



# **Sobreutilização das Benzodiazepinas e dos Z-Hipnóticos na Ansiedade e na Insônia**

**Coordenação Nacional da Estratégia Nacional do  
Medicamento e dos Produtos de Saúde**

**novembro de 2017**

# ÍNDICE

I.	APRESENTAÇÃO.....	2
II.	SEGURANÇA CLÍNICA DAS BDZ E DOS Z-H.....	2
	1. Dependência.....	2
	2. Quedas e fraturas.....	3
	3. Acidentes de trânsito.....	3
	4. Alterações da memória.....	3
	5. Interação com opióides.....	4
III.	Como suspender as BDZ e os Z-H.....	4
IV.	Alternativas às BDZ e Z-H na terapêutica da insónia e das perturbações da ansiedade.....	5
	1. Insónia.....	5
	2. Perturbações da ansiedade.....	6
V.	Anexos.....	9
	A. Utilização das benzodiazepinas em Portugal.....	9
	a. Comparação internacional.....	9
	b. Caracterização dos utentes consumidores.....	10
	c. Local de origem da prescrição.....	11
	B. Classificação das BDZ e Z-H.....	13
	C. Sintomas de Abstinência.....	14
VI.	Bibliografia.....	16

# I. APRESENTAÇÃO

Apesar de diversos alertas e recomendações, a utilização de benzodiazepinas (BDZ) em Portugal tem-se mantido elevada e superior à de outros países (ver Anexo).

As indicações terapêuticas que justificam a maior prescrição de BDZ são as perturbações da ansiedade e a insónia. A eficácia a longo prazo destes medicamentos não está demonstrada<sup>1</sup>.

Existe evidência e largo consenso das consequências para a saúde pública da utilização das BDZ devido aos riscos de dependência, défice cognitivo, fraturas devidas a quedas e acidentes de viação.

Os Z-hipnóticos (Z-H), tal como o zolpidem (único da classe comercializado em Portugal), têm estrutura química diferente, mas mecanismo de ação semelhante às BDZ\* (potenciam a ação inibitória do ácido gama-aminobutírico, GABA, na neurotransmissão no sistema nervoso central). A única indicação terapêutica do zolpidem é no tratamento de curta duração da insónia. Os riscos do zolpidem são semelhantes aos das BDZ.

Os objetivos deste Boletim Terapêutico são transmitir ao profissional de saúde informação que permita:

1. Reconhecer que a utilização de BDZ e dos Z-H está associada a riscos
2. Iniciar e monitorizar a suspensão da utilização das BDZ e Z-H
3. Conhecer alternativas às BDZ e aos Z-H no tratamento da insónia e da ansiedade

## II. SEGURANÇA CLÍNICA DAS BDZ E DOS Z-H

### 1. Dependência

Tal como outras substâncias de abuso, as BDZ ativam os neurónios dopaminérgicos na área tegmental ventral pela modulação dos recetores GABAA nos neurónios adjacentes<sup>2</sup>.

As BDZ são relativamente seguras por um curto período de tempo (2 a 4 semanas), mas para além deste período não está estabelecida a sua segurança<sup>3</sup>. Em cerca de metade dos doentes que utilizam BDZ por mais de 1 mês ocorre dependência<sup>4</sup>.

Uma característica particular das BDZ é a dependência poder desenvolver-se sem ocorrer habituação (i.e., redução dos efeitos com o uso continuado e necessidade de aumentar a dose para obter o mesmo efeito), razão pela qual se designa por dependência de baixa dose. A dependência às benzodiazepinas pode, portanto, ocorrer com doses normais, elevadas ou mesmo baixas.

---

\* As BDZ e os Z-H também são designados por agonistas dos recetores das BDZ

## Comportamentos correlacionados com dependência às BDZ <sup>5</sup>

As pessoas que se tornam dependentes das BDZ em doses terapêuticas apresentam geralmente várias das seguintes características:

- Tomam BDZ e Z-H nas doses “terapêuticas” prescritas (geralmente baixas) durante meses ou anos.
- Reclamam a “necessidade” de BDZ para realizarem as atividades normais quotidianas
- Continuam a tomar BDZ apesar de a indicação para a prescrição já não existir.
- Têm dificuldade em reduzir a dose ou suspender a BDZ devido aos sintomas de abstinência.
- As que tomam BDZ de curta ação têm ansiedade ou craving (grande desejo) no intervalo entre administrações.
- Procuram o médico regularmente pedindo repetidas prescrições.
- Visitam vários médicos para obter múltiplas prescrições (doctor-shopping), incluindo o recurso às urgências, e relatam perdas de prescrições.
- Procuram obter BDZ em várias farmácias.
- Ficam ansiosos se não têm disponível a próxima prescrição.
- Transportam os comprimidos de BDZ com eles e podem tomar uma dose suplementar antes de um evento que antecipam capaz de provocar stress ou mesmo quando têm que dormir numa cama estranha.
- Aumentam a dose prescrita.
- Têm sintomas de ansiedade, ataques de pânico, agorafobia, insónia, ou depressão, apesar da tomada das BDZ.
- Tomam agentes hipnóticos durante o dia.

### 2. Quedas e fraturas

Estudos observacionais relatam consistentemente que o uso de BDZ e dos Z-H está associado a um aumento estatístico e clinicamente significativo do risco de quedas e fraturas<sup>6,7,8,9</sup>.

Os mecanismos que explicam esta associação incluem o aumento do tempo de reação, a perturbação do equilíbrio e da marcha, a sedação e alterações da visão<sup>7,9</sup>.

O risco de fraturas parece ser dose-dependente e inicia-se com 20 % da dose diária média prescrita (i.e., aproximadamente 0,3 mg/dia de lorazepam ou 3 mg/dia de diazepam)<sup>8</sup>.

