR
- Bromazepam – Bromalex, Lexotan, Ultramidol
- Brotizolam – Lendormin
- Cetazolam – Unakalm
- Clobazam – Castilium
- Clonazepam – Rivotril
- Clorazepato dipotássico – Medipax, Tranxene
- Clordiazepóxido – Paxium
- Cloxazolam – Olcadil, Cloxam
- Diazepam – Metamidol, Valium, Bialzepam, Bialzepam retard, Unisedil, Stesolid
- Estazolam – Kainever
- Flunitrazepam – Rohypnol
- Flurazepam – Morfex, Dalmadorm
- Halazepam – Pacinone
- Loflazepato de etilo – Victan
- Loprazolam – Dormonoct
- Lorazepam – Lorenin, Ansilor, Lersedal
- Lormetazepam – nao existe
- Mexazolam – Sedoxil
- Midazolam – Dormicum, Zolamid
- Nordazepam – Sopax
- Oxazepam – Serenal
- Prazepam – Demetrin
- Temazepam – Normison
- Triazolam – Halcion
- Zolpidem – Cymerion, Stilnox