

**Evolução do
consumo de
benzodiazepinas
em Portugal de
1995 a 2001**

**Observatório do Medicamento
e dos Produtos de Saúde**

Dezembro 2002

Autores:

Ângela António
Élia Remísio

Colaboradores:

António Faria Vaz
António Fonseca

<u>INTRODUÇÃO</u>	<u>2</u>
<u>METODOLOGIA</u>	<u>4</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>6</u>
PORTUGAL CONTINENTAL	6
SUB-REGIÕES	13
<u>DISCUSSÃO</u>	<u>15</u>

Introdução

Durante os anos 60 as benzodiazepinas foram introduzidas na prática clínica e consideradas como tranquilizantes menores, eficazes e desprovidos de efeitos laterais não desejados em contraste com os barbitúricos e fármacos relacionados¹, tendo rapidamente substituído estes últimos como hipnóticos e sedativos.

Não existem dúvidas sobre a eficácia terapêutica das benzodiazepinas em reduzir a ansiedade, induzir o sono e acalmar sintomas de pânico. As benzodiazepinas são também prescritas por outras razões tais como convulsões, espasmocidade muscular, sedação pré-operatória, desordens que provoquem movimentos involuntários, desintoxicação do álcool e outras substâncias e na ansiedade associada a condições cardiovasculares e gastrointestinais.²

Estes fármacos foram inicialmente vistos como seguros e como tendo pouco potencial de abuso principalmente devido à sua baixa toxicidade em caso de “overdose”. Apesar de estudos iniciais terem sugerido um potencial para causar dependência, tal não se materializou na prática clínica³. As preocupações iniciais com as benzodiazepinas depressa acalmaram e estas tornaram-se nos fármacos mais bem sucedidos alguma vez introduzidos⁴. Na realidade, as benzodiazepinas provocam uma depressão respiratória muito inferior aos barbitúricos e raramente são letais, no entanto a sua associação com opiáceos e álcool pode provocar a morte². 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 ilícitas⁵.

Entre os idosos o risco de interacções, retardamento psicomotor, disfunções cognitivas e desinibição paradoxais podem ser amplificadas pela utilização destes fármacos. O uso de benzodiazepinas nos idosos está associado a um elevado aumento de quedas que causam fracturas da anca e do fémur e um aumento dos acidentes de viação².

Segundo as Estatísticas do Medicamento 2000⁶, o subgrupo Sedativos, Hipnóticos e Tranquilizantes estava, em 2000, entre os 15 primeiros na distribuição das vendas de medicamentos no Sistema Nacional de Saúde (PVP e encargos SNS) e foi o segundo subgrupo mais vendido, em termos de número de embalagens.

Este estudo tem como objectivo caracterizar a evolução da utilização de benzodiazepinas de 1995 a 2001 e surge na sequência da resolução do conselho de ministros 39/2001⁷ referente ao Plano Nacional de Luta contra a Droga e Toxicoddependência- Horizonte 2004 da em que no seu capítulo 7 relativamente à investigação, informação estatística e

epidemiológica refere o desenvolvimento de vários estudos, nomeadamente a caracterização do perfil de consumo de benzodiazepinas na população portuguesa.

Metodologia

Realizou-se um estudo observacional retrospectivo da dispensa de benzodiazepinas em farmácias de oficina de Portugal Continental relativa a utentes do SNS no período 1995-2000.

Este estudo utilizou a classificação do Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index, englobando as benzodiazepinas comercializadas em Portugal que constam dos subgrupos terapêuticos N05B (Ansiolíticos) e N05C (Hipnóticos e Sedativos) e ainda o delorazepam e o mexazolam que não têm ATC mas que foram comercializados no nosso país em todo ou em parte do período considerado. A benzodiazepina clonazepam e a associação diazepam, gabob não foram consideradas neste estudo por serem indicadas principalmente como antiepilépticos.

Para cada benzodiazepina foi calculada a dose diária definida (DDD) por mil habitantes e por dia (DHD) e analisados os seus consumos a nível nacional e subregional tendo também sido considerado o tempo de semi-vida destes fármacos (relacionado com a sua duração de acção). As benzodiazepinas foram classificadas de acordo com tempo de semi-vida em três categorias:

- Curta duração – menos de 10h
- Duração intermédia – de 10 a 30 horas
- Longa duração – mais de 30 horas.

Para o cálculo da DHD foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\text{DHD} = \frac{\text{quantidade de fármaco vendido durante um ano medido em DDD(mg)x1000habitantes}}{\text{DDD do fármaco(mg) x 365 dias x população}}$$

Nas benzodiazepinas sem DDD atribuída foi utilizada a dose usual ou recomendada com base na informação descrita no Martindale⁸ ou INCB (Internacional Narcotic Control board)⁹.

Utilizaram-se os dados fornecidos pelas ARS, via IGIF, que contém informação sobre valores de PVP, encargos do SNS e número de embalagens de todas as especialidades farmacêuticas dispensadas com receitas do SNS pelas farmácias de oficina.

Os dados sobre as características demográficas da população abrangida pelo SNS foi fornecida pela DAEF. Esta variável é obtida por diferença entre a população residente no país e a população dos subsistemas de saúde.

Os critérios de avaliação foram:

- DHD por substância activa
- DHD por duração de acção
- DHD por subgrupo terapêutico

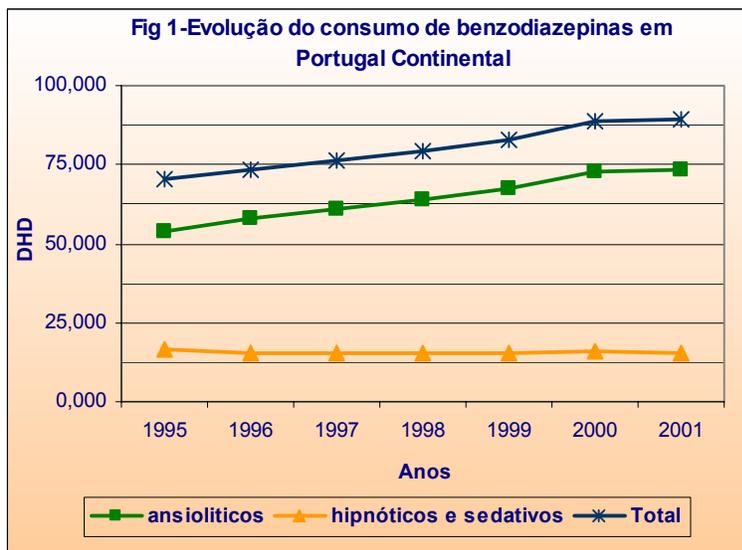
- PVP e SNS por substancia activa
- PVP e SNS por subgrupo terapêutico
- PVP e SNS por duração de acção
- Embalagens dispensadas por substancia activa
- Embalagens dispensadas por subgrupo terapêutico
- Embalagens dispensadas por duração de acção

Resultados

Portugal Continental

No período estudado, o consumo de benzodiazepinas no continente aumentou 26.36% (fig. 1, Quadro 1) tendo passado de 70.48 para 89.06 DHD. Este aumento é devido exclusivamente a benzodiazepinas ansiolíticas uma vez que a utilização de benzodiazepinas inseridas no subgrupo dos hipnóticos e sedativos sofreu durante o período considerado uma diminuição da sua utilização de 7.12%. Cerca de 80 % do consumo de benzodiazepinas está inserido no grupo dos ansiolíticos.