A exposição às BDZ e aos Z-H aumenta em 50 % o risco de queda. Dado que um terço dos doentes com fratura da anca morre ao fim de um ano, esta situação é particularmente preocupante. Mesmo quando as quedas não resultam em fraturas, o receio de ocorrerem mais quedas leva à limitação das atividades diárias<sup>6</sup>.

### 3. Acidentes de trânsito

Diversas investigações em laboratório<sup>10</sup> e estudos epidemiológicos mostram existir uma associação entre o uso de BZD e Z-H e os acidentes de trânsito<sup>11,12,13</sup>. Uma meta-análise estimou um aumento superior a 50 % no risco de acidentes<sup>14</sup>. O consumo de álcool aumenta este risco<sup>15</sup>.

### 4. Alterações da memória

As BDZ provocam um défice cognitivo a curto prazo, particularmente na memória, aprendizagem, concentração e atenção, mas também estão associados ao desenvolvimento de um défice cognitivo duradouro.

Após a suspensão das BDZ a função cognitiva a longo prazo recupera, mas não na totalidade dos domínios cognitivos, o que sugere irreversibilidade<sup>16</sup>.

Estudos observacionais revelaram uma associação entre o uso de BDZ e a demência<sup>17,18</sup>. No entanto, não é inteiramente claro se a associação é causal ou se as BDZ são mais frequentemente administradas aos doentes com sintomas prodrômicos de demência, que podem incluir ansiedade e alterações do sono<sup>19,20</sup>.

A administração de BDZ ou de Z-H nos doentes com défice cognitivo estabelecido ou demência representa um risco elevado de declínio cognitivo<sup>21</sup>.

Em doentes com Alzheimer, a administração de BDZ aumentou o risco de pneumonia em 30%<sup>22</sup>.

## 5. Interação com opióides

Recentemente (31 agosto 2016) a FDA divulgou um aviso sobre os graves riscos, incluindo morte, da administração de opióides para a dor ou para a tosse em associação com as BDZ<sup>23</sup>.

# III. Como suspender as BDZ e os Z-H

O consenso geral é que as BDZ devem ser descontinuadas gradualmente ao longo de várias semanas (por exemplo, 4 a 6 semanas ou mais para doses de diazepam > 30 mg por dia) para prevenir convulsões e evitar sintomas graves de abstinência.

O critério temporal de suspensão gradual é determinado pela capacidade de o doente tolerar os sintomas de abstinência. As recomendações variam desde reduzir a dose inicial de BDZ em 50 % por semana ou mais, até diminuir a dose diária entre 10 % e 25 % de 2 em 2 semanas<sup>24</sup>. Se possível, as reduções prolongadas por muitos meses devem ser evitadas para que o tratamento de abstinência não se torne um "foco mórbido".

A conversão para diazepam nos utilizadores de hipnóticos ou nos que utilizam várias BDZ pode ser recomendada. As vantagens do diazepam relativamente às outras BDZ devem-se à sua longa semivida e à existência no mercado de comprimidos com diferentes dosagens, o que permite o ajustamento progressivo da dose durante a terapêutica de suspensão.

Cerca de dois terços dos doentes suspendem completamente a BDZ com um programa lento e progressivo de redução da dose. Os restantes doentes conseguem alguma redução da dose de BDZ. Existe evidência nos cuidados primários de saúde de que medidas simples, tal como um conselho médico, proporcionam uma taxa de sucesso elevada<sup>25</sup>.

São fatores de mau prognóstico a presença de depressão, o consumo de álcool e a idade avançada<sup>26</sup>. Em doentes sem motivação para a suspensão ou em idosos com uma dependência a hipnóticos em doses baixas há longo tempo, é improvável a suspensão completa das BDZ ou dos Z-H. Nestes casos pode-se tentar reduzir a dose numa estratégia de limitação do risco.

## Níveis de evidência das diferentes abordagens terapêuticas na suspensão das BDZ e dos Z-H<sup>5</sup>

Situação	Abordagem Terapêutica	Nível de evidência
Abordagem geral da dependência às BDZ	Suspensão gradual durante várias semanas ou meses	Alto
Utilização de várias BDZ ou Z-H	Mudar para uma única BDZ para desabituação (diazepam)	Bom
Opção por uma BDZ para desabituação	Mudar para uma BDZ de longa ação (diazepam)	Baixo
Insónia	Antidepressivos, anti-histamínicos, melatonina; restrição do sono, melhorar a higiene do sono, técnicas de relaxamento	Moderado
Outros medicamentos para o tratamento dos sintomas de privação	Pregabalina, gabapentina, bloqueadores $\beta$ ; flumazenil	Baixo para todos, com exceção do flumazenil que é experimental
Abordagem psicológica	Intervenção cognitivo-comportamental	Bom

## IV. Alternativas às BDZ e Z-H na terapêutica da insónia e das perturbações da ansiedade

### 1. Insónia

As BDZ e os Z-H só devem ser utilizadas se a insónia for grave, incapacitante ou provocar um desconforto extremo. Deve ser administrada a dose mais baixa que controla os sintomas, por um período máximo de 4 semanas e intermitentemente, se possível<sup>27</sup>.

O tratamento da insónia crónica inclui duas abordagens: a intervenção cognitivo-comportamental e a farmacológica.

