

Maria Helena Peruch

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS USUÁRIOS E PREVALÊNCIA
DE USO CRÔNICO DE BENZODIAZEPÍNICOS DISPENSADOS
PELAS FARMÁCIAS PÚBLICAS MUNICIPAIS DE CRICIÚMA-
SC**

Dissertação submetida ao
Programa de Pós Graduação
em Farmacologia da
Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do
Grau de Mestre em
Farmacologia no Programa de
Mestrado Profissional
Orientadora: Prof. Dr^a. Thereza
Christina Monteiro de Lima

Florianópolis
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Peruch, Maria Helena
Perfil epidemiológico dos usuários e prevalência
de uso crônico de benzodiazepínicos dispensados pelas
farmácias públicas municipais de Criciúma - SC /
Maria Helena Peruch ; orientadora, Dr^a. Thereza
Christina Monteiro de Lima, 2018.
64 p.

Dissertação (mestrado profissional) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de
Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia, Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Benzodiazepínicos. 3. Perfil
Epidemiológico. 4. Cuidado Farmacêutico. 5. Saúde
Pública. I. Monteiro de Lima, Dr^a. Thereza
Christina . II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.
III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha vida, a família e os amigos que colocou em meu caminho. Por me permitir sentir seu amor e sua força me amparando em todas as situações. Nas situações alegres em que me lembro de agradecer por tudo o que sou e que tenho e, nas difíceis, em que posso ser capaz de aprender e evoluir.

Agradeço à minha mãe, Leslie, e à minha avó, Gema, pela dedicação e amor incondicionais em todos os momentos; pela educação que me foi dada e por todo o esforço que fizeram por mim desde sempre.

Agradeço ao meu amor, Leonardo, por compreender meus momentos de ausência durante os meus dias e noites de estudo. Por ser uma base firme em que posso me apoiar, pela segurança que me faz sentir, por me fazer aprender a amar e ser uma pessoa melhor.

Agradeço também aos meus colegas do Mestrado Profissional, pelas experiências compartilhadas e por contribuir para meu crescimento. Pelas discussões produtivas e as “viagens” que me fizeram uma pessoa diferente da qual entrei. Pelas nossas manhãs e tardes de sextas-feiras e pelos nossos cafés da manhã e da tarde. Foi muito bom conhecer e conviver com cada um.

Agradeço imensamente aos farmacêuticos, funcionários e estagiários das farmácias Central, 24 h Próspera e Policlínica do Rio Maina, que me ajudaram convidando os pacientes a participarem da minha pesquisa. Apesar da rotina exaustiva de trabalho, não mediram esforços para me auxiliar.

Meus sinceros agradecimentos à Professora Thereza que me aceitou desde o primeiro contato, num momento em que eu nem sabia ao certo a proposta do curso; mas me orientou com paciência e entusiasmo até o fim.

Agradeço a todos os professores do Mestrado Profissional pela qualidade do trabalho de cada um e por me ensinarem a pensar diferente e evoluir de alguma forma. Por acolher nossas experiências profissionais e nos ajudarem a construir um raciocínio crítico capaz de melhorar o local onde atuamos.

RESUMO

Os benzodiazepínicos (BZDs) são utilizados, principalmente, para o tratamento de insônia e ansiedade. Eles apresentam um bom perfil de segurança e estão associados a poucos efeitos adversos (EAs) quando comparados a outros hipno-sedativos. Assim, seu uso é considerado seguro desde que eles sejam indicados por um curto período de tempo. A utilização prolongada de BZDs está associada ao desenvolvimento de dependência ao medicamento e com perda de eficácia devido à tolerância aos efeitos terapêuticos. Esta farmacodependência gera importantes prejuízos sociais e econômicos para o indivíduo e representa um importante problema no contexto da saúde pública. Em vista disso, o principal objetivo desta pesquisa foi caracterizar o perfil epidemiológico dos usuários dos BZDs dispensados pelas farmácias do SUS de Criciúma (SC) e estimar a prevalência de uso crônico para propor estratégias de redução do consumo prolongado de diazepam e clonazepam (os BZDs que compõem a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais de Criciúma- SC). O presente trabalho é um estudo observacional transversal com abordagem quantitativa descritiva. Foram utilizadas variáveis sociodemográficas e farmacoterapêuticas para compor um questionário aplicado aos usuários de BZDs das farmácias da atenção básica do local do estudo. Os usuários de BZDs são, na maioria, mulheres, com idade entre 46 e 60 anos, casadas, com baixa escolaridade e renda mensal. A prevalência de uso prolongado de diazepam ou clonazepam foi de 88,4% ($\pm 10\%$; IC: 95%). O gênero feminino foi o único preditor que se mostrou positivamente associado ao uso prolongado (OR: 4,48; IC 95%:1,13-17,73). Em vista deste cenário de alta prevalência de uso prolongado, apontamos sugestões de atuação do farmacêutico para prevenção e redução do uso crônico. Dentre elas, serviços de cuidado farmacêutico aos usuários iniciais de BZDs a fim de educar os pacientes e prevenir o uso crônico. Também sugerimos ações de acompanhamento farmacoterapêutico para tratamento da dependência dos usuários crônicos num contexto multiprofissional de cuidado em saúde.

Palavras-chave: Receptores de GABA-A. Perfil de Saúde. Atenção Farmacêutica. Saúde Pública. Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias.

ABSTRACT

Benzodiazepines (BZDs) are mainly used for the treatment of insomnia and anxiety. They have a good safety profile and are associated with few adverse effects (AEs) when compared to other hypno-sedatives. Thus, their use is considered safe provided they are indicated for a short period of time. Prolonged use of BZDs is associated with the development of drug dependence and loss of efficacy due to tolerance to therapeutic effects. This drug-dependence generates important social and economic damages for the individual and represents an important problem in the context of public health. Therefore, the main objective of this study was to characterize the epidemiological profile of BZD users dispensed by Criciúma SUS pharmacies and to estimate the prevalence of chronic use to propose strategies to reduce the prolonged consumption of diazepam and clonazepam (BZDs which compose the Municipal Relationship of Essential Medicines of Criciúma- SC). The present work is an observational cross - sectional study with quantitative descriptive approach. Sociodemographic and pharmacotherapeutic variables were used to compose a questionnaire applied to users of BZDs from primary care pharmacies at the study site. The users of BZDs are mostly women, aged between 46 and 60 years, married, with low schooling and monthly income. The prevalence of prolonged use of diazepam or clonazepam was 88.4% ($\pm 10\%$, CI: 95%). The female gender was the only predictor that was positively associated with prolonged use (OR: 4.48; 95% CI: 1.13-17.73). In view of this scenario of high prevalence of prolonged use, we point out suggestions of the pharmacist's action to prevent and reduce chronic use. Among them, pharmaceutical care services to the initial users of BZDs in order to educate patients and prevent chronic use. We also suggest pharmacotherapeutic follow-up actions to treat dependence of chronic users in a multiprofessional context of health care.

Keywords: Receptors, GABA-A. Health Profile. Pharmaceutical Care. Public Health. Substance-Related Disorders

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Esquema representativo do receptor GABA-A | 13 |
| Figura 2 – Reações de metabolização do clonazepam e diazepam | 15 |
| Figura 3 – Mapa da cidade de Criciúma (SC)..... | 25 |
| Figura 4 – Gráfico da idade segundo o sexo entre os entrevistados | 29 |
| Figura 5 – Gráfico da situação conjugal dos entrevistados | 29 |
| Figura 6 – Gráfico do consumo de benzodiazepínicos em DED (mg) | 31 |
| Figura 7 – Gráfico da indicação inicial de uso do benzodiazepínico..... | 31 |
| Figura 8 – Gráfico das especialidades médicas que indicaram o uso do benzodiazepínico..... | 32 |
| Figura 9 – Gráfico da origem das Notificações de Receita B..... | 33 |
| Figura 10- Gráfico da obtenção das Notificações de Receita B. | 33 |
| Figura 11- Gráfico da frequência de outros medicamentos psicotrópicos usados | 35 |
| Figura 12- Gráfico da prevalência de uso prolongado de benzodiazepínicos | 35 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Renda familiar mensal e escolaridade dos entrevistados | 30 |
| Tabela 2 – Relato de efeitos adversos, desejo de parar de usar o medicamento e tentativa prévia de interromper ou diminuir o uso do benzodiazepínico | 34 |
| Tabela 3 – Características sociodemográficas e associação com uso prolongado de benzodiazepínicos | 37 |
| Tabela 4 – Variáveis farmacoterapêuticas testadas em relação ao uso prolongado de benzodiazepínicos | 38 |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1 FARMACOCINÉTICA DOS BZDs: CLONAZEPAM E DIAZEPAM | 14 |
| 1.2 EFEITOS ADVERSOS (EAs)..... | 16 |
| 1.3 USO PROLONGADO DE BZDs E PROBLEMAS ASSOCIADOS..... | 18 |
| 1.3.1 Tratamento do abuso e dependência aos BZDs | 21 |
| 1.3.2 Abuso e dependência aos BZDs e implicações para saúde pública | 22 |
| 2 OBJETIVOS | 23 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL | 23 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 23 |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS | 24 |
| 3.1 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE ESTUDO | 24 |
| 3.2 SUJEITOS DO ESTUDO, VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS | 26 |
| 3.3 ANÁLISE DOS DADOS | 27 |
| 3.4 ASPECTOS ÉTICOS | 28 |
| 4 RESULTADOS | 28 |
| 5 DISCUSSÃO | 38 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 46 |
| REFERÊNCIAS | 50 |
| APÊNDICE A – Formulário utilizado para coleta de dados .. | 61 |
| APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido utilizado nas entrevistas..... | 62 |

1 INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos (BZDs) constituem os fármacos sedativo-hipnóticos mais largamente utilizados. As substâncias sedativas (ansiolíticos) reduzem a ansiedade e exercem um efeito calmante. Já os hipnóticos produzem sonolência e estimulam o início e manutenção do sono. Os efeitos hipnóticos envolvem uma depressão mais pronunciada do Sistema Nervoso Central (SNC) do que a sedação e estes efeitos são dependentes da dose utilizada do BZD (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

A busca por substâncias usadas para induzir o sono, obter sedação e alívio para as tensões cotidianas sempre acompanhou o homem, desde a Antiguidade. Na década de 1950, embora os barbitúricos fossem largamente utilizados para esses fins, os problemas associados com seu uso já eram reconhecidos, como a capacidade de produzir tolerância e causar dependência. Como alternativa, em 1957 foi sintetizado o primeiro BZD, o clordiazepóxido, lançado comercialmente em 1960 (BERNIK; SOARES; SOARES, 1990). A partir daí, com alterações estruturais na molécula original do fármaco, mais de 1000 compostos BZDs chegaram a ser sintetizados, incluindo flurazepam, flunitrazepam, clonazepam e diazepam (LADER, 2011).