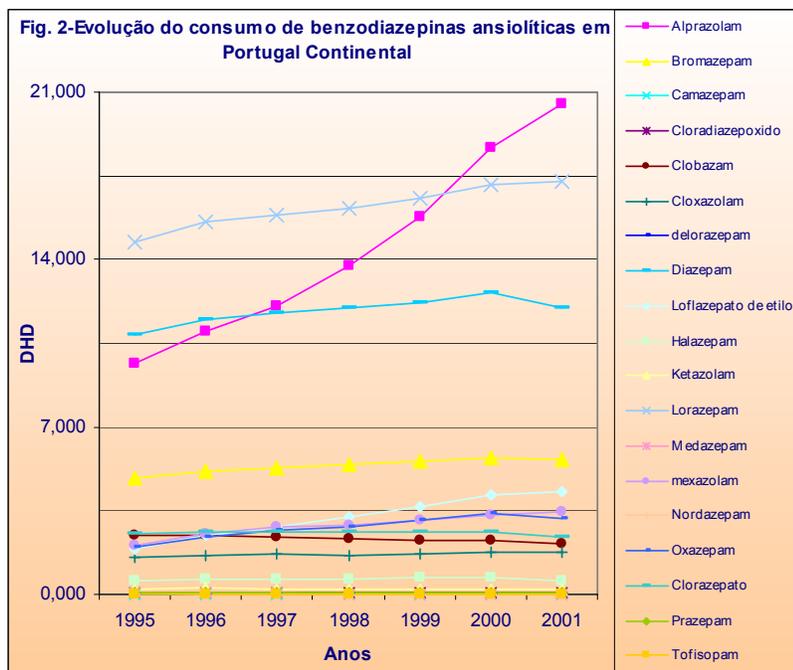
Com algumas reservas podemos afirmar que 8.9% da população do SNS em 2001 estava a ser tratada com estes fármacos, isto se a dose diária foi a estabelecido como padrão e se nenhum paciente tomou mais do que uma benzodiazepina.



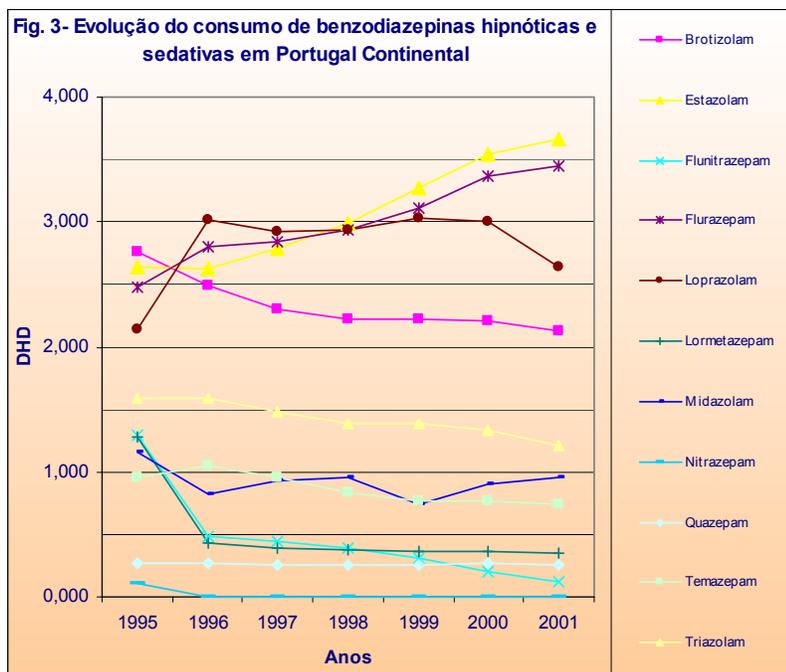
As benzodiazepinas mais consumidas, no total e dentro do subgrupo ansiolíticos, foram o alprazolam, o lorazepam e o diazepam, representando estes três fármacos 55.87% do consumo em 2001. Em 1995 o lorazepam ocupava a primeira posição tendo sido substituído em 2000 pelo alprazolam (fig 2, quadro 1).

