

Prescrição de Benzodiazepinas e outros Sedativos na Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo de 2013 a 2020: Um Estudo Retrospectivo

Prescribing Trends of Benzodiazepine and other Sedatives in the Lisbon and Tagus Valley Regional Health Administration between 2013 and 2020: A Retrospective Study

Samuel GOMES^{1,2}, Paula BROEIRO-GONÇALVES^{1,3,4}, Cristina MEIRELES^{1,5}, Daniel CALDEIRA^{1,6,7}, João COSTA^{1,8,9}, Mara PEREIRA GUERREIRO^{1,10}, Nadine RIBEIRO^{1,10}, Renata AFONSO¹
Acta Med Port 2023 Apr;36(4):264-274 • <https://doi.org/10.20344/amp.18680>

RESUMO

Introdução: Portugal é o país da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico com maior consumo de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos, sendo uma proporção significativa constituída por benzodiazepinas ou análogos, associados a efeitos de tolerância e dependência. Por este motivo, em alternativa às benzodiazepinas para tratamento da insónia, algumas publicações identificam outros fármacos com efeito hipnótico, como antidepressivos, anti-histamínicos, antipsicóticos ou anticonvulsivantes. Assim, torna-se necessário compreender a evolução do consumo destes medicamentos, pelo que foi objetivo deste estudo avaliar a evolução da dispensa de benzodiazepinas, outros fármacos ansiolíticos, hipnóticos ou sedativos não benzodiazepínicos, fármacos com potencial uso *off-label* na insónia e os resultados de indicadores dos Cuidados de Saúde Primários neste âmbito na região de Lisboa e Vale do Tejo.

Material e Métodos: Realizou-se um estudo em base de dados, censitário e retrospectivo, no período de 2013 até 2020, avaliando-se a evolução das variáveis total de doses diárias definidas, doses diárias definidas por 1000 habitantes por dia (DHD) e dos indicadores relevantes. Os dados foram extraídos da plataforma SIARS da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

Resultados: Verificou-se uma diminuição da dispensa de benzodiazepinas (de 57,44 para 51,77 DHD) mas o aumento da dispensa de não benzodiazepinas e de fármacos com potencial uso *off-label* (de 6,56 para 8,56 DHD e de 14,70 para 25,92 DHD, respetivamente). O zolpidem foi o mais dispensado entre os fármacos não benzodiazepínicos, acompanhando a tendência crescente de dispensa (de 4,86 para 6,96 DHD). Do conjunto de fármacos com potencial para uso *off-label* verificaram-se aumentos da dispensa para a trazodona (de 3,81 para 7,92 DHD), mirtazapina (de 3,52 para 6,48 DHD), pregabalina (de 3,15 para 4,87 DHD), quetiapina (de 2,68 para 4,59 DHD) e gabapentina (de 1,32 para 1,90 DHD), mas mais significativo ou apenas verificado nas formulações com dosagem mais baixa. A mediana dos resultados do indicador “proporção de idosos sem prescrição de sedativos, ansiolíticos e hipnóticos” em 2015 foi de 81,0, tendo em 2020 aumentado para 84,9. A mediana do indicador “proporção de utentes sem prescrição prolongada de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos” em 2019 foi de 93,6 e aumentou para 94,3 em 2020.

Conclusão: Globalmente, verificou-se uma redução da dispensa de benzodiazepinas prescritas na Região de Lisboa e Vale do Tejo. Parece existir uma alteração do padrão de prescrição no tratamento da insónia. São necessários estudos mais robustos para confirmar esta observação.

Palavras-chave: Benzodiazepinas; Hipnóticos e Sedativos; Padrões de Prática Médica/tendências; Portugal; Uso de Medicamentos/tendências; Uso Off-Label

ABSTRACT

Introduction: Among the Organization for Economic Co-operation and Development members, Portugal has the highest reported consumption of anxiolytics, hypnotics, and sedatives, of which a large proportion are benzodiazepines or related drugs. These are known to cause tolerance and dependence. Other drugs with hypnotic effect, such as antidepressants, antihistamines, antipsychotics, or anticonvulsants have been identified by some reports as alternatives to benzodiazepines for the treatment of insomnia. In this regard, the aim of this study was to characterize the consumption of benzodiazepines, non-benzodiazepine anxiolytic, hypnotic or sedative effect drugs and other drugs with the potential to be used off-label to treat insomnia, and the results concerning benzodiazepine consumption related indicators in the primary health care setting in the Lisbon and Tagus Valley region.

Material and Methods: From 2013 to 2020, a census, descriptive and retrospective study was conducted. The evolution of the variables total defined daily doses, defined daily doses per 1000 inhabitants per day (DHD) and relevant indicators were characterized. Data were extracted from the SIARS platform used in the Lisbon and Tagus Valley regional Health Administration.

Results: There was a decrease in the consumption of benzodiazepines (from 57.44 to 63.11 DHD) and an increase of non-benzodiazepines and of drugs with potential off-label use (from 6.56 to 8.56 DHD and from 14.70 to 25.95 DHD, respectively). Among non-benzodiazepines, zolpidem was the most consumed drug, also showing an increasing trend (from 4.86 to 6.96 DHD). For the group of drugs with off-label use potential, there was an increased consumption of trazodone (from 3.81 to 7.92 DHD), mirtazapine (from 3.52 to 6.48 DHD), pregabalin (from 3.15 to 4.87 DHD), quetiapine (from 2.68 to 4.59 DHD) and gabapentin (from 1.32 to 1.90 DHD), which was only the case (or, at least, more significantly) for the lower dose formulations. The median

1. Comissão de Farmácia e Terapêutica. Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Lisboa. Portugal.

2. Unidade de Saúde Familiar Águas Livres. Amadora. Portugal.

3. Unidade de Cuidados de Saúde Primários dos Olivais. Lisboa. Portugal.

4. NOVA Medical School. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

5. Serviços Farmacêuticos. Hospital Curry Cabral. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

6. Serviço de Cardiologia. Hospital Universitário de Santa Maria. Lisboa. Portugal.

7. Centro Cardiovascular. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

8. Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

9. Instituto de Medicina Molecular de Lisboa. Lisboa. Portugal.

10. Egas Moniz Interdisciplinary Research Center. Egas Moniz School of Health & Science. Monte da Caparica. Portugal.

✉ Autor correspondente: Samuel Gomes. samuel.gomes@arslvt.min-saude.pt

Recebido/Received: 06/06/2022 - Aceite/Accepted: 13/09/2022 - Publicado/Published: 03/04/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



of results of the Primary Health Care setting indicator “proportion of elderly patients without prescription of sedatives, anxiolytics, and hypnotics”, was 81.0 in 2015 and increased to 84.9 in 2020. For the indicator “proportion of patients without prolonged prescription of sedatives, anxiolytics, and hypnotics”, the median was 93.6 in 2019 and 94.3 in 2020.

Conclusion: There was, overall, a decreasing trend in the dispensing of benzodiazepines in the Lisbon and Tagus Valley Region. Even though this data suggests a change in the therapeutic pattern for insomnia, more robust studies are needed to confirm this observation.