Muitos representantes dessa classe terapêutica tiveram grande sucesso de vendas e os BZDs passaram a substituir os ansiolíticos e hipnóticos mais antigos. O diazepam, por exemplo, foi introduzido no mercado em 1963 e tornou-se rapidamente muito popular (WICK, 2013). A prescrição de BZDs atingiu um pico entre 1978 e 1979, com os norte-americanos consumindo 2,3 bilhões de comprimidos de diazepam por ano nesse período (LADER, 2011).

No Brasil, de acordo com o Boletim de Farmacoepidemiologia do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) de 2011, os BZDs lideravam a lista dos cinco psicotrópicos mais consumidos em todos os anos analisados durante o período de 2007 a 2010. Adicionalmente, em 2013, o clonazepam aparecia em nono lugar entre todos os medicamentos mais vendidos do país (BRASIL, 2013 a).

Além do uso predominante para o tratamento da ansiedade e insônia, os fármacos dessa classe também são utilizados clinicamente para relaxamento muscular, melhora de espasticidade causada por patologias do SNC e epilepsia (GRIFFIN III et al, 2013; LICATA; ROWLETT, 2008). Também têm uso aprovado para tratamento da síndrome de abstinência ao álcool e, por suas propriedades amnésicas e ansiolíticas, são úteis como adjuvantes da anestesia em procedimentos cirúrgicos (MICROMEDEX, 2017).

Os BZDs exercem suas ações terapêuticas através da modulação positiva do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do cérebro (OLSEN; SIEGHART, 2008; JANN; KENNEDY; LOPEZ, 2014). O GABA, ao ligar-se no seu receptor do subtipo A (receptor GABA-A) provoca um influxo de cloreto para o interior do neurônio, produzindo hiperpolarização e consequente inibição do potencial de ação, processos que caracterizam o seu efeito depressor no SNC. Os BZDs possuem um sítio específico de ligação nos receptores GABA-A diferente do local de ligação do GABA, por isso estes fármacos são chamados de moduladores alostéricos. A ligação do BZD em seu sítio específico no receptor GABA-A provoca uma mudança de afinidade aparente na ligação entre o GABA e seu receptor, aumentando a frequência da abertura do canal de cloreto. Isso explica a ação dos BZD em reforçar o efeito depressor do SNC na presença do GABA (FARZAMPOUR; REIMER; HUGUENARD, 2015; GRIFFIN III et al, 2013).

Os receptores GABA-A são compostos por cinco subunidades proteicas, sendo que foram identificados pelo menos 16 genes que as codificam. As diferentes subunidades ($\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , θ , π) podem arranjar-se em inúmeras combinações para compor diversas isoformas do receptor GABA-A (OLSEN; SIEGHART, 2008). Como mostra a figura 1, o local específico de ligação dos BZDs está na interface α / γ e a farmacologia dos BZDs pode ser determinada, pelo menos em parte, pela capacidade de interação dos diferentes BZDs com os diferentes subtipos α que formam o receptor (REYNOLDS et al., 2012; CRESTANI; MÖHLER; RUDOLPH, 2001).

Experimentos em animais concluíram que a subunidade $\alpha 1$ está relacionada com as respostas sedativa e anticonvulsivante, assim como pelo efeito amnésico produzido pelos BZDs. Enquanto as subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$ mostraram-se envolvidas

com as respostas miorelaxante, ansiolítica e anticonvulsivante, além do prejuízo motor gerado pelo uso dos BZDs (RUDOLPH et al., 1999; BENSON et al., 1998).

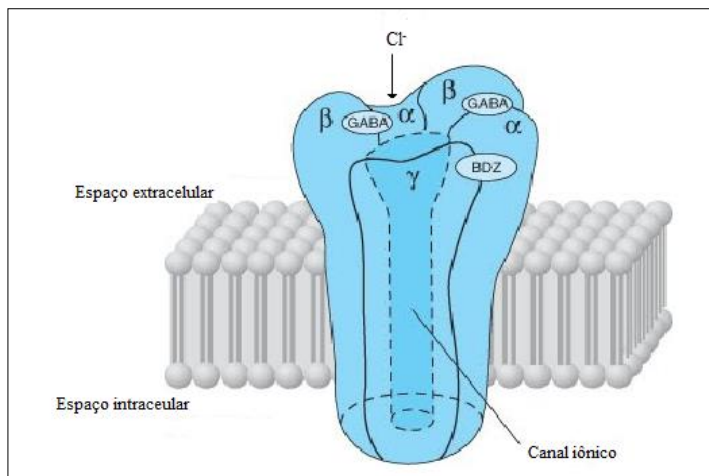


Figura 1: Esquema representativo do receptor GABA-A, evidenciando o influxo de cloreto para interior da célula, o local específico de ligação dos benzodiazepínicos entre as subunidades α e γ e o local de ligação do neurotransmissor GABA (ácido gama-aminobutírico). Fonte: Adaptado de Neurotransmissores, drogas e doenças mentais. <http://neuromed94.blogspot.com.br/2011>

Apesar dos avanços na compreensão da farmacologia dos BZD e da busca por compostos seletivos, os fármacos em uso clinicamente se ligam de forma relativamente não seletiva aos diferentes receptores GABA-A. É provável que as indicações clínicas particulares dos diferentes BZDs não estejam relacionadas exclusivamente com a interação com as diferentes subunidades α . Desta forma, as respostas clínicas e a preferência de uso de determinado BZD para uma indicação específica são atribuídas também às suas características farmacocinéticas e/ou formulações farmacêuticas (ATACK, 2005; 2011).

1.1 FARMACOCINÉTICA DOS BZDs: CLONAZEPAM E DIAZEPAM

Os BZDs apresentam características físico-químicas distintas, principalmente em relação à solubilidade lipídica. A lipossolubilidade determina diretamente a taxa de absorção e a difusão para os tecidos, o que implica em um perfil farmacocinético característico para cada medicamento. O perfil farmacocinético é um dos determinantes para a aplicabilidade clínica dos diferentes agentes desta classe terapêutica (RISS et al., 2008).

O tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) dos BZDs ou de seus metabólitos ativos é usado para categorizar a sua duração do efeito. Assim, eles podem ser subdivididos em fármacos com ação curta ($t_{1/2}$ menor que 6 h), intermediária ($t_{1/2}$ menor entre 6 h e 20 h) e longa ($t_{1/2}$ maior que 20 h) (DELL'OSSO; LADER, 2013). Teoricamente, os BZDs de ação curta, são preferidos para uso como hipnóticos/sedativos, pois o efeito da droga é restrito à noite, evitando que os pacientes tenham “ressaca” no dia seguinte como evento adverso importante. Quando a terapia de manutenção é necessária para a ansiedade ou tratamento da epilepsia, os de ação longa são escolhidos, pois a concentração plasmática eficaz do fármaco pode ser mantida sem a necessidade de doses frequentes (RISS et al., 2008; DELL'OSSO; LADER, 2013).

Entre os medicamentos de ação longa estão o diazepam e o clonazepam. As características farmacocinéticas destes dois fármacos serão abordadas mais detalhadamente, pois eles são o foco do presente trabalho. Como exposto adiante, eles são os BZDs que constam na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) do local do estudo (Criciúma-SC).

O diazepam, quando administrado por via oral, apresenta elevada biodisponibilidade, próxima a 100%. Leva em média de 30 a 90 min para atingir o pico de concentração plasmática e é extensamente ligado a proteínas plasmáticas, com somente 1 a 4 % do fármaco sob a forma livre (RISS et al., 2008; AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2004)

Ele é metabolizado principalmente pelas enzimas hepáticas do sistema do citocromo P450, CYP 2C19 e CYP 3A4, sendo que muito pouco do fármaco inalterado é eliminado na urina (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM

PHARMACISTS, 2004). Como representado na figura 2, por reação de desmetilação é formado o seu principal metabólito ativo, o N-desmetildiazepam (ou nordazepam). Este metabólito também sofre reação química, sendo hidroxilado e formando como produto o oxazepam, o qual possui atividade similar ao diazepam. Na segunda fase da metabolização, o oxazepam é conjugado com ácido glicurônico para permitir sua eliminação renal (SILVA, 2013).

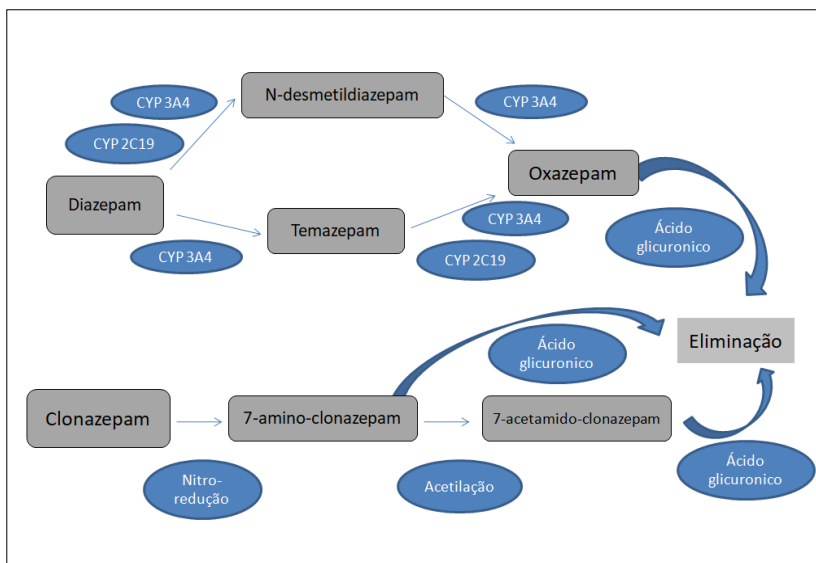


Figura 2: Esquema representativo das reações de metabolização do clonazepam e diazepam. Fonte: Adaptado de Benzodiazepine Pathway, Pharmacokinetics. <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165111375>

Durante a primeira reação de metabolismo, além do N-desmetildiazepam outro metabólito ativo é formado em menor quantidade, o temazepam. Este também sofrerá ação enzimática para formar o oxazepam. Entretanto, os principais compostos ativos encontrados após administração do fármaco são o diazepam e o N-desmetildiazepam uma vez que o oxazepam e o temazepam são conjugados e excretados quase à mesma taxa com que são gerados. Assim como o diazepam, muitos outros BZDs possuem esse perfil de biotransformação

com formação de metabólitos farmacologicamente ativos (MANDRIOLI; MERCOLINI; RAGGI, 2008; RISS et al., 2008).