Quadro 1- Evolução da utilização de benzodiazepinas em DDD/1000hab/dia

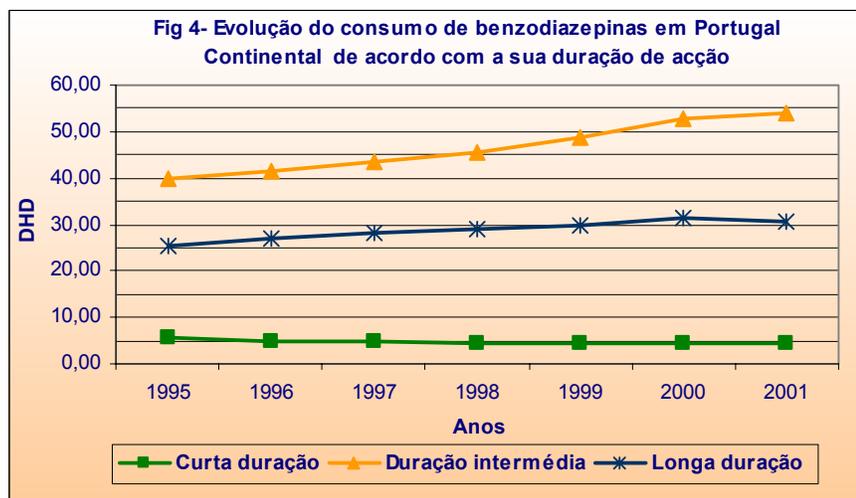
Designação	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Crescimento interanual 1995-2001(%)
Tofisopam	0,010	0,010	0,008	0,004	0,000	0,000	0,000	-99,93
Curta duração	0,010	0,010	0,008	0,004	0,000	0,000	0,000	-99,93
Alprazolam	9,678	10,926	12,033	13,727	15,786	18,677	20,524	112,07
Bromazepam	4,855	5,102	5,282	5,432	5,563	5,722	5,628	15,93
Camazepam			0,000					NA
Lorazepam	14,778	15,434	15,823	16,150	16,568	17,152	17,287	16,98
Medazepam	0,081	0,067	0,038	0,002	0,000	0,000	0,000	-99,97
Oxazepam	1,942	2,408	2,646	2,841	3,088	3,357	3,175	63,48
Duração intermédia	31,334	33,936	35,822	38,151	41,004	44,909	46,615	48,77
Clobazam	2,452	2,438	2,376	2,301	2,281	2,234	2,108	-14,02
Clorazepato	2,513	2,573	2,609	2,613	2,618	2,623	2,376	-5,46
Clordiazepóxido	0,077	0,079	0,079	0,080	0,074	0,067	0,050	-34,81
Cloazolam	1,531	1,627	1,669	1,633	1,661	1,772	1,793	17,09
delorazepam	0,013	0,002	0,000					-99,69
Diazepam	10,900	11,419	11,771	12,009	12,211	12,625	11,948	9,62
Halazepam	0,590	0,619	0,645	0,660	0,674	0,673	0,591	0,31
Ketazolam	0,235	0,255	0,246	0,222	0,204	0,192	0,194	-17,54
loflazepato de etilo	1,936	2,421	2,835	3,228	3,662	4,184	4,324	123,29
mexazolam	2,076	2,489	2,805	2,885	3,106	3,294	3,485	67,89
Nordazepam	0,038	0,028	0,028	0,028	0,022	0,010	0,015	-59,64
Prazepam	0,071	0,070	0,067	0,066	0,061	0,059	0,043	-39,73
Longa duração	22,432	24,020	25,129	25,726	26,574	27,734	26,927	20,04
Ansiolíticos	53,776	57,966	60,959	63,880	67,578	72,643	73,543	36,76
Brotizolam	2,763	2,478	2,299	2,225	2,224	2,206	2,127	-23,00
Midazolam	1,161	0,816	0,934	0,958	0,740	0,899	0,958	-17,47
Triazolam	1,596	1,571	1,488	1,381	1,385	1,337	1,218	-23,74
Curta duração	5,521	4,865	4,721	4,564	4,350	4,442	4,303	-22,05
Estazolam	2,647	2,604	2,782	2,995	3,270	3,546	3,662	38,35
Flunitrazepam	1,301	0,480	0,445	0,393	0,305	0,203	0,126	-90,35
Loprazolam	2,141	2,987	2,921	2,932	3,025	3,006	2,633	23,02
Lormetazepam	1,281	0,421	0,394	0,371	0,369	0,362	0,353	-72,43
Nitrazepam	0,103							
Temazepam	0,958	1,048	0,954	0,838	0,767	0,772	0,735	-23,21
Duração intermédia	8,430	7,540	7,495	7,529	7,736	7,889	7,509	-10,92
Flurazepam	2,487	2,778	2,848	2,935	3,114	3,365	3,451	38,76
Quazepam	0,269	0,269	0,259	0,262	0,250	0,265	0,254	-5,73
Longa duração	2,756	3,048	3,107	3,197	3,365	3,629	3,704	34,42
Hipnóticos e sedativos	16,707	15,453	15,323	15,290	15,451	15,960	15,517	-7,12
Total	70,483	73,420	76,282	79,170	83,029	88,603	89,060	26,36



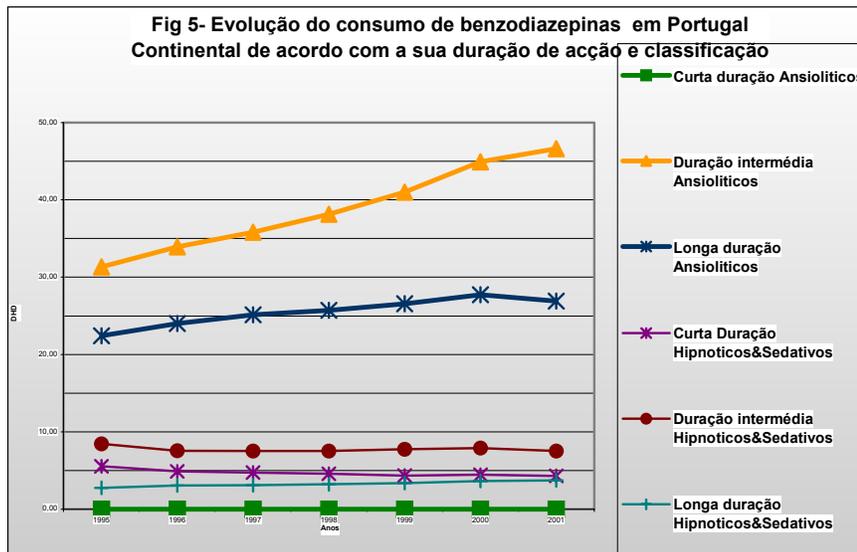
Ao nível dos hipnóticos e sedativos, o estazolam foi em 2001 a benzodiazepina mais consumida (quadro 1, fig. 3).



Independentemente da classificação de subgrupo, as benzodiazepinas com tempo de semi vida intermédio apresentaram um maior aumento da sua utilização (36.11%)(fig. 4).



Este aumento deveu-se principalmente ao contributo dos ansiolíticos de duração intermédia (Fig. 5), mais precisamente do alprazolam (Quadro 1).



O aumento da utilização de benzodiazepinas teve como consequência um aumento dos gastos em cerca de 46.61% no PVP e de 46.15% nos encargos do SNS. Tanto os ansiolíticos como os hipnóticos e sedativos apresentaram um aumento dos gastos no PVP e SNS (Quadro 2), embora só os ansiolíticos tenham aumentado a sua utilização como já foi referido anteriormente.

Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal de 1995 a 2001

Quadro 2- Evolução dos gastos com benzodiazepinas (PVP e SNS)

Designação	1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		Crescimento interanual 1995-2001 (%)	
	PVP	SNS	PVP	SNS												
Tofisopam	4987,57	2318,62	5096,63	2334,65	4487,25	2102,85	1931,68	893,97	103,05	48,33	35,42	14,79	4,04	2,22	-99,92	-99,90
Curta duração	4987,57	2318,62	5096,63	2334,65	4487,25	2102,85	1931,68	893,97	103,05	48,33	35,42	14,79	4,04	2,22	-99,92	-99,90
Alprazolam	7574892,66	3543742,62	8564852,26	4014314,76	9297030,85	4366202,24	10558534,54	4956273,37	12061224,62	5653995,62	13470437,66	6298356,37	15112629,79	7077141,83	99,51	99,71
Bromazepam	3500876,22	1697892,09	3779874,99	1834051,80	4136805,24	2010624,45	4290991,39	2084290,79	4461471,17	2167759,84	4530939,43	2204272,82	4601392,46	2239163,49	31,44	31,88
Camazepam					4,39	1,76										
Lorazepam	4296979,01	2180861,02	4510759,08	2288217,99	4870952,45	2472046,70	4981897,64	2527604,40	5148458,09	2611561,71	5324402,64	2700682,83	5481238,59	2777878,44	27,56	27,38
Medazepam	34072,07	16294,46	28392,53	13643,56	16074,66	7723,01	666,37	318,22	96,23	44,91	25,79	12,69	9,46	5,21	-99,97	-99,97
Oxazepam	583222,64	264753,50	720351,46	326291,99	831699,88	377425,99	908910,45	415665,47	1003722,84	465232,84	1100135,85	513358,79	1080626,09	507134,75	85,29	91,55
Duração intermédia	15990042,59	7703543,67	17604230,31	8476520,09	19152567,47	9234024,15	20741000,39	9984152,24	22674972,95	10898594,93	24425941,37	11716683,50	26275896,39	12601323,71	64,33	63,58
Clordiazepóxido	32423,33	15652,04	34291,26	16364,36	38824,66	18280,32	46673,83	21913,66	44890,88	21122,04	42081,25	19960,27	31201,49	14688,00	-3,77	-6,16
Clobazam	1303379,54	617723,94	1311195,89	621623,04	1304441,69	619160,59	1288496,96	611411,46	1307696,17	620860,47	1278772,95	608426,21	1244736,75	592322,85	-4,50	-4,11
Clorazepato	1132628,30	537971,21	1179871,50	559930,64	1255391,98	595133,76	1283118,77	608572,46	1311678,94	622463,22	1317626,92	625832,69	1231532,20	584686,35	8,73	8,68
Cloxacolam	1583172,23	735690,31	1705646,68	791657,08	1853191,75	859747,81	1846439,08	858453,39	1919691,90	893441,38	2047596,13	951371,01	2133017,86	991572,52	34,73	34,78
delorazepam	5624,12	2662,28	990,60	465,52	19,11	9,04									-100,00	-100,00
Diazepam	2442772,20	1184969,34	2588093,14	1255577,75	2847006,18	1380433,62	2939268,79	1424759,33	3046133,92	1476236,43	3123128,16	1511506,66	3132429,61	1518792,36	28,23	28,17
Halazepam	997428,08	463442,06	1058974,10	490883,87	1089443,76	503653,44	1126371,84	519336,56	1170288,23	537935,78	1169824,90	539273,91	1061043,30	492018,38	6,38	6,17
Ketazolam	197515,72	91855,06	217027,71	100842,55	207696,58	97063,50	190105,06	89392,78	178055,19	83880,48	167825,68	79063,22	174700,98	82034,91	-11,55	-10,69
loflazepam de etilo	587316,34	266219,69	743092,67	335463,19	863332,61	389825,69	998722,23	450506,03	1158449,51	523434,54	1318143,33	594651,74	1404007,07	634460,04	139,05	138,32
mexazolam	2060686,74	929689,84	2598003,10	1174917,88	2904816,08	1317257,92	3034853,48	1381438,34	3341342,28	1524181,17	3527904,17	1612435,39	3843425,73	1757331,21	86,51	89,02
Nordazepam	13175,42	6495,24	8734,80	4244,90	8199,28	3943,43	8004,61	3802,99	7055,83	3406,54	4591,93	2248,48	5779,85	2802,03	-56,13	-56,86
Prazepam	49021,56	22514,14	49152,95	22608,48	46605,07	21397,37	46985,56	21597,55	43891,66	20305,28	42718,10	19890,40	31626,59	14853,69	-35,48	-34,03
Longa duração	10405143,57	4874885,16	11495074,41	5374579,26	12418968,75	5805906,52	12809040,21	5991184,55	13529174,48	6327267,34	14040213,52	6564659,98	14293501,43	6685562,34	37,37	37,14
Ansiolíticos	26400173,74	12580747,46	29104401,35	13853434,00	31576023,46	15042033,52	33551972,29	15976230,75	36204250,49	17225910,60	38466190,30	18281358,27	40569401,86	19286888,27	53,67	53,30
Brotizolam	1385735,94	684484,83	1382041,47	691210,46	1366222,74	685982,19	1342468,82	675731,62	1371851,06	689630,10	1356967,09	682094,20	1347621,77	677882,15	-2,75	-0,96
Midazolam	731949,23	358115,46	579315,10	285273,02	707298,80	347472,11	737739,40	361534,23	580946,92	285084,60	704044,20	345549,53	773436,13	381014,65	5,67	6,39
Triazolam	673944,13	346734,67	667244,58	342984,11	674330,76	346550,83	635356,57	326511,18	649959,54	332160,62	625192,03	318415,39	586004,26	297928,70	-13,05	-14,08
Curta duração	2791629,29	1389334,96	2628601,14	1319467,59	2747852,30	1380005,13	2715564,79	1363777,02	2602757,53	1306875,32	2686203,32	1346059,12	2707062,17	1356825,51	-3,03	-2,34
Estazolam	723143,65	354121,48	829305,63	408857,30	943189,61	465018,24	1032482,22	509452,15	1151914,65	567815,01	1243674,66	612621,86	1322841,47	651835,17	82,93	84,07
Flunitrazepam	188201,96	90431,89	92719,93	45547,84	91261,32	44883,66	82213,14	40281,25	65244,43	32238,36	43327,23	21519,52	27583,10	13471,72	-85,35	-85,10
Loprazolam	762132,00	377514,56	1075366,94	534502,87	1122126,23	559668,58	1139321,34	569131,95	1205390,99	602030,95	1198231,21	599120,00	1080499,96	540351,45	41,77	43,13
Lormetazepam	253075,27	124330,27	91127,99	44970,35	90623,60	44841,04	87065,59	43045,69	88407,21	43696,44	86609,10	42816,52	86983,07	43181,38	-65,63	-65,27
Nitrazepam	17135,64	8297,23													-100,00	-100,00
Temazepam	294025,13	145969,24	323566,80	159065,38	308243,77	151297,11	266059,65	130485,68	247758,10	121309,10	249610,99	121961,54	244856,17	119880,01	-16,72	-17,87
Duração intermédia	2237713,65	1100664,67	2412087,29	1192943,74	2555444,53	1265708,63	2607141,93	1292396,71	2758715,38	1367089,85	2821453,19	1398039,44	2762763,76	1368719,73	23,46	24,35
Flurazepam	711827,13	337749,98	808678,12	382408,47	883641,75	417543,86	927307,86	436733,90	1006412,04	472772,94	1087925,32	511095,37	1150142,77	539782,60	61,58	59,82
Quazepam	148233,55	71352,02	150166,66	72359,73	143312,07	68861,52	146405,74	70498,30	142535,31	68610,91	151123,95	72597,42	149276,71	71317,89	0,70	-0,05
Longa duração	860060,68	409102,00	958844,78	454768,20	1026953,82	486405,38	1073713,60	507232,21	1148947,35	541383,85	1239049,27	583692,79	1299419,48	611100,49	51,09	49,38
Hipnóticos e sedativos	5889403,63	2899101,64	5999533,20	2967179,54	6330250,64	3132119,15	6396420,33	3163405,94	6510420,26	3215349,02	6746705,79	3327791,35	6769245,41	3336645,73	14,94	15,09
Total	32289577,36	15479849,09	35103934,55	16820613,54	37906274,10	18174152,67	39948392,61	19139636,70	42714670,74	20441259,82	45212896,09	21609149,62	47338647,27	22623534,01	46,61	46,15