Keywords: Benzodiazepines; Drug Utilization/trends; Hypnotics and Sedatives; Off-Label Use; Portugal; Practice Patterns, Physicians/trends

INTRODUÇÃO

As benzodiazepinas (BZD) são um grupo de fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC) com efeito ansiolítico e hipnótico. Pelo seu perfil de eficácia e segurança têm sido amplamente utilizadas para tratar estados de ansiedade ou insónia.^{1,2}

No entanto, as BZD não são isentas de riscos. No caso dos idosos, por alterações farmacocinéticas associadas ao envelhecimento (e.g., aumento da semivida) existe maior propensão para a ocorrência de efeitos indesejáveis, como sonolência, ataxia, confusão mental, alterações de raciocínio, amnesia anterógrada, aumento do risco de quedas e diminuição das funções cognitivas.^{1,3} As BZD estão também associadas a fenómenos de tolerância e dependência, que ocorrem de forma transversal em todos os grupos etários.^{1,2}

O tratamento com BZD deve ser de curta duração, não só pelos efeitos indesejáveis descritos, mas também porque a dependência e tolerância podem ocorrer apenas algumas semanas após início do tratamento.^{1,4} Os sintomas de privação variam em intensidade, desde ligeiros (pesadelos, insónia, ansiedade) a severos (alterações da percepção, psicose, hiperpirexia, convulsões que podem ameaçar a vida).^{1,2}

Em linha com o descrito anteriormente, as recomendações nacionais em vigor para o tratamento sintomático da ansiedade e insónia, atualizadas em 2015, advogam o uso de BZD e análogos no tratamento dos casos moderados a graves durante quatro a 12 semanas, incluindo o período de desmame. Em caso de falência terapêutica com esta primeira abordagem em contexto de Cuidados de Saúde Primários (CSP), recomenda-se o encaminhamento para uma consulta de psiquiatria.⁴

Em 2016, Portugal era o país da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) com maior consumo reportado de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos (N05B-*Anxiolytics* e N05C-*Hypnotics and Sedatives*, segundo a classificação ATC 2017 – *Anatomical Therapeutic Chemical*), somando 114 doses diárias definidas por 1000 habitantes/dia (DHD). Em relação às benzodiazepinas (BZD) e análogos (N05BA-*Benzodiazepine derivatives*, N05CD-*Benzodiazepine derivatives* e N05CF-*Benzodiazepine related drugs*, ATC 2017), a utilização portuguesa em 2015 situava-se em 80 DHD, valor bastante superior às 50, 22 e 12 DHD utilizadas pela Finlândia, Dinamarca e Holanda, respetivamente. Contrariamente ao observado

nestes países, em Portugal mais de 85% das BZD eram de ação ansiolítica, tendendo o seu consumo a aumentar com a idade e a ser superior no sexo feminino.⁵ No entanto, do ponto de vista farmacológico, não existe uma clara distinção entre BZD hipnóticas ou ansiolíticas, visto que a maior parte das BZD ansiolíticas induzem o sono se tomadas à noite e a maior parte das BZD ansiolíticas causam sedação se tomadas durante o dia.¹ Ainda em 2016, avaliando as diferentes administrações regionais de saúde portuguesas, temos que as DHD de BZD e análogos dispensados em farmácias comunitárias na Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (ARSLVT) foram de 63, valor inferior ao da Administração Regional de Saúde (ARS) Norte (94 DHD), ARS Centro (97 DHD) e ARS Alentejo (72 DHD), embora superior ao da ARS Algarve (49 DHD).⁵

Atenta a este problema, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da ARSLVT publicou em 2017 o boletim terapêutico “Utilização de Benzodiazepinas: Um Grave Problema de Saúde Pública”. Além de recomendações gerais para o uso racional das BZD, este boletim fornecia orientações para auxiliar os médicos na sua descontinuação gradual, em caso de uso inadequado. A par deste boletim, foi publicado no sítio eletrónico da ARSLVT um folheto com informação destinada às pessoas que utilizam BZD e, posteriormente, divulgado em reuniões presenciais nos CSP. Esta abordagem dual visou reforçar as recomendações de boa prática na utilização deste grupo de fármacos e facilitar a adoção de estratégias para promover a sua descontinuação.⁶

Sendo as BZD uma das principais estratégias utilizadas para tratamento da insónia,⁷⁻⁹ em sua alternativa e para esta indicação foi defendido em Portugal, em associação com a terapia cognitivo-comportamental, o uso de outros fármacos com efeito hipnótico, nomeadamente antidepressivos, como a trazodona (25 a 150 mg/dia), a mirtazapina (7,5 a 30 mg/dia) e a trimipramina (10 a 150 mg/dia), e anti-histamínicos, como a doxilamina (25 a 50 mg/dia) e a hidroxizina (37,5 a 75 mg/dia).¹⁰ Outras classes farmacológicas com efeito hipnótico, como os antipsicóticos (quetiapina) e os anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina), são também apresentadas internacionalmente como de utilização *off-label* no tratamento da insónia, nomeadamente se associada a comorbilidades, principalmente psiquiátricas.¹¹⁻¹³ Assim, o estudo da evolução do consumo destes fármacos pode ser importante na interpretação da evolução

do consumo global das BZD.

Considerando a problemática pública da utilização das BZD e o facto de a maior parte da informação disponível estar agregada por região, sem distinção quanto ao local da prescrição e, geralmente, não estar associada ao estudo de potenciais alternativas farmacológicas às BZD nem ao estudo de indicadores de monitorização terapêutica existentes, torna-se importante avaliar a evolução: (1) da dispensa de BZD, (2) da dispensa de outros fármacos não benzodiazepínicos com efeito ansiolítico, hipnótico e/ou sedativo, (3) da dispensa de outros fármacos com potencial uso *off-label* na insónia e (4) dos indicadores dos CSP relacionados com a prescrição de BZD.

Procurou obter-se um conhecimento mais abrangente do problema exposto. Para o efeito, definiram-se como objetivos a caracterização do consumo de BZD e de um conjunto de outros fármacos com indicações semelhantes e/ou com potencial uso *off-label*, bem como a integração dos dados com indicadores de contratualização institucionais na área da prescrição. Desta forma, pretende-se fomentar na comunidade médica, científica e noutros intervenientes a discussão fundamentada sobre eventuais oportunidades de melhoria e futuras investigações.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional, censitário e retrospectivo em base de dados, entre 2013 e 2020.

O racional subjacente à definição do período avaliado foi conhecer a tendência prévia às medidas implementadas pela CFT através do boletim terapêutico N.º 1/2017: “Utilização de Benzodiazepinas: Um Grave Problema de Saúde Pública”. A acessibilidade aos dados também foi um fator tido em conta, principalmente no caso dos indicadores dos CSP.

Os dados da utilização de BZD e de outros fármacos não benzodiazepínicos com efeito ansiolítico, sedativo e/ou hipnótico foram retirados do Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde (SIARS) de Lisboa e Vale do Tejo, onde se obteve informação sobre os medicamentos prescritos em toda a ARSLVT desde que faturados pelas farmácias comunitárias em qualquer região do país, de acordo com o Centro de Conferência de Faturas. A informação extraída compreendeu o número de embalagens de cada fármaco pela denominação comum internacional (DCI) de acordo com a dosagem, forma e apresentação disponíveis no mercado. Esta pesquisa foi efetuada de forma independente para todas as BZD pertencentes ao grupo farmacoterapêutico (GFT) “2.9.1. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos”, para fármacos não BZD pertencentes ao mesmo GFT e para outros fármacos com efeito hipnótico, conforme identificados na introdução, considerados, pelos autores, como de potencial uso

off-label caso não tivessem aprovada a insónia como indicação terapêutica. A lista por DCI pode ser consultada no Apêndice (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/18680/15097>). Os dados foram extraídos e organizados por ano e por setor de prescrição, simultaneamente para todos os anos do período em estudo. Foram feitas três extrações independentes desta forma, uma para cada grupo de fármacos a avaliar (BZD, não BZD e potencial para uso *off-label* na insónia).