O $t_{1/2}$ de eliminação do diazepam é maior que 48 h, e o N-desmetildiazepam, seu primeiro metabólito ativo, possui $t_{1/2}$ de cerca de 200 h (MICROMEDEX, 2017; AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2004). Em vista desse perfil metabólico complexo, diversas substâncias têm potencial interação farmacocinética com diazepam (SILVA, 2013).

O clonazepam, por sua vez, quando administrado por via oral, possui biodisponibilidade de cerca de 90%. O pico da concentração plasmática é alcançado entre 1 h a 4 h após sua administração, sendo a fração de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 85% (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2004).

A figura 2 mostra que o fármaco é metabolizado por uma reação de nitro-redução formando o metabólito 7-amino-clonazepam. Este, subsequentemente, é glicuronizado para ser eliminado ou é acetilado a 7-acetamido-clonazepam, sendo que ambos os metabólitos formados não possuem atividade farmacológica importante (OLIVERA et al., 2007). O $t_{1/2}$ de eliminação da droga é de 30 h a 40 h (MICROMEDEX, 2017).

1.2 EFEITOS ADVERSOS (EAs)

Os BZDs têm efeitos acentuados no desempenho psicomotor, tanto no uso agudo quanto crônico, prejudicando a capacidade de executar tarefas, desde as mais simples até àquelas que necessitam atenção (LADER, 2011). Os BZDs também podem produzir excitação paradoxal em menos de 1% até 20 % dos casos, efeito caracterizado por ansiedade aumentada, excitação aguda e hiperatividade. Essa ampla faixa de ocorrência depende da população analisada, sendo que o risco é maior entre pessoas com transtornos de personalidade e usuários de álcool (DEL'OSSO; LADER, 2013).

Uma revisão sistemática de estudos observacionais (2015) encontrou uma associação positiva entre o uso de BZD e o risco de demência (OR= 1,24 - 2,30). Este risco aumenta com tratamentos prolongados e com uso de BZD de $t_{1/2}$ longa (BILLIOTI DE GAGE; PARIENTE; BÉGAUD, 2015). Entretanto, até o momento não há evidências de que o uso de BZDs por um

período de até 3 meses esteja relacionado com um aumento do risco de demência (PARIENTE et al, 2016).

Diversos trabalhos apontam que o uso destes fármacos por idosos está relacionado com um risco maior de acidentes, quedas e fraturas devido à maior propensão à sedação excessiva e ao comprometimento psicomotor nessa faixa etária. O uso de BZDs de ação prolongada aumenta em duas vezes o risco de queda, sendo este fato demonstrado não só com o uso regular de BZD de t $\frac{1}{2}$ longa, mas também com o seu uso ocasional (BERDOT et al., 2009; LANDI et al., 2005; BULAT et al., 2008). Entretanto, uma meta-análise sobre os EAs de BZDs na população idosa mostrou que dois eventos relevantes para os idosos, queda e confusão mental, foram observados para o tratamento com BZDs de ação curta ou intermediária, mas não foram evidenciados com uso dos fármacos de ação longa (BASILE, 2014).

Bachhuber e cols. (2016) mostraram que mesmo o uso ocasional destes fármacos pode envolver riscos à saúde da população em geral. O número de mortes por *overdose* de medicamentos controlados nos EUA em 2013 chegou a 22.767 casos, sendo que cerca de 31% deles estavam relacionados aos BZDs. Um dos principais motivos para os episódios fatais é o uso combinado com outros depressores do SNC, principalmente o álcool ou os analgésicos opioides. Estes últimos estão envolvidos em cerca de 75% das mortes por *overdose* junto com BZDs. A este respeito, entre 1996 e 2013, a mortalidade por *overdose* envolvendo estes fármacos aumentou em mais de quatro vezes nos EUA (BACHHUBER et al.,2016).

Com o uso prolongado de BZDs, ocorre tolerância ao desenvolvimento de alguns EAs. A sedação e a perda da capacidade psicomotora diminuem com o uso crônico, porém, o prejuízo à execução de tarefas repetitivas simples persiste por até um ano com o uso continuado de BZDs. Igualmente, em testes de atenção, o prejuízo demonstrado mantém-se entre os usuários crônicos, mesmo após longos períodos de uso do medicamento (LADER, 2011).

Em resposta aos riscos associados ao uso de BZDs, diversas diretrizes e consensos não recomendam a sua utilização para tratamentos prolongados (ver próximo item), especialmente entre os indivíduos idosos (ASSOCIAÇÃO

MÉDICA BRASILEIRA, 2013; OLFSON; KING; SCHOENBAUM, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996).

1.3 USO PROLONGADO DE BZDs E PROBLEMAS ASSOCIADOS

Há controvérsia sobre o critério de tempo que define o uso prolongado de BZDs. Existe um parâmetro que considera “uso prolongado” o tratamento com duração maior que 12 semanas (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2013). Alguns autores sugerem que a utilização do BZD por, pelo menos, 120 dias ao longo de um ano caracterize esse padrão de consumo (OLFSON; KING; SCHOENBAUM, 2015). Já Kurko e cols. (2015), em revisão sistemática sobre o consumo crônico de BZD, afirmam que a definição mais comum para “uso prolongado” é o uso do medicamento por, pelo menos, 6 meses durante um ano e que este é o critério adotado pela OMS.

Na verdade, a prescrição de BZDs é considerada uma prática segura, associada com poucos efeitos adversos e um bom perfil de segurança, desde que eles sejam indicados por um curto período de tempo (PARR et al., 2006).

A utilização prolongada de BZDs está associada com risco de dependência ao medicamento e com perda de eficácia devido ao desenvolvimento de tolerância (ANTHIERENS et al., 2007; KURKO et al., 2015).

O abuso é um padrão de uso de substância psicoativa que causa dano à saúde. Para efeitos de diagnóstico, a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) propõe critérios que permitem diferenciar o abuso (uso nocivo) e a dependência. Para caracterizar uso nocivo e abusivo, as diretrizes diagnósticas requerem que um dano real tenha sido causado à saúde física ou mental do usuário e que, ao mesmo tempo, o indivíduo não preencha os critérios diagnósticos para dependência, para transtorno psicótico induzido por drogas ou para outro transtorno relacionado ao uso de drogas (BRASIL, 2014).

A dependência tem como característica central a falta de controle do impulso que leva o indivíduo a usar uma droga, de forma contínua ou periódica, para obter prazer (BRASIL, 2014). Existem diferentes critérios para o diagnóstico da “dependência a substâncias” como os do Manual Diagnóstico e Estatístico de

Transtornos Mentais (DSM-V) e da CID-10 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2008). No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) adota os critérios de dependência do CID-10 (BRASIL, 2016). Segundo ele, o diagnóstico definitivo de dependência só pode ser feito se três ou mais dos seguintes critérios tiverem sido detalhados ou exibidos em algum momento dos últimos 12 meses:

1. Forte desejo ou senso de compulsão para consumir a substância;
2. Dificuldades em controlar o comportamento de consumir a substância, em termos de início, término e níveis de consumo;
3. Estado de abstinência fisiológica, quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, como evidenciado por síndrome de abstinência característica para a substância, ou o uso da mesma substância com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência;
4. Evidência de tolerância, de tal forma que doses crescentes da substância psicoativa são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas;
5. Abandono progressivo de prazeres e interesses alternativos, em favor do uso da substância psicoativa, aumento da quantidade de tempo necessário para obter ou ingerir a substância ou para se recuperar de seus efeitos;
6. Persistência no uso da substância, a despeito de evidência clara de consequências manifestamente nocivas, tais como: danos ao fígado, por consumo excessivo de bebidas alcoólicas; estados de humor depressivos, consequentes a períodos de consumo excessivo da substância; ou comprometimento do funcionamento cognitivo, relacionado à droga. (BRASIL, 2016).

No entanto, o preenchimento de alguns pontos deve ser desconsiderado para substâncias que têm indicação terapêutica, como é o caso dos BZDs (BRASIL, 2016). A tolerância e a síndrome de abstinência são exemplos destes pontos, ainda que seja obrigatório o preenchimento de outros critérios para caracterizar a dependência (BRASIL, 2016; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

A síndrome de abstinência é referida como um conjunto de sintomas de gravidade variável que ocorrem devido à abstinência absoluta ou relativa de uma substância psicoativa consumida de modo prolongado (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2008). Caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma alteração comportamental problemática com envolvimento de aspectos fisiológicos e cognitivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). No caso de abstinência aos BZDs, os sintomas mais frequentes são: insônia, irritabilidade, ansiedade, fotossensibilidade e desejo de consumir a substância (fissura). Em casos mais graves, despersonalização, desrealização e crises convulsivas podem ocorrer (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2013).

O início dos sintomas da síndrome de abstinência ocorre a partir de 2 a 3 dias da retirada de fármacos com $\frac{1}{2}$ curta, e de 5 a 10 dias após a interrupção de substâncias com $\frac{1}{2}$ longa (SOYKA, 2017). A evolução da síndrome dura de uma a duas semanas, em média. No entanto, usuários crônicos podem apresentar um quadro de síndrome de abstinência protraída, o qual pode durar alguns meses, com continuidade de dificuldades cognitivas, ansiedade, irritabilidade e alterações de humor menores (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2013).

Já a tolerância refere-se à necessidade de quantidades progressivamente maiores do medicamento para atingir o efeito desejado ou o efeito é acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade da substância (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). O desenvolvimento de tolerância aos BZDs ocorre com o uso crônico, mas não se aplica igualmente a todos os efeitos dos fármacos. É descrito que a tolerância ocorre rapidamente para o efeito sedativo, enquanto que a perda da eficácia para ação ansiolítica parece não ocorrer ou ser muito mais lenta (VINKERS; OLIVIER; 2012; NUTT, 2005; LICATA; ROWLETT, 2008).