Associadas à suspensão da BDZ devem-se efetuar intervenções não-farmacológicas como restringir o sono, educar sobre conceitos básicos do sono (ir para a cama todas as noites à mesma hora e evitar sestas, forçando o tempo de sono numa janela fixa), controlar os estímulos (quarto silencioso e confortável, sem televisão e sem luzes), e evitar estimulantes e grandes refeições à noite.<sup>28</sup>

## Componentes da intervenção cognitivo-comportamental na insónia<sup>29</sup>

Componente	Efeito pretendido	Informação para o doente
Restrição do sono	Aumentar o tempo do sono e estabilizar o ritmo circadiano	Reduzir o tempo na cama para o tempo total de sono programado ( $\geq$ 5-6 horas), aumentar o tempo na cama gradualmente à medida que a eficiência do sono melhora
Controlo dos estímulos	Reduzir a excitação no ambiente do sono e promover a associação entre a cama e o sono	Tentar dormir quando estiver com sono, sair da cama quando estiver acordado e ansioso, usar a cama apenas para dormir ou para atividades sexuais (não ver TV na cama)
Terapia cognitiva	Restruturação de crenças desadaptadas sobre as consequências catastróficas da insónia para a saúde e vida diária	Manter expectativas realistas acerca do sono; rever experiências prévias de insónia, questionando pensamentos catastróficos sobre as suas consequências
Terapia de relaxamento	Reduzir a excitação física e psicológica do sono	Praticar relaxamento muscular progressivo, exercícios respiratórios (respiração diafragmática) ou de meditação
Higiene do sono	Reduzir comportamentos que interfiram com o sono ou aumentem o despertar	Limitar a cafeína e o álcool, manter o quarto escuro e silencioso, colocar o relógio fora do ângulo de visão, evitar dormir durante o dia ou à tarde, aumentar o exercício (excluindo proximidade da hora de deitar)

Os medicamentos recomendados incluem antidepressivos como a trazodona (25 a 150 mg por dia), a mirtazapina (7,5 a 30 mg por dia) e a trimipramina (10 a 150 mg por dia), que devem ser administrados 1 a 3 horas antes da hora de deitar. Esses agentes atuam principalmente por antagonismo no recetor de histamina H1 e, em parte, por ações anticolinérgicas, e não apresentam potencial de abuso. Outras alternativas são os anti-histamínicos: doxilamina (25 a 50 mg por dia) e hidroxizina (37,5 a 75 mg por dia)<sup>5</sup>.

Os antidepressivos que atuam principalmente através da inibição da recaptção da serotonina podem ser mais adequados para pacientes com perturbações de ansiedade. Há evidências muito modestas de que melatonina melhora o sono durante a suspensão das BDZ<sup>30</sup>.

## 2. Perturbações da ansiedade

A maioria dos indivíduos vive uma vida agitada e exigente satisfazendo os compromissos pessoais e sociais.

Indivíduos com perturbações de ansiedade são excessivamente temerosos, ansiosos e evitam situações que percebem como ameaçadoras (ex., situações sociais ou locais

desconhecidos) ou internas (ex., sensações corporais incomuns). Nessas circunstâncias, a resposta é desadequada e desproporcionada relativamente ao risco real ou ao perigo representado.

O medo ocorre como resultado de uma ameaça iminente percebida, enquanto a ansiedade é um estado de antecipação sobre ameaças futuras percebidas. O medo e a ansiedade são comuns no quotidiano. Para ser diagnosticada como uma perturbação de ansiedade, o medo e a ansiedade devem ser excessivos ou desproporcionais em relação à ameaça real colocada, persistentes e associados a deficiências nas áreas sociais, ocupacionais ou profissionais.

As BDZ devem ser reservadas para o alívio a curto prazo (8-12 semanas, incluindo a fase de redução gradual da dose no final do tratamento) da ansiedade grave, incapacitante ou que provoca uma angústia inaceitável, que ocorre isoladamente ou em associação com insónia ou doença psicossomática, orgânica ou psicótica.

A utilização de BDZ para tratar a ansiedade ligeira de curta duração é inapropriada e desajustada<sup>26</sup>.

Nas perturbações de ansiedade em jovens e adultos, a **Intervenção cognitivo-comportamental** (ICC) é o tratamento psicológico com maior demonstração empírica de eficácia. A ICC é um tratamento a curto prazo (ex. 10-20 semanas), orientado por objetivos, baseado em competências que:

- a. reduzem os enviesamentos resultantes da ansiedade que levam a interpretar estímulos ambíguos como ameaçadores,
- b. substituem os comportamentos de prevenção e de segurança por comportamentos de abordagem e de enfrentamento,
- c. reduzem a excessiva excitação autonómica através de estratégias como o relaxamento ou as manobras respiratórias<sup>31</sup>.

O **exercício físico** é outra estratégia com bons resultados que importa considerar<sup>32</sup>.

Para a orientação e o acompanhamento destas perturbações de ansiedade é necessário recorrer ao apoio especializado de um psicólogo experiente em ICC.

Tal como recomenda o NICE, a utilização de terapêutica farmacológica, tais como BDZ e antipsicóticos, não deve ser a opção de primeira linha<sup>27</sup>.

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina [ISRS] ou os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina [IRSN] e a ICC poderão ser alternativas a administrar em combinação ou isoladamente<sup>33</sup>.

Não existe evidência da superioridade de qualquer dos ISRS ou dos IRSN no tratamento das doenças da ansiedade. A seleção do medicamento pode, assim, basear-se numa anterior resposta favorável.

A principal diferença entre o tratamento da ansiedade e dos distúrbios depressivos é a dose inicial do medicamento. Pacientes com ansiedade tendem a ser sensíveis à maioria dos efeitos secundários do medicamento (náuseas, agitação ou sedação, diminuição da libido e orgasmo retardado e, para os IRSN, hipertensão).

A dose inicial recomendada é metade da utilizada na depressão. Essa dose deve ser mantida por 1-2 semanas e, se for tolerada, duplicada.

Embora a dose inicial seja inferior à da depressão, a dose terapêutica para o tratamento das perturbações de ansiedade é a mesma. Um erro comum é a falta de titulação da dose de antidepressivo para atingir uma dose terapêutica<sup>34</sup>. Se for efetiva, a terapêutica deve ser mantida durante 9-12 meses antes de se iniciar a sua suspensão de forma progressiva, a qual não deve ser superior a um quarto da dose por mês, para minimizar os sintomas de abstinência (ex. náuseas e tonturas) e reduzir a probabilidade de recaída<sup>32</sup>.