O loftazolato de etilo teve um crescimento entre 1995 e 2001 superior a 100% ou seja a despesa com este medicamento aumentou para mais do dobro em sete anos e os encargos com o alprazolam duplicaram no período em questão (Quadro 2).

Os ansiolíticos foram responsáveis por 94,15% da variação do gastos (em PVP) entre 1995 e 2001 (Quadro 3) enquanto que os hipnóticos apenas 5.85%. O alprazolam foi sem dúvida o farmaco que mais contribui para este aumento (Quadro 3).

Quadro 3- Variação dos gastos em relação ao total (%)

Designação	PVP	SNS
Tofisopam	-0,03	-0,03
<i>Curta duração</i>	-0,03	-0,03
Alprazolam	50,09	49,46
Bromazepam	7,31	7,58
Camazepam	0,00	0,00
Lorazepam	7,87	8,36
Medazepam	-0,23	-0,23
Oxazepam	3,31	3,39
<i>Duração intermédia</i>	68,35	68,56
Clobazam	-0,01	-0,01
Clorazepato	-0,39	-0,36
Clordiazepoxido	0,66	0,65
Cloxazolam	3,65	3,58
Delorazepam	-0,04	-0,04
Diazepam	4,58	4,67
Halazepam	0,42	0,40
Ketazolam	-0,15	-0,14
Loflazepato de etilo	5,43	5,15
Mexazolam	11,85	11,59
Nordazepam	-0,05	-0,05
Prazepam	-0,12	-0,11
<i>Longa duração</i>	25,84	25,35
<i>Ansiolíticos</i>	94,15	93,88
Brotizolam	-0,25	-0,09
Midazolam	0,28	0,32
Triazolam	-0,58	-0,68
<i>Curta duração</i>	-0,56	-0,46
Estazolam	3,98	4,17
Flunitrazepam	-1,07	-1,08
Loprazolam	2,12	2,28
Lormetazepam	-1,10	-1,14
Nitrazepam	-0,11	-0,12
Temazepam	-0,33	-0,37
<i>Duração intermédia</i>	3,49	3,75
Flurazepam	2,91	2,83
Quazepam	0,01	0,00
<i>Longa duração</i>	2,92	2,83
<i>Hipnóticos e sedativos</i>	5,85	6,12
Total	100,00	100,00

O número de embalagens dispensadas aumentou 27.33% tendo-se verificado que os hipnóticos e sedativos apresentaram um maior incremento que os ansiolíticos. O loftazolato de etilo, o estazolam e o alprazolam foram os fármacos cujo o n.º de embalagens dispensadas aumentou mais de 100% (Quadro 4).

Quadro 4- Evolução o n.º de embalagens de benzodiazepinas dispensadas

Designação	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Crescimento interanual 1995-2001(%)
Tofisopam	1380	1407	1153	486	26	9	1	-99,93
Curta duração	1380	1407	1153	486	26	9	1	-99,93
Alprazolam	876933	987928	1069288	1211372	1377144	1603105	1807164	106,08
Bromazepam	1436031	1500677	1518510	1540542	1557964	1570429	1594762	11,05
Camazepam			1					
Lorazepam	1736508	1785569	1780473	1783500	1791314	1799765	1830494	5,41
Medazepam	10974	9056	5235	242	31	8	3	-99,97
Oxazepam	254395	304397	327507	351490	376133	405659	404902	59,16
Duração intermédia	4314841	4587627	4701014	4887146	5102586	5378966	5637325	30,65
Clobazam	292292	292630	282122	277978	276441	267036	261191	-10,64
Clorazepato	298306	311303	313609	315690	316431	315313	296238	-0,69
Clordiazepóxido	10247	10992	11336	11839	11132	10454	9179	-10,42
Clozazolam	333457	357484	365156	360266	361816	382524	398371	19,47
delorazepam	2275	394	8					
Diazepam	983118	1036691	1060278	1075576	1080463	1106598	1127317	14,67
Halazepam	92955	98404	100539	102446	103794	103221	94098	1,23
Ketazolam	21282	23165	22119	20009	18472	17162	17820	-16,27
Loflazepato de etilo	86891	110088	127956	146780	166503	188572	200454	130,70
mexazolam	185328	224460	250921	258903	278946	293487	319573	72,44
Nordazepam	8499	5116	4247	3506	3097	2357	2712	-68,09
Prazepam	9638	9720	9148	9110	8268	7921	5861	-39,19
Longa duração	2324288	2480447	2547439	2582103	2625363	2694645	2732814	17,58
Ansiolíticos	6640509	7069481	7249606	7469735	7727975	8073620	8370140	26,05
Brotizolam	272173	478920	440657	427727	428022	421115	418094	53,61
Midazolam	106486	157689	179104	184260	142487	171531	188327	76,86
Triazolam	319326	304799	286943	266373	266606	255274	239278	-25,07
Curta duração	697985	941408	906704	878360	837115	847920	845699	21,16
Estazolam	208971	377428	399965	431936	471882	507649	539715	158,27
Flunitrazepam	62428	59242	54936	48547	37925	27055	17274	-72,33
Loprazolam	191136	269417	261330	263046	271613	267800	241499	26,35
Lormetazepam	73504	37965	35205	33299	33126	32291	32402	-55,92
Nitrazepam	9165							-100,00
Temazepam	85498	94552	85323	75230	68878	68736	67434	-21,13
Duração intermédia	630702	838604	836759	852058	883424	903531	898324	42,43
Flurazepam	241719	272544	276964	287585	306067	329095	348313	44,10
Quazepam	24038	24298	23184	23510	22458	23574	23276	-3,17
Longa duração	265757	296842	300148	311095	328525	352669	371589	39,82
Hipnóticos e sedativos	1594444	2076854	2043611	2041513	2049064	2104120	2115612	32,69
Total	8234953	9146335	9293217	9511248	9777039	10177740	10485752	27,33

Sub-regiões

A utilização de benzodiazepinas não é homogénea quando analisamos o seu consumo desagregado por sub-regiões, verificando-se assimetrias na sua utilização.