1.3.1 Tratamento do abuso e dependência aos BZD

O tratamento dos pacientes dependentes de BZDs inclui estratégias heterogêneas, embora existam protocolos claros e baseados em evidências (SOYKA, 2017). No geral, o método mais eficaz para o tratamento da síndrome de abstinência aos BZDs é a Redução Gradual da Dose (RGD), a qual demonstra ser a forma mais prática, econômica e com menores riscos para os usuários. A RGD tem até 6 vezes mais chances de levar à interrupção do uso dos BZD (OR = 5,96; IC 95%: 2,08-17,11). Com a utilização de psicoterapia breve, a chance é de 4 vezes (OR = 4,37; IC 95%: 2,28-6,40). Porém, em casos selecionados, de abuso de grande quantidade de comprimidos ou de drogas de $t \frac{1}{2}$ curta, pode ser recomendável a substituição por BZD de meia-vida longa. Assim, quando o paciente é dependente de um BZD de $t \frac{1}{2}$ muito curta, como é o caso do midazolam, triazolam ou de BZDs injetáveis, a indicação de substituição por BZDs de $t \frac{1}{2}$ longa (em especial, diazepam, clonazepam e clordiazepóxido) passa a ser mais indicada (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2013).

Por uma perspectiva clínica, para os pacientes sem motivação para retirada e àqueles com episódio depressivo grave ou outro transtorno mental importante, a estabilização da doença de base deve ser garantida antes de iniciar o tratamento de abstinência aos BZDs (SOYKA, 2017).

No geral, o tratamento para a dependência aos BZDs por meio da RGD é uma abordagem que pode levar de semanas a meses. As recomendações para RGD variam em reduzir a dose inicial do BZD em 50% a cada semana ou em reduzir a dose diária entre 10% e 25% a cada 2 semanas. No total, um período de 4 a 6 ou 4 a 8 semanas é adequado para retirada na maioria dos pacientes. No caso específico de distúrbios do sono, existem evidências de boa qualidade indicando a psicoterapia como uma abordagem possível, com as técnicas de terapia cognitivo-comportamental. Também existe evidência de um nível moderado da eficácia do tratamento com fármacos antidepressivos, anti-histamínicos e técnicas e educação sobre higiene do sono, entre outros (SOYKA, 2017).

A higiene do sono consiste em uma intervenção psicoeducacional que, embora não seja considerada eficaz como monoterapia, é parte integrante da terapia cognitivo-

comportamental voltada para a insônia. Essa técnica orienta os pacientes a evitarem que fatores externos ou ambientais gerem efeitos nocivos ao sono e consiste de recomendações que incluem: evitar o uso de substâncias estimulantes próximas ao horário de dormir, como a ingestão de cafeína; não consumir bebidas alcoólicas, já que estas podem causar fragmentação do sono, sono não reparador, além de desenvolver o risco de dependência; praticar exercícios físicos regularmente, porém somente até três horas antes do horário de dormir, levando-se em conta o aumento da temperatura corporal; evitar barulho, luz excessiva e temperaturas elevadas no ambiente de dormir; garantir conforto da cama e do ambiente; evitar comer em excesso antes de deitar-se. Essas medidas são úteis tanto no tratamento como na prevenção de dificuldades de iniciar o sono e de despertares noturnos frequentes. Como são estratégias benignas e sem efeitos colaterais, devem ser instituídas de forma universal (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2013).

1.3.2 Abuso e dependência aos BZD e implicações para saúde pública

Face ao perfil relativamente benigno de eventos adversos, quando comparados aos barbitúricos e outros hipnótico-sedativos, os BZDs passaram a ser amplamente utilizados desde seu desenvolvimento (NUTT, 2005). Somente no começo da década de 80, quando se demonstrou que metade dos usuários crônicos de BZDs apresentava síndrome de abstinência, é que a visão do perfil de segurança da classe mudou significativamente (ALMEIDA; DRACU; LARANJEIRA, 1996).

Independentemente do critério a ser adotado para a dependência aos BZDs e dessa condição ser formalmente diagnosticada conforme os parâmetros do CID-10, o fato é que o consumo prolongado e os problemas decorrentes deste padrão de utilização configuram questões preocupantes no contexto da saúde pública no Brasil e no mundo (CHARLSON et al., 2009; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1996; FIRMINO et al., 2011).

A dependência a substâncias sedativas, hipnóticas ou ansiolíticas geram situações com prejuízos sociais e econômicos importantes para o indivíduo como faltas ou fraco desempenho no trabalho; faltas, suspensões ou expulsões da escola ou

negligência dos filhos e afazeres domésticos. Observam-se também contato limitado com a família ou com os amigos, a esquiva do trabalho ou da escola, a interrupção de passatempos, da prática de esportes ou jogos e o uso recorrente de sedativos, hipnóticos ou ansiolíticos ao conduzir automóveis ou ao operar máquinas apesar de capacidade comprometida pelo uso de tais substâncias (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Um curso possível para a dependência começa quando um indivíduo obtém o medicamento com receita médica, comumente para o tratamento de ansiedade, insônia ou devido a diversas queixas somáticas. À medida que a tolerância se desenvolve, há aumento gradual na dose e na frequência da autoadministração. A pessoa provavelmente irá continuar a justificar o uso com base em seus sintomas originais de ansiedade ou insônia, mas o comportamento de busca pela substância se torna mais proeminente e ela passa a se consultar com diversos médicos para obter um estoque suficiente do medicamento (O'BRIEN, 2005; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Neste contexto, a prescrição de BZD passa a ser motivo de revoltas e tabus no dia a dia das unidades de saúde, com usuários implorando por renovação de receitas e médicos muitas vezes contrariados em fazê-lo. Enfrentar esta pandemia deve ser uma responsabilidade compartilhada entre os profissionais da equipe de saúde (BRASIL, 2013b).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar o perfil epidemiológico dos usuários dos BZDs dispensados pelas farmácias do SUS de Criciúma (SC) e estimar a prevalência de uso crônico para propor estratégias de redução do consumo prolongado de diazepam e clonazepam.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Conhecer as características sociodemográficas dos usuários para se estabelecer uma possível associação entre elas e o uso prolongado de clonazepam e diazepam.

2.2.2 Estimar a prevalência de uso prolongado de BZD entre usuários atendidos pelo SUS.

2.2.3 Conhecer a indicação inicial do uso de diazepam e clonazepam.

2.2.4 Identificar quais especialidades médicas mais prescrevem estes medicamentos.

2.2.5 Estimar a proporção de receitas de diazepam e clonazepam atendidas pelas farmácias públicas que provém de consultas do SUS e de consultas particulares.

2.2.6 Identificar os pacientes que desejam descontinuar o uso destes medicamentos.

2.2.7 Propor estratégias, no âmbito da atenção farmacêutica, para melhorar a abordagem dos usuários a fim de conscientizá-los sobre os efeitos adversos, tolerância e dependência, tendo como enfoque diminuir a prevalência de uso prolongado.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CARACTERIZAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

O presente trabalho caracteriza-se como um estudo observacional transversal com abordagem quantitativa descritiva (RICHARDSON, 1999). Traçando-se o perfil epidemiológico dos usuários de clonazepam e diazepam, pode-se investigar se existe associação entre as características sociodemográficas e o uso de BZDs em nível local e comparar os resultados com os de outros trabalhos já publicados. Além disso, buscou-se estimar a prevalência de uso prolongado destes fármacos entre os usuários das farmácias públicas municipais.

O local do estudo foi a cidade de Criciúma, a maior da região sul de Santa Catarina. O município possui 206.918 habitantes e os serviços de saúde pública municipal organizam-se em cinco Distritos Sanitários (figura 3) que abrangem 51 Unidades Básicas de Saúde, sendo que destas, 36 contam com equipes de Estratégia Saúde da Família (ESF), e cinco são consideradas Unidades Referência em Saúde (URS) como a URS 24 horas Boa Vista; a URS 24 horas Próspera; a Policlínica Rio Maina; o Centro de Especialidades em Saúde (CES) e a URS Santa Luzia (CRICIÚMA, 2009; IBGE, 2016).

Neste contexto da organização dos serviços de saúde municipal, a dispensação de medicamentos sujeitos a controle especial regulada pela Portaria MS nº344/1998 (BRASIL, 1998), incluindo a classe dos BZDs, acontece nas farmácias da Unidade

de Referência em Saúde 24 h Próspera, na Policlínica do Rio Maina e na Farmácia Central no CES e, em vista disso, os dados do presente estudo foram coletados nestas três farmácias.

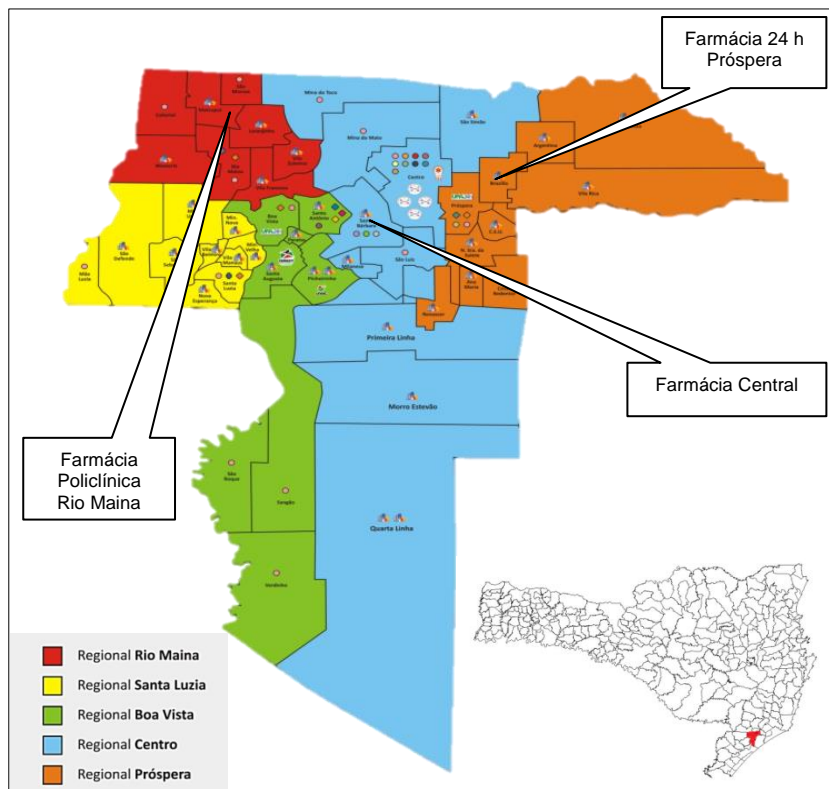


Figura 3: Mapa da cidade de Criciúma com a representação das cinco regiões nas quais os serviços de saúde se dividem e a indicação das farmácias públicas onde ocorre a dispensação de medicamentos sujeitos a Controle Especial. No detalhe, mapa de Santa Catarina destacando a localização da cidade. Fonte: Adaptado de Criciúma (2009).