## Abordagem do tratamento das perturbações da ansiedade (adaptado de<sup>5,31,32</sup>)

Ansiedade ligeira	Aguardar resolução da situação que desencadeou a ansiedade Exercício físico Intervenção cognitivo-comportamental (ICC)
Ansiedade moderada	ICC ou ISRS / IRSN, ou ambos
Ansiedade grave ou resistente	Referenciar ao psiquiatra

*ISRS: inibidores seletivos da recaptção de serotonina; IRSN inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina*

### Terapêutica com ISRS ou IRSN nas perturbações da ansiedade <sup>31,32</sup>

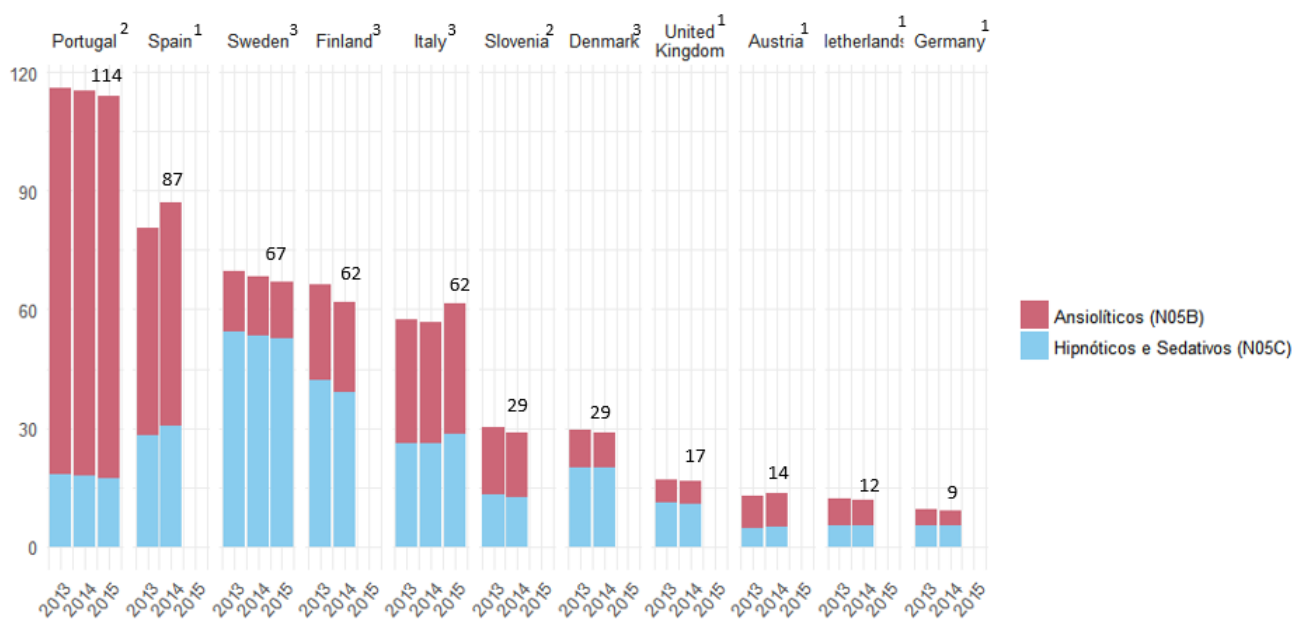
- Dose inicial: metade da usada na depressão, durante 1-2 semanas
- Aumentar progressivamente a dose até à dose usada na depressão
- Manter terapêutica 9-12 meses, se for efetiva
- Posterior redução progressiva da dose ( $\leq \frac{1}{4}$  dose / mês)

## V. Anexos

### A. Utilização das benzodiazepinas em Portugal

#### a. Comparação internacional

Portugal é um dos países da OCDE com maior consumo de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos<sup>35</sup>. Este grupo inclui, maioritariamente, benzodiazepinas (BZD) e Z-hipnóticos (Z-H). O consumo em 2015 ascendeu a 114 DHD no mercado total (dados reportados à OCDE) e a 96 DHD no mercado participado.



**Figura 1** - Utilização de ansiolíticos (N05B) e hipnóticos e sedativos (N05C) nos países europeus da OCDE<sup>35</sup>.

Os consumos referem-se a mercados diferentes, consoante o país:

- 1 - mercado participado, não incluindo hospitalar;
- 2 - mercado participado e não participado, não incluindo hospitalar;
- 3 - mercado participado e não participado, incluindo hospitalar.

Analisando apenas BZD e Z-H, em 2016 utilizaram-se em Portugal 80 DHD. De entre 4 países para os quais estavam disponíveis consumos ao nível da substância ativa<sup>36,37,38</sup>, Portugal apresentou o maior consumo relativo de BZD ansiolíticas, sendo a utilização do BZD hipnóticas ou Z-H semelhante ou inferior à dos restantes países.

### Top 3 das substâncias mais utilizadas

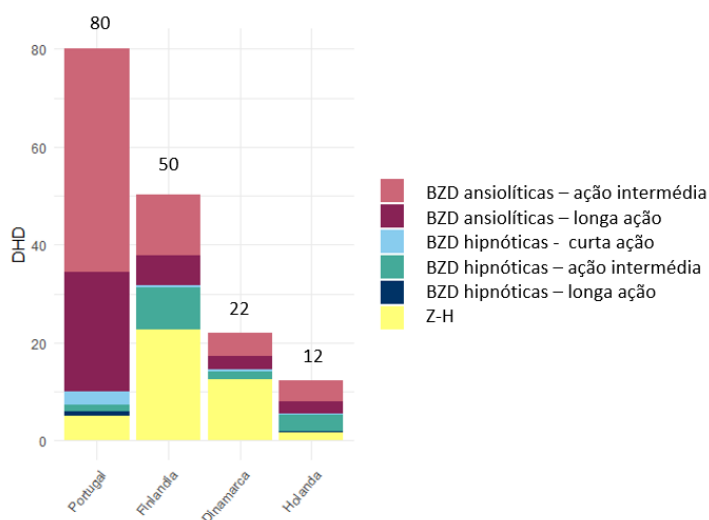


Figura 2 - Utilização de BZD e Z-H na Dinamarca, Finlândia, Holanda e Portugal Continental em 2015. Na tabela constam as 3 substâncias mais utilizadas em cada país. <sup>36,37,38</sup>