Para cada um dos grupos farmacológicos assim definidos estimou-se, anualmente:

- O total de doses diárias definidas por ano (DDD [atributo definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que pode ser definido como a dose média de manutenção diária de um determinado fármaco usado na sua indicação principal em adultos];
- A DHD (número de DDD por dia em 1000 habitantes), que pode ser interpretada como a proporção da população que diariamente recebe tratamento com um dado medicamento, assumindo uma posologia correta;
- O resultado dos indicadores dos CSP, de acordo com as definições do Bilhete de Identidade dos Indicadores dos Cuidados de Saúde Primários (BI-CSP) da ACSS^{14,15}:
 - Proporção de utentes com idade igual ou superior a 65 anos, sem prescrição prolongada de ansiolíticos, nem de sedativos, nem de hipnóticos, no período em análise (código SIARS: 2013.297.01 FX)¹⁵;
 - Proporção de utentes sem prescrição prolongada de ansiolíticos, nem de sedativos, nem de hipnóticos, ajustada para uma população padrão (código SIARS: 2018.409.01 FX)¹⁴.

Quanto aos fármacos sem DDD definida pela OMS foi feita a estimativa da dose média diária, de acordo com as indicações descritas em RCM, para os que apresentaram dispensas no período em análise [Apêndice 2 (Apêndice 2: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/18680/15098>), a fim de calcular o total de DDD. As fórmulas de cálculo do total de DDD e DHD prescritos podem ser consultados no Apêndice 3 (Apêndice 3: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/18680/15099>).

Tendo em conta o tipo de dados extraídos/acessíveis, a população avaliada, no que diz respeito à prescrição, consistiu em todos os utentes com cuidados de saúde na ARSLVT, no setor público ou privado. A determinação da população está, assim, diretamente relacionada com os dados acessíveis na base de dados. Ou seja, como os dados disponíveis eram os dos fármacos faturados, para um determinado período, sem associação ao utente individual,

a população em estudo é, obrigatoriamente, constituída por todos os utentes com possibilidade de terem uma prescrição efetuada na ARSLVT durante o mesmo período. Sempre que necessário, foi utilizada a estimativa da população residente na área de abrangência da ARSLVT (segundo o Instituto Nacional de Estatística) como valor aproximado de indivíduos da população, para cada ano.

Quanto aos indicadores dos CSP a população é diferente, sendo constituída por todos os utentes inscritos nos agrupamentos de centros de saúde (ACES) da ARSLVT a cada ano.

Os dados foram exportados e trabalhados no sistema Microsoft Excel 365®. A limpeza de dados baseou-se prin-

cipalmente na extração do conteúdo numérico nos parâmetros “dosagem” (que representa a dose de fármaco por comprimido ou a concentração em caso de soluções) e “apresentação” (que representa a quantidade de comprimidos ou a quantidade e capacidade de recipientes em caso de soluções). Para este fim foram utilizadas fórmulas do sistema informático, recorrendo-se posteriormente a uma inspeção visual dos dados para garantir a fidelidade dos mesmos. Não foram utilizadas ligações de dados entre diferentes bases de dados. A avaliação estatística foi meramente descritiva.

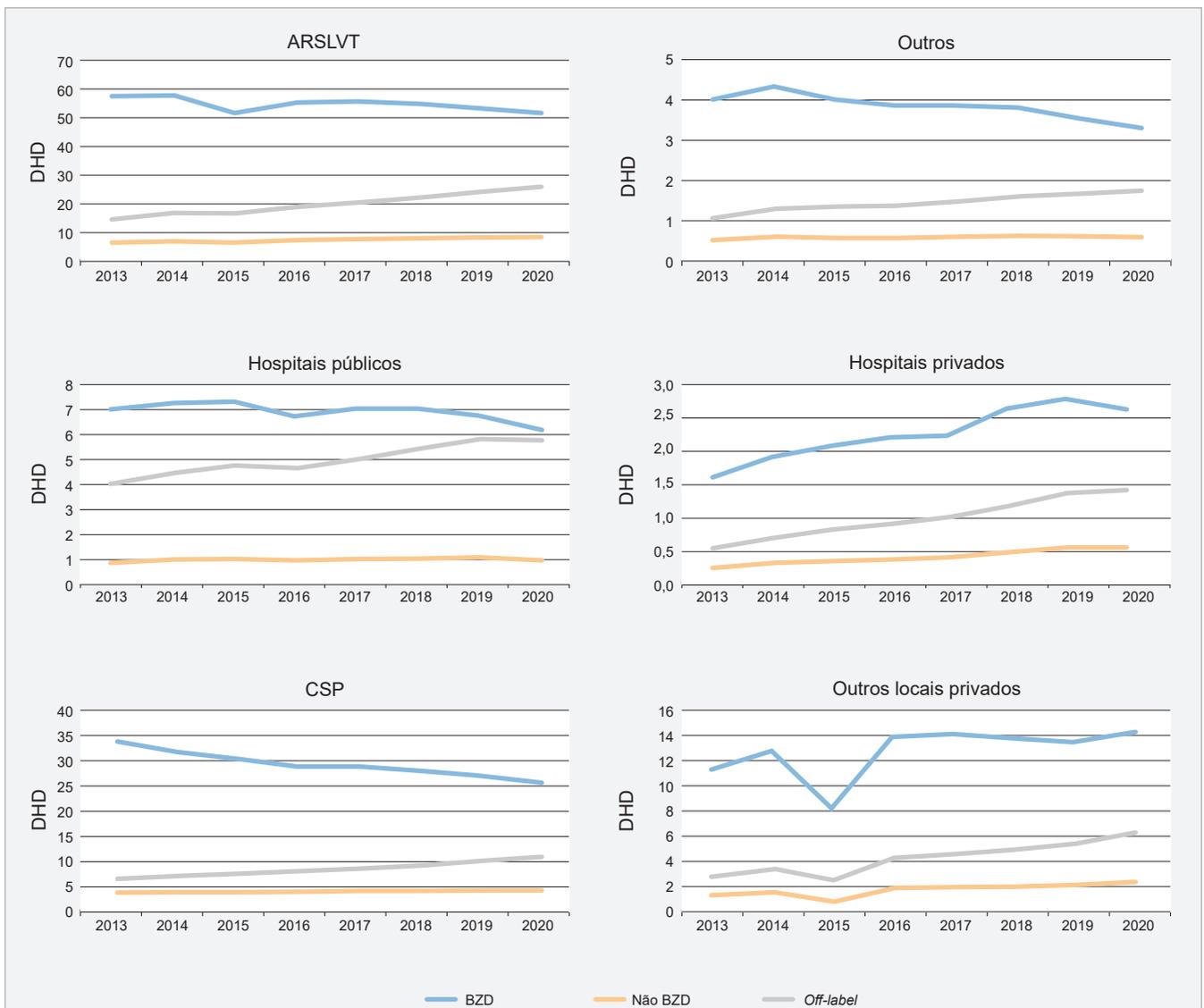


Figura 1 – Evolução da dispensa dos três grupos farmacoterapêuticos no período em análise, por local de prescrição.

CSP, Cuidados de Saúde Primários; Outros Locais Privados, clínicas e consultórios privados; Outros, associações (mutualistas, por exemplo), setor social, serviços médicos de empresas, centros de respostas integradas (CRI), centros de vacinação internacional, serviços prisionais, etc.; DHD, número de doses diárias recomendadas de determinado medicamento dispensadas por dia e por 1000 habitantes.

Considerações éticas

Tendo em conta o caráter censitário e a impossibilidade de ligar os dados obtidos a qualquer utente de forma individual, considera-se cumprido o pressuposto de proteção e confidencialidade dos dados pessoais. Da mesma forma, não se aplica, neste contexto, a necessidade de consentimento informado. O protocolo do presente estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (ARSLVT), pelo parecer 091/CES/INV/2020.