Os BZDs que compõem a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) e que, portanto, são padronizados pelo Município, são o clonazepam na apresentação de comprimido de 2 mg e solução oral de 2,5 mg/mL, este último

reservado ao uso pediátrico; e o diazepam nas apresentações de comprimidos de 5 mg ou 10 mg.

3.2 SUJEITOS DO ESTUDO, VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada no período de 03 de julho a 31 de agosto de 2017 por meio de entrevista realizada pela própria pesquisadora com aplicação de um questionário adaptado de Nordon e cols (2009) (Apêndice A).

Os dados sociodemográficos considerados na entrevista foram: sexo, idade, situação conjugal, escolaridade e renda familiar mensal. Em relação às variáveis farmacoterapêuticas, foram utilizadas questões para analisar o tempo de uso dos BZDs, dose utilizada diariamente, indicação inicial, especialidade do médico prescritor e uso de outros medicamentos psicoativos. Adicionalmente, para fins de conhecimento e realização de futuras estratégias locais de atenção farmacêutica aos usuários de BZDs, os entrevistados foram questionados sobre tentativas prévias ou a intenção de interromper ou reduzir o uso do medicamento.

Para determinar o tamanho da amostra, considerou-se o cálculo de prevalência, utilizando-se a estimativa de proporção, através do sítio do Laboratório de Epidemiologia e Estatística da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (www.lee.dante.br).

Este cálculo exige que se assumam valores já disponíveis na literatura para a prevalência pesquisada. Inicialmente, considerou-se uma prevalência de 66% de uso prolongado de BZD entre a população adulta usuária destes fármacos e um erro relativo de 10% da prevalência esperada, totalizando um N de 198 indivíduos. No entanto, o valor considerado para prevalência foi revisto, pois este dado variou muito nos trabalhos analisados (FIRMINO et al., 2011; KURKO et al., 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996; NEUTEL, 2005; ISACSON et al., 1992). Assumiu-se, então, uma nova estimativa de 56% encontrada por Firmino e cols. (2011), por se tratar de um dado do Brasil com uma população semelhante à do presente estudo, usuária do serviço de saúde pública municipal. O erro também precisou ser reconsiderado para que o número de indivíduos ficasse dentro de um valor possível para a realização de entrevistas. Então,

admitindo-se erro absoluto de até 10% e um nível de significância de 5%, encontrou-se o novo N de 95 indivíduos.

Foi utilizada a amostragem não probabilística a esmo. No entanto, como se assumiu que as características da população acessível entrevistada fossem semelhantes às da população total atendida nas farmácias, foi possível considerar os resultados equivalentes aos de uma amostragem probabilística (REIS, 2008).

No momento da dispensação, os usuários de clonazepam e/ou diazepam com 18 anos de idade ou mais, que aguardavam o atendimento nas três farmácias citadas foram convidados a responder à entrevista. Foram excluídos os indivíduos presentes nos locais, mas que buscavam o medicamento para outras pessoas.

3.3 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente, fez-se análise descritiva dos dados com a distribuição de frequência das variáveis sociodemográficas para traçar o perfil epidemiológico da amostra. Utilizou-se o teste do qui-quadrado de aderência para verificar se a frequência da variável sexo na amostra analisada ajustava-se à conhecida em trabalhos anteriores.

As demais variáveis constantes do questionário foram utilizadas para descrever as características relacionadas à farmacoterapia. A prevalência de uso prolongado foi calculada considerando-se a utilização do BZD por mais de 6 meses de acordo com os critérios da OMS previamente descritos.

Para calcular a dose média de BZD utilizada, converteu-se a dose de clonazepam para a Dose Equivalente de Diazepam (DED). A equivalência entre os BZDs é uma informação limitada, pois é baseada em evidências de baixa qualidade, opinião de especialistas e na observação clínica. Encontrou-se grande divergência nas fontes consultadas (ASHTON, 2002; MANTHEY et al., 2011a; SOUTH AUSTRALIA, 2014; MILLER; GOLD, 1998), mas para facilitar a interpretação sobre o consumo, ajustamos a dose de clonazepam para a DED. Consideramos a conversão mais citada pelos autores e, assim, admitimos a conversão de 0,25 mg de clonazepam para cada 5 mg de diazepam.

A análise bivariada, através do teste do qui-quadrado de Pearson, foi empregada para analisar a associação entre as

variáveis demográficas e o uso prolongado. O nível de significância considerado foi de $p < 0,05$. As variáveis que se mostraram associadas foram incluídas na análise multivariável, utilizando-se a regressão logística binária para calcular o *OddsRatio* (OR), conforme o modelo de análise escolhido.

O *software* utilizado para análise dos dados foi SPSS versão 22 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos).

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

Os indivíduos que aceitaram participar da pesquisa foram orientados sobre os objetivos do trabalho e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B).

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa/ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/Conep) através da base de registros de pesquisa envolvendo seres humanos na “Plataforma Brasil” (www.saude.gov.br/plataformabrasil), tendo sido aprovado sob o número CAAE 63089316.3.0000.0121.

4 RESULTADOS

Dos 95 indivíduos entrevistados, 62 (65,3%) eram mulheres, o que demonstra que a distribuição de frequência por sexo na amostra é semelhante à frequência prevista ($\chi^2 = 0,023$; $p > 0,05$). Assim, para a realização do χ^2 de aderência, considerou-se que, entre os usuários de BZDs, a maioria é de mulheres na proporção de 2:1, como descrito na literatura (NOTO et al., 2002; BRASIL 2005).

A idade foi categorizada em três faixas (18-45 anos; 46-60 anos e acima de 61 anos), sendo que os mais jovens (11) representam 11,6% dos indivíduos, os mais velhos (39) são 41,0% e a maioria (45) das pessoas tem entre 46-60 anos (47,4%). O sexo feminino foi mais frequente em todas as três faixas etárias (figura 4).

Quanto à situação conjugal, a maior parte (49) dos indivíduos era casada, representando 51,6% da amostra. Divorciados (22), viúvos (16) e solteiros (8) correspondem a 23,2%, 16,8% e 8,4% da amostra, respectivamente (figura 5).

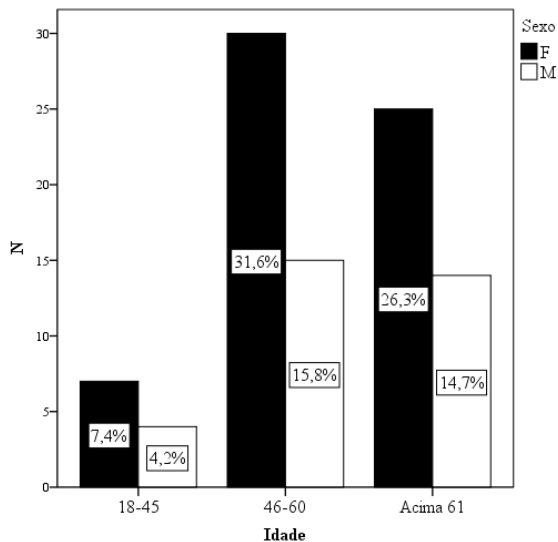


Figura 4: Idade dos entrevistados segundo o sexo entre usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

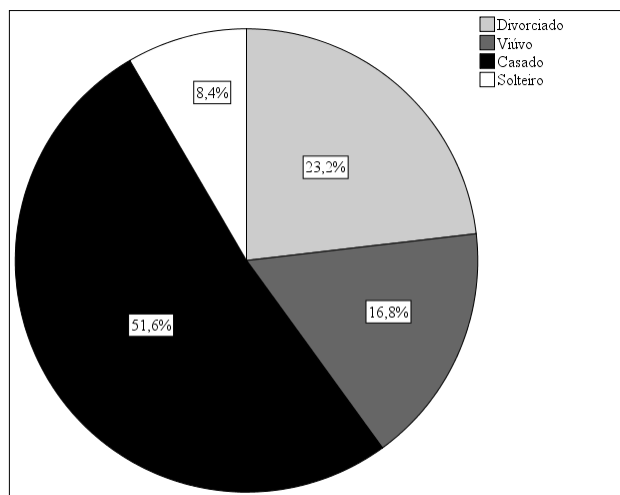


Figura 5: Situação conjugal dos entrevistados entre usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

A maioria dos entrevistados (58,9%) possuía ensino fundamental incompleto e a renda familiar mensal mais frequente (44,2%) foi a faixa entre 1 e 2 salários mínimos. Os demais dados de escolaridade e renda estão mostrados na Tabela 1.

O clonazepam e o diazepam eram utilizados por 77,9% (74) e 22,1% (21) dos indivíduos, respectivamente. Nenhum usuário declarou utilizar os dois fármacos concomitantemente.

Tabela 1: Renda familiar mensal e escolaridade dos entrevistados entre usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

| Renda familiar mensal | N | % |
|------------------------------|-----------|--------------|
| Até 1 SM* | 24 | 25,3 |
| 1-2 SM | 42 | 44,2 |
| 3-4 SM | 21 | 22,1 |
| 4-5 SM | 5 | 5,3 |
| Acima de 5 SM | 3 | 3,2 |
| Total | 95 | 100,0 |
| Escolaridade | | |
| Fundamental incompleto | 56 | 58,9 |
| Fundamental completo | 21 | 22,1 |
| Médio | 15 | 15,8 |
| Superior | 3 | 3,2 |
| Total | 95 | 100,0 |

*SM: Salário Mínimo

A dose utilizada de BZD, calculada como DED, foi em média, 43,7 mg (DP 29,0); sendo que a dose máxima encontrada foi de 160 mg e a mínima de 6 mg. A figura 6 demonstra a moda das doses usadas, destacando-se a dose de 40 mg, utilizada por mais da metade (48) dos entrevistados.