Quadro 5- Evolução da utilização de benzodiazepinas em DDD/1000hab/dia por subregião

Benzodiazepinas	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Crescimento interanual 1995-2001(%)
Aveiro	60,258	62,360	65,093	68,148	72,525	78,718	80,575	33,72
Beja	75,189	78,452	81,191	84,512	85,243	90,185	85,408	13,59
Braga	58,586	61,393	64,323	67,618	72,338	78,230	81,490	39,09
Bragança	38,746	40,663	44,764	48,524	52,550	60,911	61,729	59,32
Castelo Branco	60,880	70,868	75,412	78,604	82,342	89,421	89,789	47,49
Coimbra	70,676	74,922	79,931	83,863	88,107	97,195	98,039	38,72
Évora	88,926	89,632	92,066	95,907	102,193	108,883	106,104	19,32
Faro	48,286	51,122	52,987	55,819	58,785	64,492	65,620	35,90
Guarda	59,200	61,219	64,810	67,536	71,660	77,660	79,431	34,17
Leiria	71,809	73,255	75,958	78,832	82,282	89,352	91,601	27,56
Lisboa	84,403	85,601	87,027	89,066	91,316	94,971	93,052	10,25
Portalegre	96,385	98,038	99,604	102,923	106,389	111,222	108,436	12,50
Porto	72,966	78,510	82,468	86,299	91,806	97,490	98,921	35,57
Santarém	83,621	86,105	88,636	91,634	95,145	100,254	99,410	18,88
Setúbal	71,815	74,475	76,930	78,363	80,544	86,280	85,869	19,57
Viana do Castelo	51,909	53,651	58,612	60,986	64,813	69,227	71,341	37,44
Vila real	56,375	58,492	61,005	62,889	71,356	77,617	79,618	41,23
Viseu	52,983	56,859	60,423	64,121	68,727	75,316	77,569	46,40
Continente	70,483	73,420	76,282	79,170	83,029	88,603	89,060	26,36
Mínimo	38,746	40,663	44,764	48,524	52,550	60,911	61,729	10,25
Máximo	96,385	98,038	99,604	102,923	106,389	111,222	108,436	59,32
Desvio padrão	14,904	14,690	14,279	14,359	14,180	13,922	12,746	13,26

Pela análise do quadro 5 podemos verificar que, em todos os anos estudados, Portalegre apresentou uma maior utilização de benzodiazepinas. Évora foi a segunda sub-região com maior dispensa. Por sua vez, Bragança apresentou menores consumos apesar de ter sido a sub-região com maior crescimento entre 1995 e 2001 (59.32%).

A análise da subclasse terapêutica hipnóticos e sedativos por sub-região (Quadro 6) indica-nos que Évora consumiu mais estes fármacos que as restantes sub-regiões. Portalegre e Beja foram as sub-regiões que a seguir a Évora apresentaram maior utilização desta classe. A sub-região de menor consumo foi Viseu. À excepção de Bragança, Porto e Guarda, todas as sub-regiões tiveram um crescimento negativo entre 1995 e 2000.

Ao nível dos ansiolíticos (Quadro 7) , Portalegre foi até 1999 a sub-região de maior consumo. A partir desse ano Coimbra passou a ser a sub-região de maior dispensa. Bragança teve durante os sete anos estudados menor utilização destes fármacos apesar de, juntamente com Castelo Branco terem registado um considerável crescimento (69.15% e 61.03% respectivamente).

Quadro 6- Evolução da utilização de hipnóticos e sedativos em DDD/1000hab/dia por subregião

Hipnóticos e Sedativos	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Crescimento interanual 1995-2001
Aveiro	13,210	12,087	11,992	12,036	12,170	12,597	12,282	-7,03
Beja	25,623	24,968	24,611	25,079	24,177	25,191	23,872	-6,84
Braga	12,258	11,186	10,941	10,985	11,360	11,917	12,047	-1,72
Bragança	8,397	8,185	8,273	8,544	9,063	10,696	10,394	23,79
Castelo Branco	12,718	12,373	12,223	12,303	11,998	12,475	12,236	-3,79
Coimbra	11,810	10,951	11,269	10,694	10,710	11,233	10,630	-10,00
Évora	28,172	26,328	26,298	26,779	28,257	28,988	27,301	-3,09
Faro	13,883	12,509	12,372	12,673	12,566	13,035	12,752	-8,14
Guarda	10,395	9,511	9,713	9,754	10,117	10,912	10,934	5,19
Leiria	17,249	15,765	15,050	14,826	14,649	15,124	14,718	-14,67
Lisboa	21,866	19,398	19,121	18,871	18,722	19,162	18,608	-14,90
Portalegre	26,683	25,621	25,169	25,370	25,462	26,952	25,428	-4,70
Porto	17,049	16,773	17,053	17,274	18,078	18,435	17,785	4,32
Santarém	20,416	18,892	17,872	18,041	18,013	18,595	17,902	-12,31
Setúbal	18,233	16,808	16,751	16,551	16,436	17,374	17,113	-6,14
Viana do Castelo	9,686	9,030	9,262	9,102	9,005	9,071	9,179	-5,23
Vila real	10,721	9,128	8,778	8,328	8,599	8,654	8,491	-20,80
Viseu	7,580	7,274	8,973	7,292	7,465	7,730	7,541	-0,52
Continente	16,707	15,453	15,323	15,290	15,451	15,960	15,517	-7,12
Mínimo	7,580	7,274	8,273	7,292	7,465	7,730	7,541	-20,80
Máximo	28,172	26,328	26,298	26,779	28,257	28,988	27,301	23,79
Desvio padrão	6,233	5,966	5,727	5,974	6,015	6,191	5,727	9,42

Quadro 7- Evolução da utilização de ansiolíticos em DDD/1000hab/dia por subregião