País	Subs. Ativa (DCI)	DHD
Portugal Continental	alprazolam	23,7
	lorazepam	16,9
	diazepam	9,2
Finlândia	zopiclone	16,8
	temazepam	8,3
	zolpidem	5,8
Dinamarca	zopiclone	7,6
	zolpidem	5,0
	oxazepam	2,1
Holanda	oxazepam	1,9
	temazepam	1,9
	diazepam	1,7

### b. Caracterização dos utentes consumidores

Em 2016, 1,9 milhões de utentes portugueses adquiriram pelo menos uma embalagem de BZD ou Z-H em Portugal Continental. Estes utentes são maioritariamente do género feminino (70 %), nas faixas etárias entre os 55 e os 79 anos (52 % do género feminino).

A proporção da população que utiliza estes medicamentos aumenta com a idade, correspondendo a mais de metade dos residentes em Portugal Continental do género feminino com 85 anos ou mais.

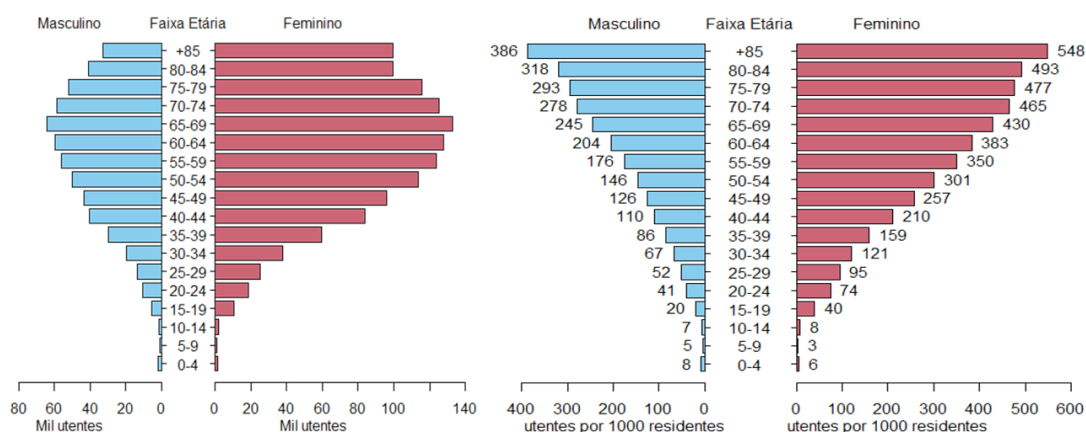
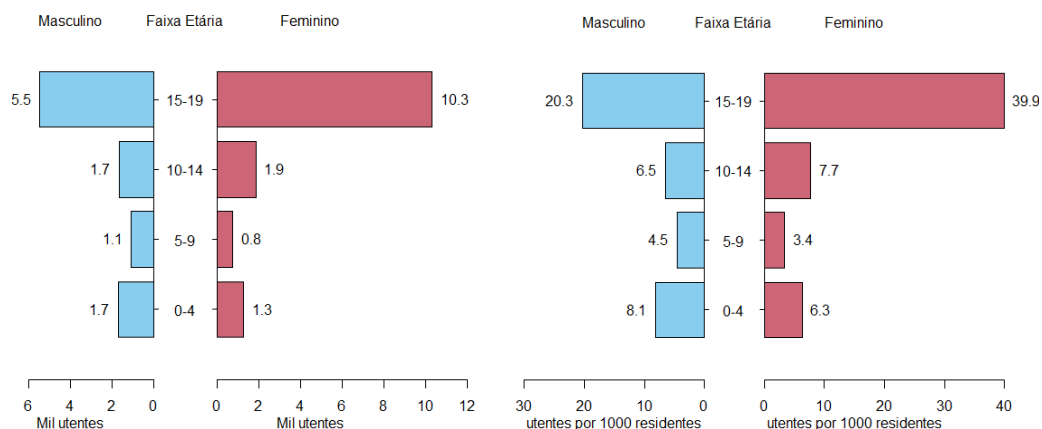


Figura 3 - Distribuição por género e faixa etária dos utentes a quem foi dispensada pelo menos uma vez BZD ou Z-H em 2016 em Portugal Continental. No segundo gráfico, os utentes encontram-se relativizados pela população residente.

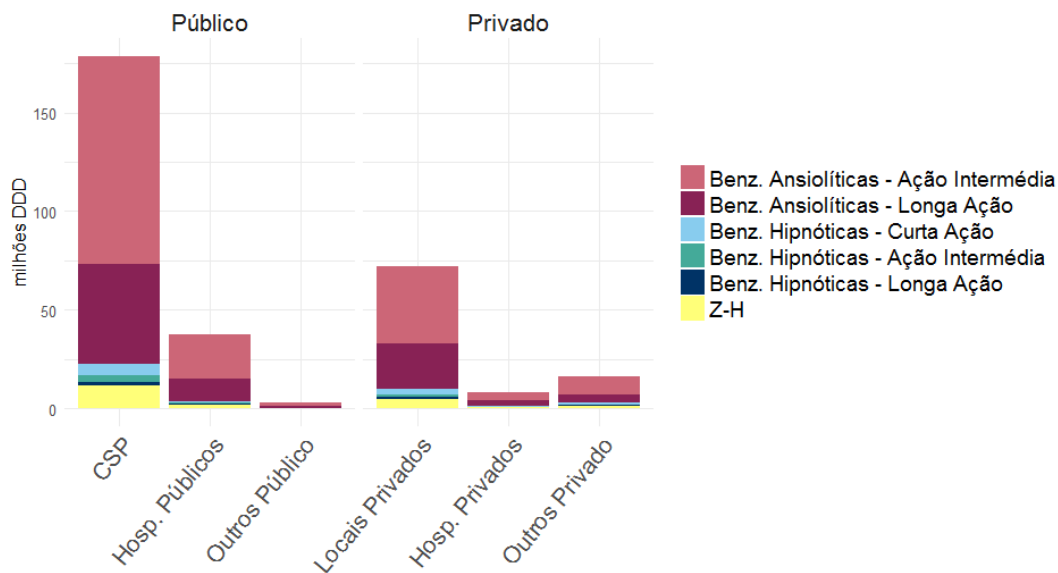
Observa-se também uma utilização significativa de BZD e Z-H em crianças. A utilização é ligeiramente superior no sexo masculino nas faixas etárias até aos 9 anos, observando-se maior utilização no género feminino após essa idade, tal como se verifica na população adulta.