RESULTADOS

Em 2013, foram prescritas na ARSLVT e dispensadas em farmácias comunitárias 76,2 milhões de DDD de BZD,

8,7 milhões de DDD de não BZD e 19,5 milhões de DDD de fármacos de potencial uso *off-label*. Em 2020 prescreveram-se menos 6,6 milhões de DDD de BZD, mais 2,8 milhões de DDD de não BZD e mais 15,3 milhões de DDD de fármacos de potencial uso *off-label*.

Estes valores traduzem-se, para 2013, em 57,44 DDD por 1000 habitantes da ARSLVT por dia (DHD) de BZD, 6,56 DHD de não BZD e 14,70 DHD de fármacos de potencial uso *off-label*. Em 2020 foram dispensadas menos 5,67 DHD de BZD, mais 2,00 DHD de não BZD e mais 11,21 DHD de fármacos com potencial uso *off-label*.

A tendência de redução da dispensa das BZD e de aumento dos não BZD e dos fármacos com potencial uso *off-label* é transversal a quase todos os setores de prescrição.

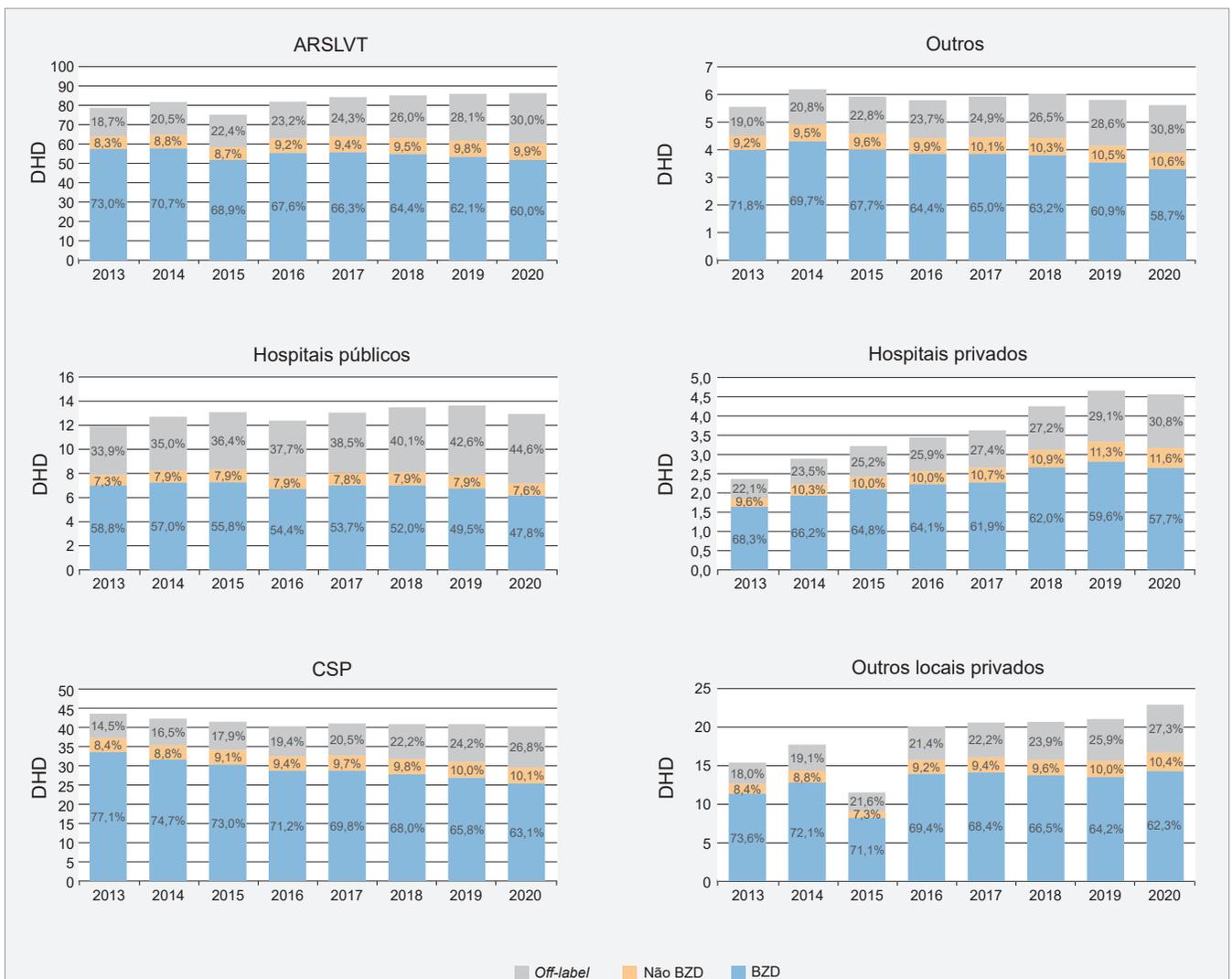
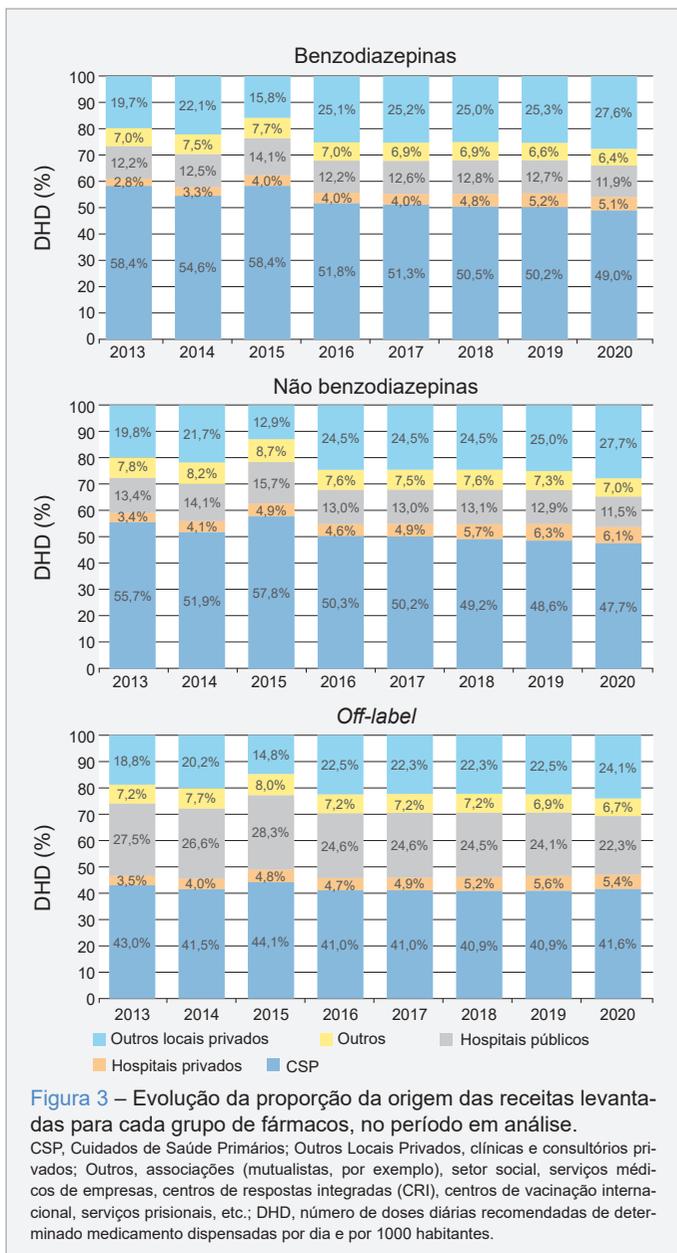


Figura 2 – Evolução da dispensa do total dos três grupos farmacoterapêuticos e respetiva proporção no período em análise, por local de prescrição. A legenda dos dados representa a percentagem de cada grupo de fármacos no ano correspondente. CSP, Cuidados de Saúde Primários; Outros Locais Privados, clínicas e consultórios privados; Outros, associações (mutualistas, por exemplo), setor social, serviços médicos de empresas, centros de respostas integradas (CRI), centros de vacinação internacional, serviços prisionais, etc.; DHD, número de doses diárias recomendadas de determinado medicamento dispensadas por dia e por 1000 habitantes.