Quanto às indicações, 62,1% (59) dos indivíduos começaram a usar o medicamento para insônia; 5,3% (5) para ansiedade; 11,6% (11) relataram uso para condições associadas de insônia e ansiedade (Ins/Ans); e 21,1% (20) por outros motivos (figura 7).

Ainda com relação ao início do tratamento com clonazepam/diazepam, os clínicos gerais foram os responsáveis pela maior parte (41), o que corresponde a 43,2% das prescrições iniciais. Os psiquiatras iniciaram 35,8% (34) e os neurologistas 4,2% (4) dos tratamentos. Outras especialidades aparecem com 9,5% (9); enquanto 7,4% (7) dos entrevistados

não se recordavam de quem havia sido a indicação de iniciar a terapia com BZDs (figura 8).

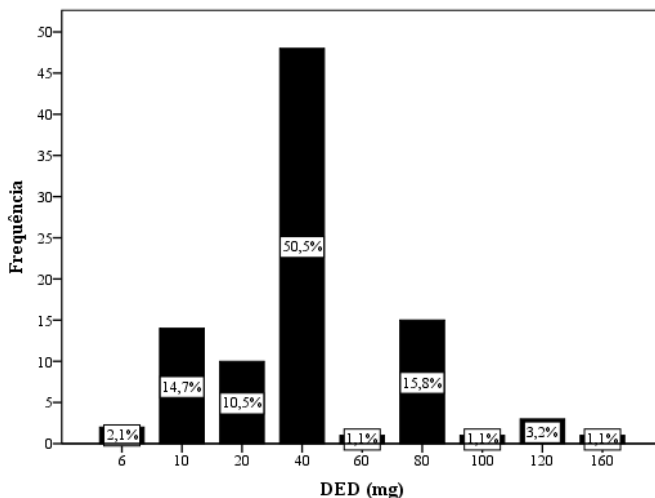


Figura 6: Consumo de benzodiazepínicos, calculado como DED (ajustada por conversão da dose de clonazepam em dose equivalente de diazepam), pelos usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

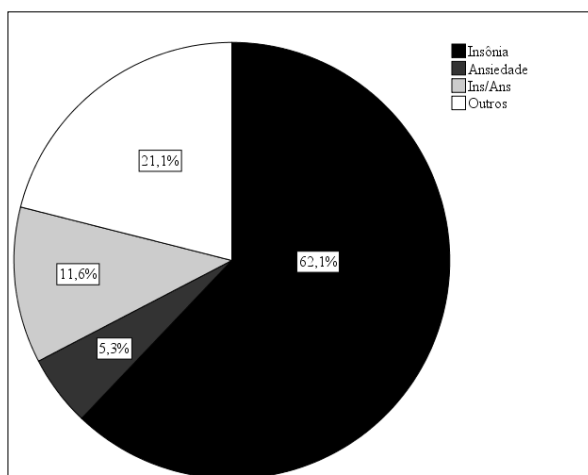


Figura 7: Indicações iniciais de uso do clonazepam e diazepam entre usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

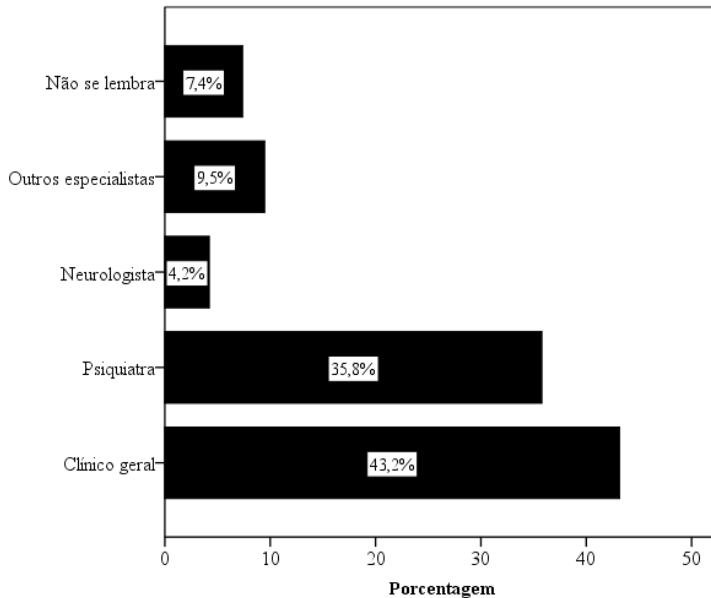


Figura 8: Proporção das especialidades médicas que indicaram o início do tratamento com clonazepam ou diazepam entre usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

Com relação à origem das Notificações de Receitas B (NRB) que foram apresentadas para a dispensação nas farmácias, 90,5% (86) provém de consultas do SUS e somente 9,5% (9) foram originadas de consultas particulares (Figura 9). Para obtenção da NRB, 47 indivíduos, ou seja, cerca da metade dos usuários (49,5%), relataram a prática de “renovação da receita” sem passar por avaliação médica (Figura 10).

Os EAs atribuídos ao uso de clonazepam/diazepam foram relatados por apenas 10,5% (10) dos usuários, sendo que sete queixas consistiam de “perda de memória” ou “esquecimento”. O questionamento relacionado aos EA não foi respondido por 5,3% (5) dos entrevistados por se tratar do primeiro uso do medicamento. Excluindo-se estes usuários iniciais, 57,8% (52) relataram desejo de parar de usar a substância. Destes, 61,5% (32) já tentaram interromper o uso ou diminuir a dose enquanto 38,5% (20) não demonstraram essa vontade (Tabela 2).

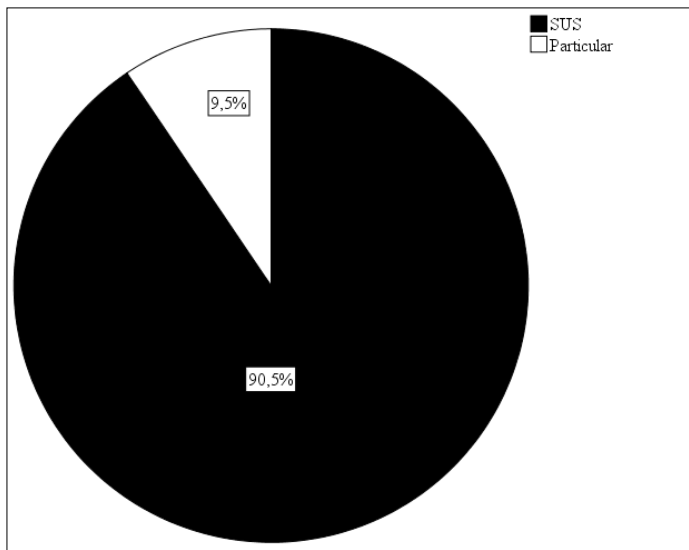


Figura 9: Origem da Notificação de Receita B apresentadas para a dispensação dos medicamentos entre os usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

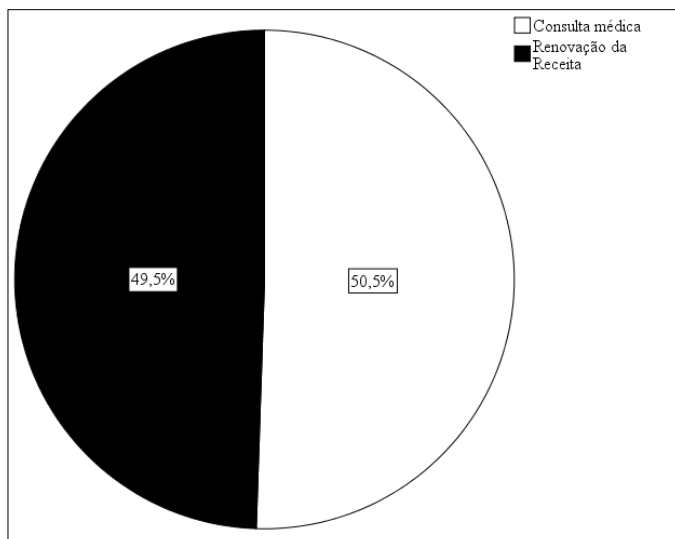


Figura 10: Forma de obtenção da Notificação de Receita B declarada pelos usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

Tabela 2: Relato de efeitos adversos, desejo de parar de usar o medicamento e tentativa prévia de interromper ou diminuir o uso de clonazepam/diazepam entre os usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

| Relato de Efeitos adversos | N | % |
|--|-----------|--------------|
| Sim | 10 | 10,5 |
| Não | 80 | 84,2 |
| Não se aplica | 05 | 5,3 |
| Total | 95 | 100,0 |
| Desejo de parar de usar | N | % |
| Sim | 52 | 57,8 |
| Não | 38 | 42,2 |
| Total | 90 | 100,0 |
| Tentativa de interromper o uso ou diminuir a dose | N | % |
| Sim | 32 | 61,5 |
| Não | 20 | 38,5 |
| Total | 52 | 100,0 |

A maioria dos entrevistados (63), o que corresponde a 66,3% da amostra, relatou que faz uso contínuo de outras substâncias psicotrópicas, além dos BZDs. Destes, 24 indivíduos (38,1%) declararam usar dois ou mais medicamentos psicotrópicos além dos BZDs, enquanto 39 (61,9%) utilizavam somente mais um fármaco psicoativo além do BZDs. Os medicamentos citados com maior frequência em associação com os BZDs foram os antidepressivos, seguidos pelos antipsicóticos. Anticonvulsivantes, substâncias indutoras de sono, como zolpidem (Z), analgésicos opioides e anti-histamínicos também foram citados. Houve 3 relatos de uso de outros medicamentos psicoativos que os indivíduos não recordavam o nome. A frequência de todas as substâncias citadas é observada na figura 11.

A prevalência de uso prolongado de BZDs encontrada na população em estudo foi de 88,4% (84). Assim, apenas 11,6% (11) dos indivíduos usavam clonazepam ou diazepam por menos de 6 meses e, destes, apenas 5 eram usuários iniciais, cuja primeira dispensa foi no momento da coleta de dados (Figura 12).