**Figura 4** - Distribuição por género e faixa etária das crianças a quem foi dispensada pelo menos uma vez BZD ou Z-H em 2016 em Portugal Continental. No segundo gráfico, as crianças utilizadoras encontram-se relativizados pela população residente.

### c. Local de origem da prescrição

Em Portugal Continental e Região Autónoma dos Açores, a prescrição de BZD e Z-H tem origem maioritariamente em locais públicos, nomeadamente cuidados de saúde primários.



**Figura 5** - Dispensa (DDD) de BZD e Z-H em farmácia com origem em instituições públicas e privadas em 2016 em Portugal Continental e Região Autónoma dos Açores. “Outros públicos” inclui centros atendimento de toxicoddependência, Ministérios da Defesa, Administração Interna e Justiça, Serviços de Urgência Básica. “Outros privados” inclui postos empresa, hemodiálise, centros convencionados de MCDT e IPSS.

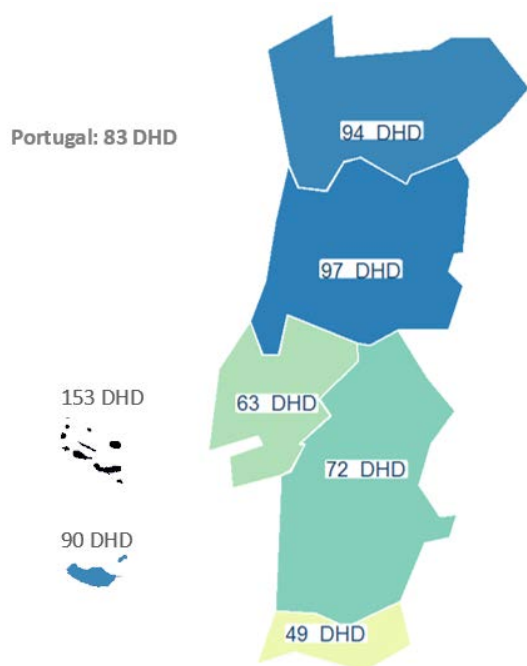


Figura 6 - Mapa da utilização em DHD nas regiões de saúde.

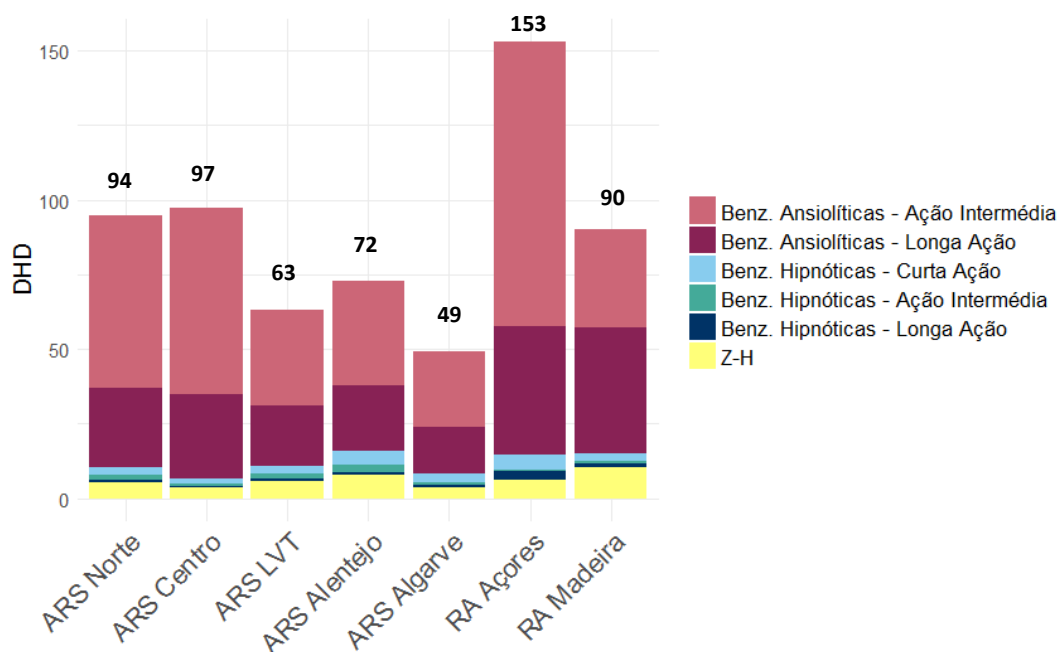
Em valor absoluto, a maior utilização destes medicamentos ocorre na região Norte. Quando se relativiza a utilização pela dimensão da população servida pelas regiões de saúde, a região dos Açores surge como a maior utilizadora, seguida de longe pela ARS Centro.