No conjunto das clínicas privadas (que inclui instituições de solidariedade social), pequenos prescritores privados e similares, daqui em diante referidos como 'outros locais privados', assim como nos hospitais privados, isso não se verifica, pois também as BZD parecem mostrar uma tendência crescente (Fig. 1). No entanto, no conjunto destes três grupos de fármacos, a proporção de BZD tem vindo a diminuir, independentemente do setor de prescrição. Por outro lado, verifica-se o aumento relativo dos fármacos de potencial uso *off-label*, de tal forma que, para a ARSLVT, apesar do decréscimo absoluto na DHD das BZD, se constata um aumento na DHD conjunta dos três grupos de fármacos (BZD, não BZD e de potencial uso *off-label*) (Fig. 2).

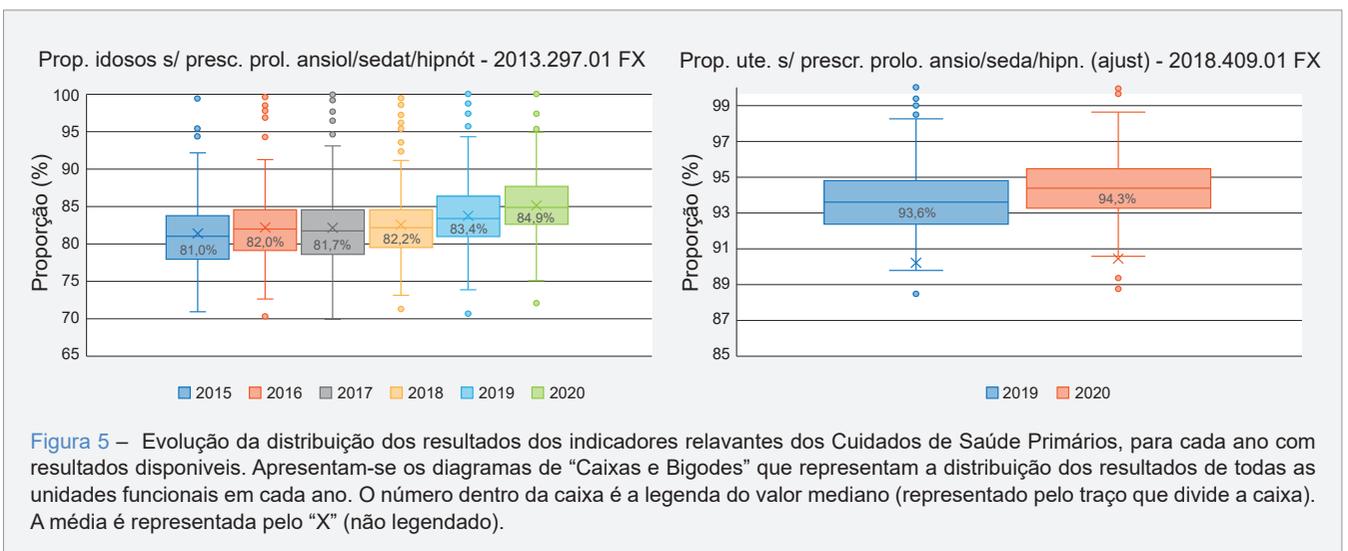
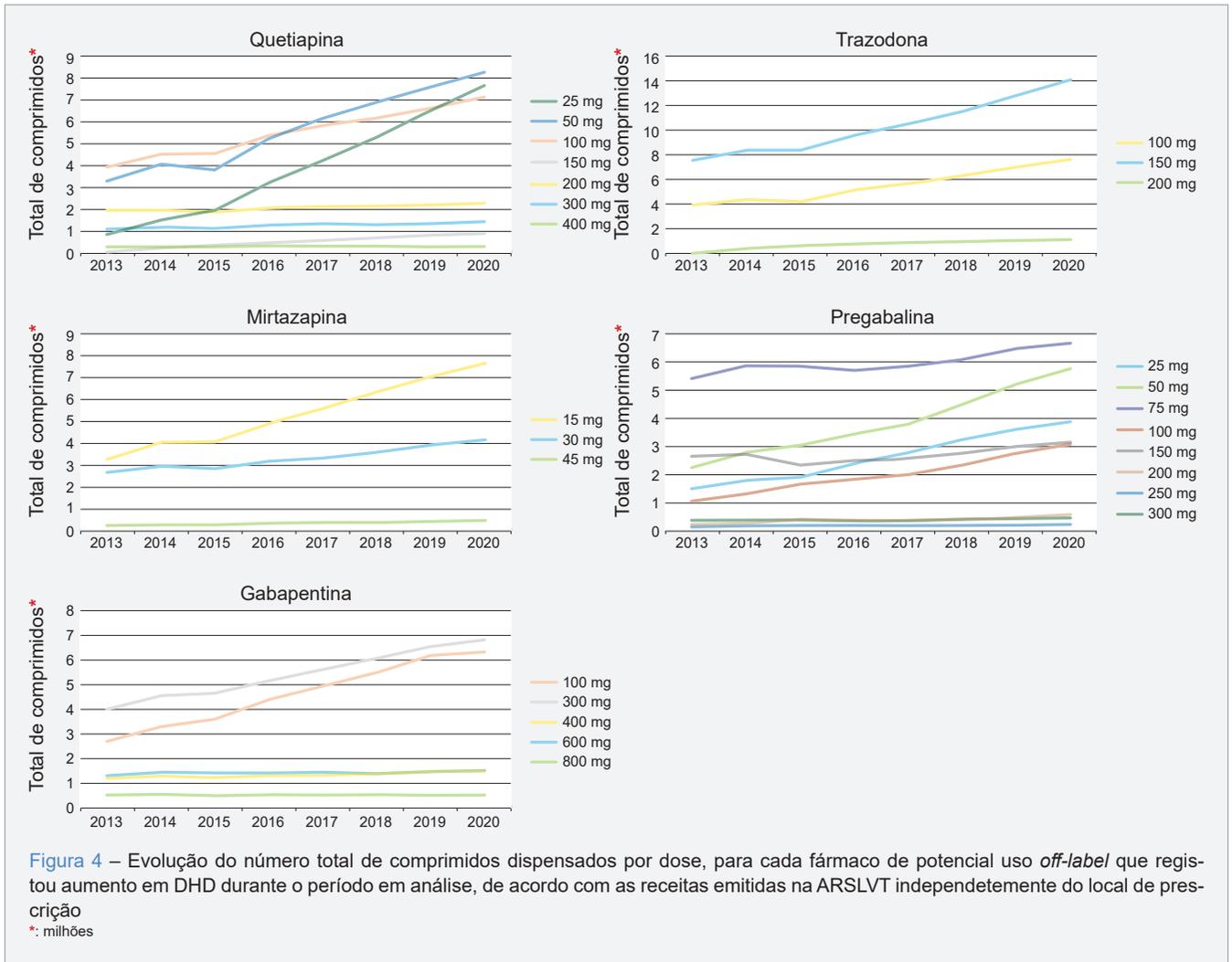


Os CSP apresentam-se como o principal sector responsável pelas DHD nos três grupos de fármacos, mas numa proporção que tem vindo a diminuir de forma pouco expressiva no grupo das BZD e Não BZD. Os hospitais públicos têm registado a terceira maior porção de DHD de BZD e não BZD, depois do sector de outros locais privados. Quanto aos fármacos de potencial uso *off-label*, os hospitais públicos representaram a segunda maior porção de DHD, mas a sua preponderância foi diminuindo ao longo dos anos, até que, em 2020, o conjunto de outros locais privados assumiu a segunda posição. Constata-se que os sectores de hospitais privados e outros locais privados têm vindo a ganhar expressão na proporção de DHD consumidas nos três grupos de fármacos analisados (Fig. 3).