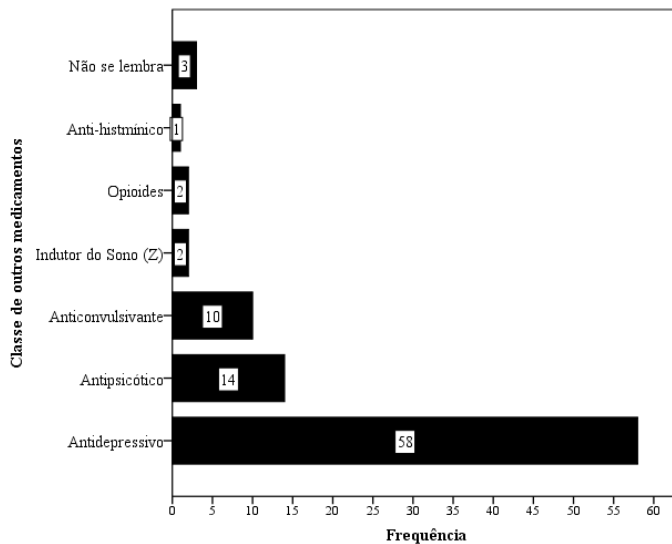


Figura 11: Frequência de outros medicamentos psicotrópicos usados em associação com benzodiazepínicos citados pelos usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

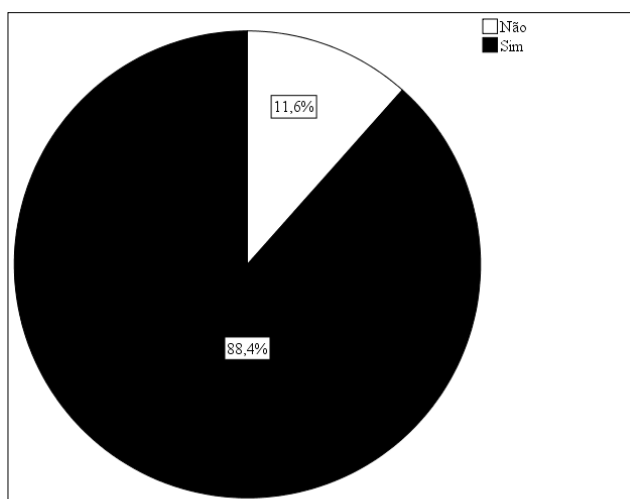


Figura 12: Prevalência de uso prolongado (tratamento com duração superior a seis meses) entre os usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

Como mostra a tabela 3, as variáveis que se mostraram associadas ao uso prolongado de BZDs foram idade e sexo. A diferença entre as mulheres que faziam uso crônico (69,0%) foi estatisticamente significativa se comparada aos homens com esse padrão de uso (31,0%) ($\chi^2 = 4,583$; $p < 0,05$). Com relação à idade, o uso prolongado foi de 9,6% na faixa etária de 18-45 anos, e 45,2% nas outras duas faixas consideradas ($\chi^2 = 6,437$; $p < 0,05$).

As variáveis associadas ao uso prolongado na análise bivariada foram testadas em um modelo de regressão logística binária. O modelo hierárquico, contendo as variáveis sexo e idade, foi o que melhor se ajustou e foi significativo ($\chi^2 = 11,83$; $p = 0,008$). O sexo foi um preditor significativo para o uso prolongado de BZD ($OR = 4,48$; $IC95\% = 1,13-17,73$); porém, a idade não ($p > 0,05$).

Não houve associação significativa entre o tipo de BZD utilizado e o uso crônico ($\chi^2 = 1,469$; $p > 0,05$). Também não houve diferença entre a forma de obtenção da receita, consulta médica ou “renovação da receita”, e o uso prolongado ($\chi^2 = 2,689$; $p > 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 3: Características sociodemográficas e associação com uso prolongado de benzodiazepínicos entre usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

| Uso prolongado | | | Análise Bivariada (Valor de p ^{**}) | Análise Multivariável | |
|--------------------------|------------|-----------------------------|---|-----------------------|-------|
| Sim (N=84) | Não (N=11) | OR (IC 95% ^{***}) | | Valor de p | |
| Sexo | | | 0,032 | | 0,033 |
| Feminino | 58 (69,0%) | 4 (36,4%) | | 4,48 (1,13-17,73) | |
| Masculino | 26 (31,0%) | 7 (63,6%) | | | |
| Idade | | | 0,040 | | 0,08 |
| 18-45 | 8 (9,6%) | 3 (27,3%) | | | |
| 46-60 | 38 (45,2%) | 7 (63,6%) | | | |
| Acima de 61 | 38 (45,2%) | 1 (9,1%) | | | |
| Situação conjugal | | | 0,219 | | |
| Divorciado | 18 (21,4%) | 4 (36,4%) | | | |
| Viúvo | 16 (19,0%) | 0 (0,0%) | | | |
| Casado | 42 (50,0%) | 7 (63,6%) | | | |
| Solteiro | 8 (9,6%) | 0 (0,0%) | | | |
| Escolaridade | | | 0,302 | | |
| Fundamental incompleto | 52 (61,9%) | 4 (36,4%) | | | |
| Fundamental completo | 17 (20,2%) | 4 (36,4%) | | | |
| Médio | 12 (14,3%) | 3 (27,2%) | | | |
| Superior | 3 (3,6%) | 0 (0,0%) | | | |
| Renda Mensal | | | 0,680 | | |
| Até 1 SM* | 20 (23,8%) | 4 (36,4%) | | | |
| 1-2 SM | 39 (46,4%) | 3 (27,3%) | | | |
| 3-4 SM | 18 (21,4%) | 3 (27,3%) | | | |
| 4-5 SM | 4 (4,8%) | 1 (9,0%) | | | |
| Acima de 5 SM | 3 (3,6%) | 0 (0,0%) | | | |

*SM: Salário mínimo

** Calculado pelo Qui-Quadrado de Pearson

***IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

Tabela 4: Variáveis farmacoterapêuticas testadas em relação ao uso prolongado de clonazepam/diazepam entre usuários de benzodiazepínicos na rede pública de saúde do município de Criciúma, SC, Brasil.

| | Uso prolongado | | Valor de p* |
|----------------------------|----------------|---------------|-------------|
| | Sim (N=84) | Não (N=11) | |
| Medicamento | | | 0,226 |
| Clonazepam | 67 (79,8%) | 7 (63,6%) | |
| Diazepam | 17 (20,2%) | 4 (36,4%) | |
| Obtenção da Receita | | | 0,101 |
| Consulta médica | 47 (56,0%) | 9 (81,8%) | |
| Renovação da receita | 37 (44,0%) | 2 (18,2%) | |

* Calculado pelo Qui-Quadrado de Pearson

5 DISCUSSÃO

A prevalência de uso prolongado entre os usuários de BZDs encontrada por este estudo foi de 88,4% ($\pm 10\%$; IC= 95%), valor maior que o observado nos estudos internacionais consultados (KURKO et al., 2015; NEUTEL, 2005; SJÖSTEDT et al., 2017). Em comparação com estudos brasileiros, o valor de prevalência foi maior que o observado por Firmino e cols (2011), e semelhante ao encontrado por Alvim e cols (2017) e por Silva, Batista e Assis (2013)

Alvim e cols (2011), em estudo com idosos residentes na cidade de Juiz de Fora (MG) encontraram 85,5% de prevalência de uso crônico de BZDs. O critério de tempo foi o mesmo utilizado pelo nosso estudo, porém, há de se interpretar com cautela esta semelhança, uma vez que a população idosa tende a utilizar mais medicamentos do que a população adulta em geral, como foi o caso da nossa análise.

Da mesma forma, Silva, Batista e Assis (2013) observaram prevalência de 84% de uso de BZD por mais de 6 meses, porém, em estudo desenvolvido junto aos pacientes ambulatoriais de uma Clínica de Psiquiatria de Hospital Universitário no município de João Pessoa (PB).

Na pesquisa conduzida num contexto mais semelhante ao do presente trabalho, entre os usuários de BZDs do serviço de saúde pública do município de Coronel Fabriciano (MG), Firmino e cols. (2011) encontraram prevalência de cerca de 56% de uso prolongado de BZDs.

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde da População do Canadá apontaram 48,4% de prevalência de uso prolongado entre os adultos usuários de BZDs (NEUTEL, 2005). Em um cenário um pouco mais restrito, somente com os usuários de BZDs com comorbidades psiquiátricas e diagnóstico de depressão, ansiedade ou insônia, encontrou-se uma prevalência de 27,3% de uso prolongado, a partir de um levantamento do banco de dados de saúde pública da Suécia (SJÖSTEDT et al., 2017).

Kurko e cols. (2015), em uma revisão sistemática que incluiu 41 levantamentos de banco de dados, verificaram uma proporção relativa de uso prolongado entre os usuários de BZDs que variou de 6% a 76% (média de 24%; IC 95%=13-36%). As estimativas foram maiores quando analisados os estudos que incluíam apenas os idosos, com prevalência de 47% (IC 95%=31-64%) de uso prolongado. Os mesmos autores encontraram evidência robusta da associação entre o uso prolongado e a idade dos usuários de BZDs (KURKO et al., 2015).

Também Sjöstedt e cols. (2017), ao compararem a faixa etária mais jovem (25-44 anos) da população em estudo com a idade mais elevada (85 anos ou mais) encontraram um *OR* de 3,04 (IC 95% = 2,46-3,77), mostrando que as chances de uso em longo prazo aumentam com a idade mais elevada.

Em estudo sobre a prevalência anual de uso de BZD pela população norte-americana, Olfson, King e Schoenbaum (2015) relataram que o percentual de uso de BZDs em longo prazo aumentou com a idade, de 14,7% para a faixa etária de 18-35 anos para 31,4% entre os mais velhos (acima de 65 anos). Manthey e cols. (2011b) calcularam um incremento de 3% na chance de uso crônico de BZD a cada ano de vida, ao estudarem os fatores determinantes do início e da continuação de uso de BZDs no Estudo Holandês de Depressão e Ansiedade (NESDA).

Contrastando estes dados, no presente trabalho, não encontramos associação significativa entre a idade dos entrevistados e o uso prolongado de clonazepam/diazepam ($p=0,08$), considerando as três faixas etárias nas quais a idade foi categorizada. Uma razão provável para a variável idade não ter sido previsora do uso prolongado na população em estudo foi a forma da coleta de dados. Como se entrevistou apenas os usuários de BZDs que estavam presentes nas farmácias no momento da dispensação e não se considerou um respondente

próximo, assim, possivelmente muitos usuários de BZDs com idade avançada e dependente de cuidados de saúde não foram incluídos. Isso pode ter levado a uma distorção nos dados referentes à idade.