#### Top 7 das substâncias mais utilizadas

	Portugal	ARS Norte	ARS Centro	ARS LVT	ARS Alentejo	ARS Algarve	RA Açores	RA Madeira
1	Alprazolam	Alprazolam	Alprazolam	Alprazolam	Alprazolam	Alprazolam	Alprazolam	Diazepam
2	Lorazepam	Lorazepam	Lorazepam	Lorazepam	Lorazepam	Lorazepam	Diazepam	Alprazolam
3	Diazepam	Diazepam	Diazepam	Diazepam	Diazepam	Diazepam	Lorazepam	Zolpidem
4	Loflazepato de etilo	Loflazepato de etilo	Loflazepato de etilo	Loflazepato de etilo	Zolpidem	Loflazepato de etilo	Bromazepam	Mexazolam
5	Zolpidem	Zolpidem	Mexazolam	Zolpidem	Loflazepato de etilo	Mexazolam	Mexazolam	Cloxazolam
6	Bromazepam	Bromazepam	Zolpidem	Bromazepam	Bromazepam	Zolpidem	Oxazepam	Lorazepam
7	Mexazolam	Mexazolam	Bromazepam	Mexazolam	Mexazolam	Bromazepam	Zolpidem	Bromazepam

O perfil de utilização é semelhante nas diversas regiões de Portugal Continental. Destaca-se a maior proporção de Z-H e BZD hipnóticas de curta duração nas regiões de Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo e Algarve.

A região autónoma dos Açores revela uma grande utilização de BZD ansiolíticas, muito acima de qualquer outra região. Na Região Autónoma da Madeira a utilização de zolpidem é proporcionalmente superior à das restantes regiões, enquanto a de BZD ansiolíticas de ação intermédia é menor.



**Figura 7** - Utilização (DHD) de BZD e Z-H em cada região de saúde em 2016.

### Notas metodológicas:

Para a presente análise consideraram-se os consumos de medicamentos comparticipados pelo SNS e dispensados nas farmácias comunitárias de Portugal Continental em 2016 e, para as comparações internacionais, em 2015. Incluíram-se BZD e Z-H ansiolíticos e hipnóticos (ATC da OMS: N05BA, N05CD e N05CF). Nas análises por região, foram ainda considerados os consumos em 2016 disponibilizados pelos serviços de saúde das Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores.

Utilizou-se como métrica a dose diária definida por 1000 habitantes por dia (DHD) por permitir a comparação entre regiões. Esta métrica indica, em medicamentos administrados cronicamente, a proporção da população que diariamente recebe tratamento com determinado medicamento numa determinada dose média. A DHD calcula-se a partir da seguinte equação:

$$DHD = \frac{\text{totalDDD} * 1000 \text{ hab.}}{\text{n}^\circ \text{ dias} * \text{população}}$$

A população anual abrangida pelo SNS e para cada ano considerado é a população residente no Continente em 31 de dezembro do ano em causa. A partir das populações residentes em cada município de Portugal Continental, foram calculadas as populações residentes na área de abrangência de cada Administração Regional de Saúde. Nas análises que incluem as Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores, foram também consideradas as respetivas populações residentes em 31 de dezembro.

### B. Classificação das BDZ e Z-H

Com base nos seus efeitos clínicos, as BDZ podem dividir-se em ansiolíticas e hipnóticas, enquanto as Z-H apenas têm indicação na insónia. Para além, destes efeitos, as BDZ também têm efeitos miorelaxantes, anticonvulsivantes e amnésicos.

## Classificação das BDZ e Z-H baseada nos efeitos clínicos e duração de ação

ANSIOLÍTICOS	HIPNÓTICOS	
Cetazolam Clobazam Clorazepato dipotássico Clordiazepóxido Cloxazolam Diazepam Halazepam Loflazepato de etilo Mexazolam Prazepam	Flurazepam	Longa ação (> 24 horas)
Alprazolam Bromazepam Lorazepam Oxazepam	Estazolam Loprazolam Temazepam	Ação Intermediária (8-24)
	Brotizolam Midazolam Triazolam Zolpidem	Ação curta (< 8 horas)

### C. Sintomas de Abstinência

Os sintomas de abstinência ocorrem mais rapidamente com as BDZ de curta ação (2 a 3 dias) do que com as BDZ de longa ação (5 a 10 dias).

A maioria dos sintomas de abstinência estão associados com um estado de hiperexcitabilidade cerebral. O regresso da insónia é muito frequente com as BDZ hipnóticas. Geralmente é de curta duração durando uma noite ou duas, mas pode levar o doente a retomar o hipnótico.

Os sintomas físicos mais comuns de abstinência são a tensão muscular, fraqueza, espasmos, dor, sintomas semelhantes a síndrome gripal (por ex., transpiração e tremores) e sensação de "alfinetes e agulhas".

Os sintomas de abstinência psicológica mais comuns são distúrbios de ansiedade e pânico, agitação, depressão e alterações de humor, tremor, redução da concentração e distúrbios do sono e pesadelos. Perda de apetite, taquicardia, visão turva, boca seca, acufenos, sonolência ou desrealização (sensação de que o meio ambiente não é real).

Os distúrbios da percepção são relativamente comuns e variam desde a hiperacusia até à fotofobia ou à disestesia.

A interrupção súbita da BDZ pode levar a convulsões. Sintomas de abstinência grave incluem pensamentos paranóicos, alucinações, despersonalização e delírio.