Ansiolíticos	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Crescimento interanual 1995-2001
Aveiro	47,047	50,273	53,101	56,112	60,355	66,121	68,292	45,16
Beja	49,566	53,484	56,580	59,433	61,066	64,994	61,536	24,15
Braga	46,329	50,207	53,382	56,633	60,977	66,313	69,442	49,89
Bragança	30,348	32,477	36,491	39,980	43,488	50,215	51,334	69,15
Castelo Branco	48,161	58,494	63,188	66,300	70,344	76,946	77,553	61,03
Coimbra	58,866	63,971	68,662	73,169	77,396	85,961	87,409	48,49
Évora	60,754	63,304	65,768	69,128	73,936	79,895	78,803	29,71
Faro	34,403	38,613	40,615	43,146	46,219	51,457	52,868	53,67
Guarda	48,805	51,708	55,096	57,782	61,543	66,748	68,497	40,35
Leiria	54,560	57,490	60,907	64,006	67,632	74,228	76,882	40,91
Lisboa	62,537	66,203	67,906	70,196	72,594	75,809	74,444	19,04
Portalegre	69,702	72,417	74,435	77,553	80,926	84,271	83,008	19,09
Porto	55,917	61,737	65,415	69,025	73,728	79,055	81,136	45,10
Santarém	63,205	67,213	70,764	73,593	77,133	81,659	81,508	28,96
Setúbal	53,583	57,667	60,180	61,812	64,107	68,906	68,756	28,32
Viana do Castelo	42,223	44,621	49,350	51,884	55,808	60,156	62,162	47,22
Vila real	45,655	49,364	52,227	54,560	62,757	68,964	71,127	55,79
Viseu	45,403	49,585	51,450	56,829	61,262	67,586	70,028	54,24
Continente	53,776	57,966	60,959	63,880	67,578	72,643	73,543	36,76
Mínimo	30,348	32,477	36,491	39,980	43,488	50,215	51,334	19,04
Máximo	69,702	72,417	74,435	77,553	80,926	85,961	87,409	69,15
Desvio padrão	9,807	10,028	10,209	9,995	9,985	9,939	9,672	14,21

Discussão

O consumo de benzodiazepinas aumentou durante o período estudado aproximadamente 26%. Este aumento implicou uma elevação dos encargos com o SNS e gastos em PVP em quase 50%. Embora, tanto os gastos como a dispensa de embalagens de ansiolíticos e hipnóticos tenham aumentado, apenas os ansiolíticos sofreram um crescimento da sua utilização (em DHD). Esta divergência deve-se ao tipo de embalagens vendidas: maior dispensa de embalagens de maior dosagem (ex. flunitrazepam e lormetazepam) ou da mesma dosagem mas de maior tamanho (ex. midazolam, brotizolam e estazolam) em 1995 que em 2001 (resultados não incluídos no relatório). As embalagens de menor tamanho e menor dosagem têm um maior custo por comprimido que as de maior dosagem ou maior tamanho. Assim o aumento dos gastos e de embalagens dispensadas não reflecte necessariamente o aumento da utilização de um fármaco pelas populações pelo que a análise do consumo tendo em conta apenas variáveis como o número de embalagens e os gastos pode conduzir a viéses relevantes.

Em 1995 a utilização de benzodiazepinas ansiolíticos em Portugal foi superior a mais do dobro da utilização do grupo N05B em Espanha¹⁰. De Las Cuelas¹¹, no seu artigo compara o consumo de ansiolíticos entre países para os anos de 1995 ou 1996 (consoante o país) e para qualquer um deles o consumo do grupo N05B é inferior ao de Portugal. A Finlândia, Suécia, Islândia, Noruega, Holanda, Austrália, Republica Checa, Ilhas Canárias e Irlanda do Norte apresentavam consumos inferiores a 35 DHD. No entanto esta comparação deverá ser olhada com algumas reservas visto não sabermos a percentagem da população abrangida e se alguns dos países incluem dados de consumos hospitalares. Comparando os dados de Portugal com dados mais recentes da Austrália (1998)¹² verificamos que o consumo de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos (cujo grupo maioritário são as benzodiazepina) apresenta um terço do consumo verificado em Portugal no que respeita ao grupo N05BA, para o mesmo ano e que na Austrália o consumo se têm mantido estável desde 1995. No Reino Unido por exemplo, a prescrição de ansiolíticos e hipnóticos têm permanecido estável ao longo dos últimos cinco anos¹³. Na Estónia o consumo de benzodiazepinas também se manteve estável entre 1998 e 2000 (cerca de 12 DHD)¹⁴.

A elevada utilização de alprazolam e de lorazepam em Portugal levanta a mesma preocupação referida por Rayon¹⁰ no seu estudo sobre o consumo de benzodiazepinas em Espanha. Essa preocupação deve-se ao facto de duas benzodiazepinas com elevado consumo (alprazolam e lorazepam) terem um elevado potencial de abuso e tal poder

reflectir uma baixa percepção deste assunto por parte dos médicos. Sabe-se que o tratamento com benzodiazepinas pode originar dependência física e psíquica baseada na dosagem do fármaco, duração e potência (fármacos como o alprazolam, lorazepam e triazolam são considerados de elevado pessoal). Assim a dependência irá desenvolver-se mais cedo num paciente que está a tomar uma elevada dose de um agente com elevado potencial como o alprazolam do que um paciente que está a receber uma dose relativamente baixa de um fármaco de longa duração e baixa potência como o clordiazepóxido refere Lance². Segundo o mesmo autor as prescrições médicas constituem a primeira fonte de abastecimento para pessoas que abusam de benzodiazepinas. Las Cuevas¹¹ refere que o uso crónico de benzodiazepinas é muito comum na prática clínica por falta de suficiente conhecimento do razão risco/benefício destes tratamentos pelos médicos, por diagnósticos imprecisos e pela estrutura do sistema de saúde. Mas também devido à medicalização do sofrimento humano e problemas sociais e a tendência para a recorrência de desordens de ansiedade.

Maria e colaboradores¹⁵, num estudo realizado em 1990-91 num centro de Saúde da área de Lisboa e publicado em 1994, verificaram que uma parte significativa do consumo era injustificada. Este estudo revelou que 23% da população adulta de Lisboa consumia benzodiazepinas. Os autores concluíram que cerca 10% da população com mais de 20 anos consumiam este fármaco com regularidade após terem transposto a percentagem do estudo para a população de utentes inscritos e partindo do princípio que todos os que consumiam benzodiazepinas.

Uma revisão¹⁶ sobre aspectos clínicos e económicos sugere que o uso de benzodiazepinas por períodos curtos para indicações específicas como ansiedade, sedação e desintoxicação do álcool tem um valor positivo. Parece que o principal problema com estes compostos é o seu uso inapropriado: sem indicações, por duração prolongada, para doentes com risco de suicídio, sem descontinuação cuidada, por múltiplos médicos para um doente. Nestes casos as benzodiazepina têm um valor negativo.