Quanto aos fármacos não BZD, o zolpidem, em 2013, representava 4,86 DHD, 5,18 em 2014 e 4,84 em 2015, ano em que iniciou crescimento sustentado, de forma a apresentar em 2020 6,69 DHD, cerca de 87% do total das DHD deste grupo de fármacos nesse ano. Este crescimento foi sensivelmente uniforme nos diferentes sectores de prescrição. A hidroxizina (comprimidos de 25 mg), desde 2013 até 2020, apresentou um valor máximo de 1,56 DHD em 2014 e mínimo de 1,06 DHD em 2020, verificando-se um decréscimo sustentado desde 2016. Esta diminuição foi mais acentuada nos sectores CSP e hospitais públicos. De forma menos expressiva, sem tradução significativa em DHD, a buspirona tem também registado um aumento progressivo. De 2013 a 2015 as dispensas em DDD variaram entre 572 570 (2014) e 502 617 (2015), tendo a partir daí registado um aumento progressivo até às 733 537 em 2020. Esta tendência foi relativamente semelhante entre os diferentes locais de prescrição.

No conjunto dos fármacos com potencial uso *off-label*, para o período em análise, apenas a trimipramina não apresentou evolução positiva das DHD (0,21 em 2013 e mínimo de 0,16 em 2020, máximo de 0,21 em 2014). Em 2020, o fármaco mais prevalente foi a trazodona com 7,92 DHD (mínimo de 3,81 em 2013, máximo em 2020). Seguiu-se a mirtazapina com 6,48 DHD (mínimo de 3,52 em 2013, máximo em 2020), a pregabalina com 4,87 DHD (mínimo de 3,15 em 2013, máximo em 2020), a quetiapina com 4,59 DHD (mínimo de 2,68 em 2013, máximo em 2020) e, por fim, a gabapentina com 1,90 DHD (mínimo de 1,32 em 2013, máximo em 2020). Dos últimos cinco fármacos, o comportamento crescente não se verificou da mesma forma para todas as doses (Fig. 4).

A análise dos indicadores dos CSP foi realizada desde 2015 para a “Proporção de utentes com idade igual ou superior a 65 anos, sem prescrição prolongada de ansiolíticos, nem de sedativos, nem de hipnóticos” e desde 2019 para a “Proporção de utentes sem prescrição prolongada de ansiolíticos, nem de sedativos, nem de hipnóticos,



ajustada para uma população padrão”, por serem os únicos anos com resultados disponíveis. Verificou-se uma melhoria progressiva durante os períodos analisados (Fig. 5).

DISCUSSÃO

De uma forma global, na ARSLVT verificou-se a diminuição na dispensa de BZD desde 2013 a 2020. No entanto, esta diminuição não foi uniforme entre os diferentes setores de prescrição de onde se originaram as receitas dispensadas nas farmácias. Com efeito, a tendência no setor privado foi, globalmente, de crescimento ou estabilização. O principal potenciador da redução que se verifica para a ARS, pelo maior volume de utentes, mas provavelmente também pela magnitude do decréscimo, foi o setor dos CSP.

Quanto aos fármacos não BZD, em números absolutos, a tendência foi de crescimento ligeiro, de forma mais ou menos transversal a todos os setores de prescrição. O agente preponderante para este aumento foi o zolpidem, apesar de nas recomendações nacionais ser enquadrado da mesma forma que as BZD⁴ e não existir evidência clara de ter um perfil de segurança e eficácia diferente das mesmas (provavelmente mais seguro que BZD de longa duração de ação, mas possivelmente menos eficaz no tratamento da insónia a curto prazo que as BZD de ação curta ou intermédia), com a particularidade de ser uma substância menos estudada.^{16,17}

Já para os fármacos de potencial uso *off-label* o crescimento verificado é mais significativo e aconteceu de forma transversal a todos os setores de prescrição. O aumento conjugado da dispensa dos fármacos não BZD e de potencial uso *off-label* foi de tal ordem que apenas no setor dos CSP se verificou um decréscimo de 3,25 DHD ao longo do período em análise quando avaliados os três grupos de fármacos em conjunto. No global da ARSLVT, verificou-se um aumento de cerca de 7,55 DHD, maioritariamente impulsionado pelo setor privado.

Os dados apresentados podem sugerir um desvio do padrão de prescrição, passando-se da utilização de BZD para a utilização de zolpidem, de buspirona (embora com muito menor expressão) e fármacos com potencial para uso *off-label* na insónia, como serão alguns antidepressivos, gabapentinóides ou antipsicóticos.¹⁰⁻¹³ No entanto, importa ressaltar que, como não se conhece qual o motivo clínico para a prescrição, é difícil assumir o seu uso em substituição ou como alternativa às BZD. Mesmo que tenham sido usados no contexto de insónia, esta pode ser secundária a patologias para as quais estes fármacos podem ter indicação aprovada, como é o caso da ansiedade ou da depressão. Ainda assim, vem reforçar esta hipótese o facto de, entre os fármacos de potencial uso *off-label*, as

dosagens que registam aumentos mais significativos não parecerem ser compatíveis com a DDD definida pela OMS, valor que se baseia na dose diária que, em média, é necessária como manutenção terapêutica na indicação principal do medicamento.¹⁸ Usando como exemplo a quetiapina, cuja DDD é 400 mg, o número de comprimidos de 25 mg dispensados nas farmácias comunitárias, no período em análise, aumentou 911% (de 838 466 em 2013 para 7 638 686 em 2020), o que parece ser desproporcional, uma vez que esta dosagem, de acordo com a monografia do fármaco,¹⁹ será maioritariamente utilizada na titulação do tratamento até à dose mínima eficaz nas indicações aprovadas. Assim, seria expectável que a sua utilização em número de comprimidos fosse marginal, o que não se tem vindo a verificar. Este aumento, aparentemente desproporcional, nas formulações de menor dosagem também se verifica para outros grupos farmacológicos de potencial uso *off-label* avaliados. No entanto, tendo em conta especificidades da utilização desses mesmos fármacos, a interpretação desse facto deverá ser cuidadosa. Tanto quanto é do nosso conhecimento, não se encontram publicados estudos internacionais que permitam a comparação destes dados com os de outros países.

Os dados da OCDE mostram que em Portugal o consumo de fármacos hipnóticos e sedativos (ATC N05C, que inclui BZD de efeito hipnótico, derivados das BZD, derivados da melatonina, entre outros) tem vindo a diminuir (18,3 DHD em 2013 para 16,3 DHD em 2020), tendência que se verifica pelo menos desde o ano 2000.^{20,21} Em 2019, entre os países com dados disponíveis, era o 12.º país com maiores consumos (máximo de 65,9 DHD e mínimo de 0). Quanto aos fármacos ansiolíticos (ATC N05B, que inclui BZD de efeito ansiolítico, a hidroxizina, a buspirona, entre outros) a tendência para Portugal também é decrescente (97,7 DHD em 2013 e 84,8 DHD em 2020).²¹ Esta observação referente aos últimos sete anos pode corresponder a um período de inversão de tendência, que se verifica crescente em avaliações temporalmente mais alargadas (de 2000 a 2018).²⁰ Ainda assim, para este grupo de fármacos, desde 2013 que Portugal se apresenta, de forma destacada, como o principal consumidor dentro da OCDE, sendo o segundo lugar ocupado pela Espanha, que por sua vez tem registado uma tendência crescente no consumo destes agentes (52,3 DHD em 2013 para 57,9 DHD em 2020).