## Sintomatologia e complicações da suspensão das BDZ<sup>5</sup>

### Sintomas psicopatológicos

Aumento de ansiedade  
Distúrbios do sono  
Sintomas depressivos  
Irritabilidade  
Condições parecidas com a psicose, delírio, despersonalização e desrealização  
Confusão

### Sintomas vegetativos

Tremor  
Sudorese  
Náuseas e vômitos  
Agitação motora  
Dispneia  
Taquicardia  
Pressão arterial elevada  
Cefaleias  
Tensão muscular

### Complicações neurológicas e físicas

Risco aumentado de convulsões  
Redução dos movimentos voluntários  
Deficiências cognitivas  
Redução da memória  
Redução pronunciada da percepção (hiperacusia, fotofobia, disestesia)  
Hiperinsónia  
Distúrbios cinestésicos, espasmos musculares e fasciculações



## VI. Bibliografia

---

- <sup>1</sup> Moore N, Pariente A, Bégau B. Why are benzodiazepines not yet controlled substances? *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 110-11.
- <sup>2</sup> Tan KR, Brown M, Labouebe G, et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* 2010; 463: 769-74.
- <sup>3</sup> Lader M. Benzodiazepines revisited - will we ever learn? *Addiction* 2011; 106: 2086-109.
- <sup>4</sup> de las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J. Benzodiazepines: more "behavioural" addiction than dependence. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167: 297-303.
- <sup>5</sup> Bryant SM, Welker KL, Khattar N. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med* 2017; 376: 2397-8.
- <sup>6</sup> Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs Aging* 2012; 29: 15-30.
- <sup>7</sup> Bakken MS, Engeland A, Engesæter LB, et al. Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic drugs: a nationwide prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 873-80.
- <sup>8</sup> Cumming RC, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003; 17: 825-37.
- <sup>9</sup> Xing D, Ma XL, Ma JX, et al. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 105-20.
- <sup>10</sup> Leung SY. Benzodiazepines, opioids and driving: an overview of the experimental research. *Drug Alcohol Rev* 2011; 30: 281-6.
- <sup>11</sup> Orriols L, Philip P, Moore N, et al. Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 595-601.
- <sup>12</sup> Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, et al. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med* 2008; 9: 818-22.
- <sup>13</sup> Smink BE, Egberts AC, Lusthof KJ, et al. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: a systematic literature review. *CNS Drugs* 2010; 24: 639-53.
- <sup>14</sup> Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf* 2011; 34: 125-56.
- <sup>15</sup> Maxwell HC, Dubois S, Weaver B, Bédard M. The additive effects of alcohol and benzodiazepines on driving. *Can J Public Health* 2010; 101: 353-7.
- <sup>16</sup> Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19(3): 437-54.
- <sup>17</sup> Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between benzodiazepine use and dementia: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127836.
- <sup>18</sup> Islam MM, Iqbal U, Walther B, et al. Benzodiazepine Use and Risk of Dementia in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2016; 47: 181-91.

- 
- <sup>19</sup> Gray SL, Dublin S, Yu O, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ* 2016; 352: i90.
- <sup>20</sup> Pariente A, de Gage SB, Moore N, Bégaud B. The benzodiazepine-dementia disorders link: current state of knowledge. *CNS Drugs* 2016; 30: 1-7.
- <sup>21</sup> American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2227-46.
- <sup>22</sup> Taipale H, Tolppanen AM, Koponen M et al, Risk of pneumonia associated with incident benzodiazepine use among community-dwelling adults with Alzheimer disease. *CMAJ* 2017; 189: E519-E529.
- <sup>23</sup> FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2016 (<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm518473.htm>).
- <sup>24</sup> Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. London: Department of Health (England), Scottish Government, Welsh Assembly Government, Northern Ireland Executive, 2007 ([http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical\\_guidelines\\_2007.pdf](http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical_guidelines_2007.pdf)).
- <sup>25</sup> Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009; 23: 19-34.
- <sup>26</sup> Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 295-301.
- <sup>27</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Anxiety disorders. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
- <sup>28</sup> Morgan K, Dixon S, Mathers N, et al. Psychological treatment for insomnia in the regulation of long-term hypnotic drug use. *Health Technol Assess* 2004; 8: iii-iv, 1-68.
- <sup>29</sup> Solomon CG. Insomnia Disorder. *N Engl J Med* 2015; 373: 1437-44.
- <sup>30</sup> Baandrup L, Glenthøj BY, Jennum PJ. Objective and subjective sleep quality: melatonin versus placebo add-on treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder withdrawing from long-term benzodiazepine use. *Psychiatry Res* 2016; 240: 163-9.
- <sup>31</sup> Craske MC, Stein MB. Anxiety. *Lancet* 2016; 388: 3048-59.
- <sup>32</sup> Stein MB, Craske MC. Treating anxiety in 2017: optimizing care to improve outcomes. *JAMA* 2017; 18; 318: 235-6
- <sup>33</sup> Lader M, Kyriacou A. Withdrawing benzodiazepines in patients with anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2016 Jan; 18(1): 8
- <sup>34</sup> Stein MB, Roy-Byrne PP, Craske MC, et al. Quality of and patient satisfaction with primary health care for anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 970-6.
- <sup>35</sup> OECD. OECD Health Data: Pharmaceutical market. (2017). doi:10.1787/data-00545-en
- <sup>36</sup> Medstat. (Statens Serum Institut (Denmark), 2017).
- <sup>37</sup> GIPdatabank. (Zorginstituut Nederland, 2017).
- <sup>38</sup> Drug consumption statistics. (FIMEA - Finish Medicines Agency, 2017).

## Coordenação Nacional da Estratégia Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde

### Em colaboração com:

Coordenação Nacional para a Reforma dos Cuidados Primários  
Coordenação Nacional para a Reforma dos Cuidados Continuados Integrados  
Coordenação Nacional para a Reforma dos Cuidados de Saúde Hospitalares  
Direcção do Programa Nacional para a Saúde Mental da DGS  
Conselho Nacional de Saúde Mental  
Infarmed  
Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica  
ARS Lisboa e Vale do Tejo  
ARS do Norte  
ARS do Centro  
ARS do Alentejo  
ARS do Algarve  
Secretaria Regional da Saúde dos Açores  
Secretaria Regional da Saúde da Madeira  
Ordem dos Farmacêuticos  
Ordem dos Médicos  
Ordem dos Psicólogos  
Programa de Prevenção-Ação para o Uso Adequado das Benzodiazepinas  
(FMUL- FC Gulbenkian)