A utilização de benzodiazepinas em Portugal é heterogénea ao longo das sub-regiões chegando a verificar-se em algumas sub-regiões quase o dobro do consumo de outras. Diversos factores têm sido referidos como capazes de poderem influenciar o diferente consumo de benzodiazepinas entre as regiões ou países, nomeadamente a estrutura demográfica, as condições socio-económicas e localização geográfica. Segundo Sundquist¹⁷, na Suécia, a existência de diferenças entre as regiões na venda de hipnóticos, tranquilizantes e sedativos parece estar menos associada a diferenças na morbilidade do que a diferenças demográficas e socio-económicas. De acordo com este autor as vendas de hipnóticos, tranquilizantes e sedativos podem ser usadas, com

precaução, como marcadores de condições sócio-económicas tendo por base as correlações ecológicas moderadas com o índice composto sócio-económico encontrada no seu estudo.

Gabe¹⁸ refere que os médicos em zonas urbanas são mais prováveis de prescrevem benzodiazepinas do que em zonas rurais. Curiosamente tal parece não se verificar em Portugal uma vez que regiões que poderão ser consideradas mais rurais como Portalegre e Évora foram precisamente as que apresentaram o maior consumo de benzodiazepinas. Relativamente à estrutura demográfica, o uso prolongado de benzodiazepinas é mais comum em grupos etários mais elevados que em novos¹⁹. Independentemente do seu estado de saúde mental, os idosos com pouca saúde estão em maior risco de usar benzodiazepinas²⁰. As mulheres apresentaram em vários estudos^{21,22,23} uma maior utilização destes fármacos embora o risco de uma pessoa se tornar um consumidor de longa duração é o mesmo no homem e na mulher¹⁹. O número de utentes do sexo feminino foi significativamente superior ao sexo masculino no estudo já referido de Maria *et al*¹⁵. Neste estudo as diferenças demográficas e sócio-culturais como o local de nascimento, a raça, o estado civil e a escolaridade não parecem influenciar o consumo destes fármacos.

Assim, seria interessante analisar posteriormente a correlação do consumo de benzodiazepinas ao nível das sub-regiões com a sua estrutura etária (sexo, idade), morbidade e acidentes de viação.

Limitações:

- Só se inclui o consumo ambulatorio de benzodiazepinas através de receita do SNS, pelo que o consumo obtido é necessariamente inferior ao real.
- Temos os dados de dispensa em farmácia de oficina, mas isso significa que os fármacos sejam consumidos ou administrados na sua totalidade (incumprimento terapêutico).

Assume-se, no entanto, que estas limitações não invalidam os resultados.

¹ Benzodiazepine dependence: a shadowy diagnosis by Tyrer P St. Mary's Hospital Medical School, Academic Unit of Psychiatry, St. Charles' Hospital, London, U.K. *Biochem Soc Symp* 1993; 59:107-19

² Lance P. Longo, M.D. and Brian Johnson, M.D. *Addiction: Part I. Benzodiazepines - Side Effects, Abuse Risk and Alternatives. Am Fam Physician* 2000; 61: 2121-8.

³ Lader M. History of benzodiazepine dependence. *J Subst Abuse Treat.* 1991;8(1-2):53-9 citado por De las Cuevas C, Sanz E, De la Fuente JA, Cabrera C, Mateos A. Prescribed daily doses and risk factors associated with the use of benzodiazepines in primary care. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 1999, 8(3): 207-216.

⁴ Woods, J.H.; Katz, J. & Winger, G. 1992. Benzodiazepines: Use, abuse and consequences. *Pharmacological Reviews*, 44 (2): 151-347. citado por De las Cuevas C, Sanz E, De la Fuente JA, Cabrera C, Mateos A. Prescribed daily doses and risk factors associated with the use of benzodiazepines in primary care. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 1999, 8(3): 207-216.

- 5 Serão as benzodiazepinas a Panaceia para todos os males dos Portugueses?. Boletim de Farmacovigilancia.2001,5(1). INFARMED.
- 6 Estatísticas do Medicamento 2000. INFARMED.
- 7 RCM n.º 39/2001, I Série-B de 9 de Abril de 2001.
- 8 Martindale –MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 115 (on line).
- 9 TABLE III. Defined daily doses for psychotropic substances. Disponível em www.incb.org.
- 10 Rayon P, Montero D, Santamaria B. Benzodiazepine Consumption in Spain. Eur Clin Pharmacoll 1997; 52 (4): 321-323.
- 11 De las Cuevas C, Sanz E, De la Fuente JA, Cabrera C, Mateos A. Prescribed daily doses and risk factors associated with the use of benzodiazepines in primary care. Pharmacoepidemiology and drug safety 1999, 8(3): 207-216.
- 12 Australian Statistics on Medicines 1998. Disponível em <http://www.health.gov.au/pbs/pubs/asm.htm>. Acedido a 17.12.2002
- ¹³ Priscriving of mental health products. Disponível em <http://www.ppa.org.uk/news/pact-032001.htm>. Acedido a 17.12.2002
- 14 Estonian Statistics on Medicines 2000, disponível em www.sam.ee, acedido em 27.12.2002
- 15 Maria VA, Pimpão MV, Carvalho ML. Caracterização do consumo de benzodiazepinas em Cuidados de Saúde Primários. Revista Portuguesa de Clínica Geral 1994; 11: 99-114.
- 16 : Lyons JS, Larson DB, Hromco J. Clinical and economic evaluation of benzodiazepines: a value analysis. Pharmacoeconomics. 1992 Nov;2(5):397-407.
- 17 Sundquist J, Ekedahl A, Johansson S-E. Sales of tranquillizers, hypnotics/sedatives and antidepressants and their relationship with underprivileged area score and mortality and suicide rates. Eur J Clin Pharmacol 1996; 51:105-9.
- 18 Gabe J, Williams P. Rural tranquility?: urban-rural differences in tranquilliser prescribing. Soc Sci Med. 1986;22(10):1059-66.
- 19 Isacson D, Carsjö, Bergman U, Blackburn JL. Long-term use, mortality and migration among benzodiazepine users in a Swedish community: An eight-year follow-up. Journal of Clinical Epidemiology 1992;45:429-36.
- 20 Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Begaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. Eur J Clin Pharmacol. 2001 ug;57(5):419-
- 21 Isacson D, Bingefors K, Wennberg M, Dahlström M. Factors associated with high quantity prescriptions of benzodiazepines in Sweden. Social Science and Medicine 1993;36:343-351.
- 22 Magrini N, Vaccheri A, Parma R, D'Alessandro R, Bottoni A, Occhionero M et al Use of benzodiazepines in the italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. Eur J Clin Pharmacol 1996; 50: 19-25
- 23 Pakesch G, Katschnig H, Dittrich R, Loimer N, Rasinger E, Tutsch G. Prevalence and sociodemographic correlates of benzodiazepine utilization in an urban population. Nervenarzt. 1993 May;64(5):312-7.