Em 2019, o país com menor consumo foi a Turquia, com 2 DHD. Globalmente, entre os vários elementos da OCDE, a tendência quanto ao consumo destes grupos de fármacos não parece ser uniforme, assim como também se regista uma variação muito significativa no volume consumido. Deve ser referido, no entanto, que a forma de aferição dos dados não é igual entre os vários países, realçando o facto de em alguns (como é o caso de Portugal)

não ser contabilizada utilização hospitalar.²¹ Apesar de não diretamente comparável tendo em conta a utilização de diferentes classificações farmacológicas, os dados obtidos no presente estudo quanto à evolução da dispensa global de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos (GFT 2.9.1.) na ARSLVT, que decresceu de 64,0 DHD em 2013 para 60,3 DHD em 2020, estão em linha com os apresentados para Portugal pela OCDE (ATC N05C e N05B). No entanto, o consumo a nível médio nacional parece ser significativamente maior ao que se verifica nesta região. Avaliando apenas as BZD e análogos, na ARS Norte, entre 2015 e 2018 e para os CSP, o número de DHD manteve-se sensivelmente estável, aproximando-se das 58.²² Quantificando todos os setores de prescrição (exceto utilização hospitalar), este valor aumentou para as 94 DHD no ano de 2016. Nesse ano, também a ARS Centro (97 DHD) e ARS Alentejo (72 DHD) apresentaram dispensas superiores à ARSLVT. A ARS Algarve foi a que apresentou valores inferiores (49 DHD).⁵ Assim, a diferença de volume dispensado que parece existir entre a ARSLVT e a média nacional pode justificar-se pela não uniformidade do consumo destas substâncias entre as várias administrações de saúde do país.

Os indicadores dos CSP têm apresentado uma evolução favorável, denotando uma proporção de utentes sem prescrição prolongada de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos progressivamente maior. Isto é compatível com os dados verificados neste trabalho relativamente aos CSP. Deve ser, no entanto, referido que os fármacos com potencial uso *off-label* em avaliação não são de qualquer forma contabilizados nestes indicadores.^{14,15} Isto significa que não são sensíveis na monitorização de terapêuticas potencialmente desadequadas caso se esteja a verificar a transferência de terapêuticas prolongadas com BZD para o uso de fármacos *off-label*, nomeadamente para tratamento da insónia.

Eventualmente por meio de possíveis constrangimentos no acesso aos cuidados de saúde²³ ou de influência do confinamento na saúde mental,^{23,24} da observação dos dados é difícil inferir a existência de impacto da pandemia de COVID-19, decretada em 2020 pela OMS, nas dispensas avaliadas durante esse ano.

As observações comentadas nos parágrafos anteriores revestem-se de importância prática pois suportam a necessidade de inclusão de medidas não farmacológicas nos planos terapêuticos, sendo estas consideradas primeira linha quer na ansiedade quer na insónia.^{13,25-27} Para além disso, poem em evidência a necessidade de monitorizar o consumo de fármacos de forma abrangente, principalmente como ferramenta de avaliação do impacto de recomendações clínicas na prática terapêutica; sugerem que o impacto das recomendações clínicas não é uniforme pelos diferentes setores de prescrição, deixando em aberto a possibilidade de intervenções diferenciadas por sector e, por fim, devem

motivar a discussão e investigação no sentido de esclarecer a adequação do uso dos fármacos de potencial uso *off-label* na insónia aqui avaliados, uma vez que recomendações internacionais elaboradas sistematicamente não suportam, com algumas exceções, a sua utilização.^{13,25,26} Uma avaliação semelhante à descrita neste trabalho em outras regiões do país pode revestir-se de relevância para a comunidade científica e para a saúde pública.

Do ponto de vista metodológico, foi possível obter os dados dos medicamentos faturados que tinham sido prescritos na ARSLVT, mas não foi possível associar essa prescrição ao utente específico. Desta forma, os dados foram trabalhados de forma censitária. Foram avaliadas as prescrições efetivamente dispensadas, ultrapassando os potenciais problemas relacionados com prescrições duplicadas não adquiridas pelos utentes ou com validade expirada, que podem originar novas prescrições. Assim, entendemos que considerar para análise as prescrições feitas na ARSLVT faturadas em qualquer ARS do país será uma forma relativamente fiável de aferir as práticas quer de prescrição quer de consumo na região administrativa de Lisboa e Vale do Tejo. No entanto, há que ter em conta que esta abordagem pode subestimar os hábitos de prescrição e sobrestimar os hábitos de consumo. Por outro lado, não são contabilizadas as dispensas sem receita médica ou a obtenção destes fármacos de forma ilícita, o que pode levar, por sua vez, à subestimação do consumo. Tanto quanto é do nosso conhecimento, não existem estimativas portuguesas sobre este tipo de acesso.

No entanto, existem limitações que importam discutir. Em primeiro lugar, os dados obtidos através do SIARS não foram validados por nenhum estudo, tanto quanto é do nosso conhecimento. Porém, tratando-se de uma plataforma e base de dados institucional, julgamos que a informação obtida seja fiável.

Outra limitação direta da base de dados acessível é não constar na análise o consumo proveniente de farmácias hospitalares, pelo que os resultados referentes aos hospitais públicos e privados poderão estar subestimados. Outro problema que limita a interpretação dos resultados é desconhecer-se a indicação pela qual foram prescritos os fármacos de potencial uso *off-label*.

O facto da população utilizada para o cálculo dos indicadores dos CSP ser diferente daquela de onde se afere o volume de prescrição dos fármacos ansiolíticos e/ou hipnóticos, apesar de especularmos que de forma pouco significativa, impossibilita a comparação direta dos dois resultados. Acresce que a população usada no cálculo de DHD traduz a estimativa anual do INE para a população residente na área geográfica de abrangência da ARSLVT. No entanto, a população real do estudo são os utentes que têm os seus cuidados médicos nesta mesma região. Ou

seja, podem estar incluídos utentes que residem fora da área geográfica de interesse, mas têm cuidados médicos na mesma e podem estar excluídos utentes que residem na área geográfica de interesse, mas têm cuidados médicos prestados em centros fora da abrangência da ARSLVT. A fonte de dados não permite aferir este número, pelo que se utilizou a fonte teoricamente mais aproximada.

Como não é possível associar o fármaco ao utente específico, existe a possibilidade de um mesmo utente estar a fazer múltiplos dos fármacos estudados, o que não é acautelado pelas medidas usadas neste estudo. Da mesma forma, não é possível associar as prescrições a um determinado diagnóstico, o que reforça o caráter meramente exploratório deste estudo.

Existe a possibilidade de as doses utilizadas no tratamento da insónia com fármacos *off-label* ser inferior à DDD definida pela OMS.¹⁰ Isto faz com que o valor de DHD ou o total de DDD de um determinado fármaco não seja muito sensível para aferir alterações no padrão de prescrição de doses mais baixas (geralmente apenas utilizadas no período de titulação até às doses mais altas, de manutenção). Assim, o aumento das DHD nos fármacos de potencial uso *off-label* podem não traduzir a real magnitude do seu uso, caso estejam efetivamente a ser utilizados para tratar insónia com dosagens inferiores ao preconizado para a indicação principal.

O clonazepam, também uma BZD, pertence ao grupo farmacoterapêutico “2.6 – Antiepiléticos e anticonvulsivantes” motivo pelo qual não foi selecionado para avaliação, de acordo com a metodologia aplicada neste estudo. No entanto, teria sido interessante avaliar a evolução da dispensa desde fármaco no grupo de potencial uso *off-label* na insónia, por ser uma BZD e, como tal, a sonolência ser um dos seus efeitos secundários comuns.²⁸ Para além deste, outros fármacos poderiam ter sido estudados no grupo de potencial utilização *off-label* na insónia, como o antidepressivo amitriptilina ou outros anti-psicóticos.¹³ Os que acabaram por ser avaliados foram selecionados ou por estarem referidos numa recomendação nacional¹⁰ ou por parecerem relevantes no contexto nacional, pela experiência clínica dos autores.

Por fim, o caráter observacional deste estudo não permite chegar a conclusões definitivas quanto a uma eventual alteração do padrão terapêutico na insónia, sendo apenas gerador de hipóteses. Estas deverão ser avaliadas e, se confirmadas, ter o seu impacto aferido com estudos robustos.

REFERÊNCIAS

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Benzodiazepines drug profile. [consultado 2021 set 30]. Disponível em: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepines_en.

CONCLUSÃO

Verificou-se uma redução da dispensa de BZD na ARSLVT, mas esta tendência não foi uniforme entre os diferentes setores de prescrição. Globalmente, esta redução foi acompanhada de um aumento na prescrição de não BZD e outros fármacos com potencial uso *off-label*. Isto poderá traduzir uma alteração no padrão terapêutico e não a uma melhoria da qualidade da prescrição, nomeadamente no que diz respeito à insónia. Estudos mais robustos são necessários para confirmar esta hipótese e aferir potenciais impactos para a saúde que dela advenham. Os indicadores dos CSP quanto à prescrição prolongada de sedativos, ansiolíticos e hipnóticos apresentaram uma evolução favorável durante o período em análise.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

SG: Desenho, pesquisa, colheita e tratamento de dados, reflexão crítica e redação do manuscrito.

PBG: Planeamento, pesquisa, reflexão crítica e revisão do manuscrito.

MPG, DC, NR, CM: Planeamento, reflexão crítica e revisão do manuscrito.

RA: Planeamento, pesquisa e tratamento de dados, reflexão crítica e revisão do manuscrito.

JC: Planeamento, reflexão crítica e revisão do manuscrito.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

3. DynaMed. Sedative, hypnotic, and anxiolytic use disorder - Complications in older adults. [consultado 2022 mai 30]. Disponível em: https://www.dynamed.com/condition/sedative-hypnotic-and-anxiolytic-use-disorder#TOPIC_SZS_B3K_G4B.
4. Direção-Geral da Saúde. Norma nº 055/2011 de 27/10/2011 atualizada a 21/01/2015: tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos. 2015. [consultado 2021 set 30]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0552011-de-27122011.aspx>.
5. Informed. Utilização de benzodiazepinas e análogos. 2017 [consultado 2022 mai 30]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2333427&_101_type=document&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redirect%3D%252F%26_3_keywords%3DBenzodiazepinas%2Be%2Ban%25C3%25A1logos%2B2016%2BUtiliza%25C3%25A7%25C3%25A3o%2BTipo%2Bde%2BInstitui%25C3%25A7%25C3%25A3o%2BARS%26_3_groupId%3D0%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch.
6. Faria Vaz A, Magalhães AS, Lourenço A, Costa J, Guerreiro M, Ribeiro N. Boletim Terapêutico Nº 1/2017 - Utilização de benzodiazepinas: um grave problema de saúde pública. Lisboa: Administração Regional da Saúde de Lisboa e Vale do Tejo; 2017.
7. Maire M, Linder S, Dvořák C, Merlo C, Essig S, Tal K, et al. Prevalence and management of chronic insomnia in Swiss primary care: cross-sectional data from the "Sentinella" practice-based research network. *J Sleep Res*. 2020;29:e13121.
8. Torrens I, Argüelles-Vázquez R, Lorente-Montalvo P, Molero-Alfonso C, Esteva M. Prevalence of insomnia and characteristic of patients with insomnia in a health area of Majorca (Spain). *Aten Primaria*. 2019;51:617–25.
9. Sonnenberg CM, Biennali EJ, Deeg DJ, Comijs HC, van Tilburg W, Beekman AT. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47:293–301.
10. Coordenação Nacional da Estratégia do Medicamento e dos Produtos de Saúde. Sobreutilização das benzodiazepinas e dos Z-hipnóticos na ansiedade e na insónia. 2017. [consultado 2021 set 27]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Noticias/dormir_e_relaxar/doc_profissionais.pdf.
11. McCall C, McCall WV. What is the role of sedating antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsants in the management of insomnia? *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14:494–502.
12. Hollsten I, Foldbo BM, Kousgaard Andersen MK, Nexøe J. Insomnia in the elderly: reported reasons and their associations with medication in general practice in Denmark. *Scand J Prim Health Care*. 2020;38:210–8.
13. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Groselj LD, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26:675–700.
14. Administração Central do Sistema de Saúde. SDM - BI de indicadores: 409. [consultado 2022 mar 07]. Disponível em: <https://sdm.min-saude.pt/bi.aspx?id=409&clusters=S>.
15. Administração Central do Sistema de Saúde. SDM - BI de indicadores: 297. [consultado 2022 mar 07]. Disponível em: <https://sdm.min-saude.pt/bi.aspx?id=297&clusters=S>.
16. Machado FV, Louzada LL, Cross NE, Camargos EF, Dang-Vu TT, Nóbrega OT. More than a quarter century of the most prescribed sleeping pill: systematic review of zolpidem use by older adults. *Exp Gerontol*. 2020;136:110962.
17. de Crescenzo F, Loreto GD, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, et al. Articles comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022;400:170–84.
18. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Definition and general considerations. [consultado 2021 set 30]. Disponível em: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/.
19. DynaMed. Quetiapine - drug monograph. [consultado 2022 mar 07]. Disponível em: <https://www.dynamed.com/drug-monograph/quetiapine>.
20. Estrela M, Herdeiro MT, Ferreira PL, Roque F. The use of antidepressants, anxiolytics, sedatives and hypnotics in Europe: focusing on mental health care in Portugal and prescribing in older patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:8612.
21. Organization for Economic Co-operation and Development. OECD stat; Pharmaceutical market. [consultado 2022 fev 22]. Disponível em: https://stats.oecd.org/viewhtml.aspx?datasetcode=HEALTH_PHMC&lang=en.
22. Administração Regional de Saúde do Norte. Benzodiazepinas e análogos: monitorização da dispensa no ambulatório da ARSN 2016-2018. 2019. [consultado 2022 mar 07]. Disponível em: https://www.arsnorte.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/3/2019/03/Monitorizacao_Consumo_Benzodiazepinas_Ambulatorio_ARSN_2016-2018.pdf.
23. de Melo RB, Tavares NT, Duarte R. COVID-19 and the invisible damage. *Acta Med Port*. 2020;33:293–4.
24. Afonso P. The impact of the COVID-19 pandemic on mental health. *Acta Med Port*. 2020;33:356–7.
25. Sateem MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:307–49.
26. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, Cooke M, Denberg DT. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165:125–33.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management clinical guideline. 2011. [consultado 2022 jul 28]. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/cg113.
28. DynaMed. Clonazepam - Drug monograph. [consultado 2022 jul 25]. Disponível em: <https://www.dynamed.com/drug-monograph/clonazepam#GUID-E3189B75-84EE-4D86-ABDD-7D2FCEBBBD71>.