Na população analisada não evidenciamos associação entre o uso prolongado de BZDs e a renda familiar ou a escolaridade ($p=0,680$ e $0,602$, respectivamente). Em oposto, Sjöstedt e cols. (2017), relataram que indivíduos com renda média e baixa, de acordo com os critérios considerados pelo estudo, tiveram 30% maior probabilidade de fazerem uso prolongado ($OR = 1,30$, IC 95%: 1,15-1,46) do que aqueles com maior renda. O mesmo foi visto para o critério de escolaridade, já que as pessoas com ensino médio completo ou incompleto tiveram maior chance de utilização em longo prazo de BZD quando comparados aos indivíduos com educação de nível superior ($OR = 1,25$, IC 95%=1,15-1,38).

Na população estudada pelo presente trabalho, a situação conjugal foi uma característica que não se manteve significativamente associada ao uso prolongado de BZD ($p = 0,219$); o mesmo resultado foi encontrado por Manthey e cols. (2011b) com os participantes do Estudo Holandês de Depressão e Ansiedade (NESDA). Em contraponto, um estudo com a população italiana revelou uma associação positiva da “viuvez” com o uso geral e o padrão de uso crônico de BZDs (MAGRINI et al., 1996).

Os resultados do presente estudo apontaram que o gênero foi a única característica local que se manteve associada ao uso crônico de BZDs, sendo que, na população em estudo, as mulheres têm cerca de 4,5 vezes mais chances de fazer uso prolongado do que os homens ($OR= 4,48$; IC95%= 1,13-17,73). Este resultado contrasta com o encontrado por outros autores, que estudaram grupos de pacientes com depressão e ansiedade; e depressão, ansiedade e insônia, respectivamente (MANTHEY et al., 2011b; SJÖSTEDT et al., 2017). Nestes trabalhos, ficou demonstrado que o gênero não estava associado ao uso de BZDs em longo prazo.

Kurko e cols. (2015), em uma revisão sistemática sobre uso prolongado de BZDs, encontraram resultados mistos nos trabalhos considerados quanto à associação entre gênero e o uso de BZDs em longo prazo.

Já no Brasil, os dados do “II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil” (2005) apontam para um predomínio nítido de uso de BZDs para o sexo feminino, cerca de 2 a 3 vezes maior, quando comparado ao masculino na população em geral. Entre os usuários de BZDs considerados dependentes destes fármacos encontrou-se também uma prevalência cinco vezes maior entre as mulheres (BRASIL, 2005).

O fato das mulheres mostrarem-se mais preocupadas com a própria saúde (ANDRADE et al., 2002), somado às mudanças consideráveis no papel da mulher na sociedade, tais como o acúmulo de tarefas decorrentes da realização de atividade profissional – em função do aumento da participação no mercado formal de trabalho –, além do cuidado da família e do domicílio, podem ter contribuído para ampliar os problemas de saúde mental na população feminina (SENICATO; LIMA; BARROS, 2016). Estes são motivos possíveis para explicar o maior consumo de BZDs entre o sexo feminino e a associação entre gênero e o uso em longo prazo, na população analisada pelo presente trabalho.

No presente estudo, evidenciamos que a insônia foi a principal causa para o uso de BZDs (62,1%), seguida da associação de insônia e ansiedade (11,6%). A insônia e a ansiedade também foram as principais indicações de uso dos BZDs encontrada por Simon e Ludman (2006), ao analisarem o uso de BZDs pela população idosa no contexto da atenção primária à saúde em Washington, EUA. Corroborando nossos dados, encontrou-se que o uso de BZDs em longo prazo é mais provável como hipnótico do que como ansiolítico (DONOGHUE; LADER, 2010).

Quanto ao consumo de BZDs, a DED média encontrada pelo estudo, 43,7 mg, é considerada uma alta dosagem. Um Consenso de especialistas definiu que doses maiores que 20 mg por dia em DED para pacientes com 65 anos ou mais e 40 mg ou mais para pacientes mais jovens são definidas como doses diárias altas (SOUMERAI et al., 2003). Além disso, a média de uso foi maior que 4 DDD (Dose Diária Definida). A DDD é a dose de manutenção média utilizada diária para um medicamento usado na sua principal indicação em adultos. No caso do diazepam, a DDD é de 10 mg (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Bramness e Sexton (2011), em relatório sobre a comercialização de BZDs na Noruega, calcularam um consumo médio de 0,3 DDD. O consumo revelado pelo presente estudo também é bem maior que o encontrado em um estudo de corte do Japão, sobre os fatores associados com a continuação e interrupção das prescrições de BZDs. No artigo citado, tendo como referência a dose de diazepam, apenas 3,7% da população considerada consumia BZDs em dose maior que 1 DDD. A maioria (46,1%) utilizava uma dosagem de BZD entre 0,1 e 0,5 DDD (TAKESHIMA et al., 2016).

Relacionamos o consumo de altas doses de BZDs revelado pelos nossos dados, entre outros motivos, ao tempo de uso. Considerando que os BZDs causam tolerância, acreditamos que o período prolongado de tratamento ao qual a maioria dos pacientes que entrevistamos é submetida possa ser a principal razão para o uso de doses cada vez maiores para a busca do efeito farmacológico inicial dos BZDs. Além disso, o fato de metade dos pacientes obterem NRBs sem passar por consulta médica, possivelmente, contribui indiretamente para este consumo elevado, uma vez que a facilidade do acesso à obtenção do medicamento aumenta o uso prolongado.

No nosso levantamento, 66,3% dos pacientes relataram uso contínuo de outras substâncias psicotrópicas, além dos BZDs. No serviço de saúde pública de Coronel Fabriciano (MG), Firmino e cols. (2011) também verificaram que mais da metade dos pacientes que receberam prescrição de BZDs utilizavam pelo menos mais um psicotrópico. Embora seja comum a necessidade de associação de medicamentos no manejo de doenças mentais, esse uso está associado ao aumento de interações medicamentosas, principalmente os efeitos aditivos de depressão do SNC provocados pelos fármacos (FIRMINO et al., 2011). Em vista da falta de avaliação médica referida por cerca de metade dos entrevistados pelo nosso estudo, a associação de psicotrópicos torna-se preocupante.

Nossos resultados apontam que os clínicos gerais são os maiores responsáveis pelo início do tratamento com BZDs (43,2%). Nordon e Hübner (2009), em estudo de revisão sobre a prescrição de BZDs por clínicos gerais na atenção primária, mostraram que o motivo mais citado e comum para essa prática, em todos os artigos analisados, foi a falta de tempo, o que impediria que os médicos clínicos gerais fornecessem outras

orientações, também importantes, para as queixas de insônia e ansiedade dos seus pacientes.

Sirdifield e cols. (2013) realizaram uma revisão sistemática de estudos qualitativos explorando as experiências e percepções dos médicos da atenção primária sobre a prescrição de BZDs. Eles relatam que os clínicos expressam preocupação quanto ao acesso de seus pacientes às alternativas de tratamento aos BZDs. Ademais, uma barreira para o processo de mudança dos médicos quanto à prescrição de BZDs é a necessidade de maior tempo para tratar os problemas (psicossociais) dos pacientes através de tratamentos alternativos (e a falta de remuneração por estes tratamentos). Os autores relatam também a visão desses médicos de que a prescrição de BZDs é uma solução de "ação rápida" tanto para o paciente como para os próprios médicos.

Analisando a percepção dos médicos e dos usuários de BZDs quanto à prescrição contínua desses medicamentos, Parr e cols. (2006), relatam que a continuação da prescrição era comum e, possivelmente, relacionada com a falta de tempo dos clínicos ou a falta de vontade para realizarem uma abordagem mais ampla no sentido de estimular a interrupção de uso dos BZDs. Esta relutância também foi relacionada ao reconhecimento de que, ao longo prazo, os usuários provavelmente já seriam dependentes de BZDs e uma tentativa de intervenção seria inútil já que os pacientes não demonstravam motivação para mudanças. Houve também o relato dos médicos de não questionarem a prescrição de outros colegas clínicos gerais.

Acreditamos que estes motivos relatados no trabalho de Parr e cols. (2006), somados a nossa observação de um número de pacientes muito maior que a oferta de consultas médicas no município de Criciúma e, no SUS de forma geral, são determinantes para a prática de renovação de NRBs sem avaliação. Apesar de essa atividade ser observada com muita frequência na rotina dos profissionais de saúde, não existe, na literatura consultada, trabalhos com grande número de participantes revelando dados que esclareçam e dimensionem essa prática. Lins de Souza, Opaleye e Noto (2013), em pesquisa qualitativa sobre padrões de uso indevido de BZDs entre mulheres, relatam que, entre as 33 entrevistadas, 25 referiram obter a receita com um médico de referência sem a necessidade de passar em uma consulta todas as vezes para conseguir a prescrição. Além disso, duas pacientes afirmaram

nunca ter tido acompanhamento e que adquiriam os medicamentos com parentes, médico amigo/conhecido, ou amigo/familiar que trabalha em locais onde possuem acesso fácil ao BZD ou a prescrições.

A prescrição de BZDs como ansiolíticos e hipnóticos de uso contínuo é uma questão preocupante para profissionais de saúde, pacientes e órgãos reguladores (DONOGHUE; LADER, 2010). Segundo Parr e cols. (2006), os pacientes usuários de BZDs relataram que os medicamentos ajudam a manter as emoções, os pensamentos sob controle e reduzem o impacto negativo de circunstâncias desagradáveis ocorridas em suas vidas. No entanto, uma preocupação relatada por parte dos usuários foi que os médicos não sugeriram a possibilidade de interrupção do uso de BZD, além da percepção de que os farmacêuticos forneceram orientações limitadas quanto ao uso desses medicamentos (PARR et al., 2006).

Apenas 10,5% dos nossos usuários entrevistados atribuíram EAs ao uso de clonazepam/diazepam, sendo mais frequente a “perda de memória” ou “esquecimento”. No grupo de mulheres entrevistadas por Lins de Souza, Opaleye e Noto (2013), menos da metade relatou percepção de risco frente ao seu consumo de BZDs. As que fizeram alguma referência aos riscos citaram a possibilidade de causar dependência, “problemas na memória”, diminuição/alteração de reflexos na direção de veículos e incoordenação motora.

A falta de esclarecimento parece facilitar a cronificação do uso de BZDs, uma vez que o usuário não avalia os riscos aos quais se submete. (ORLANDI; NOTO, 2005). Acreditamos que a falta de orientações dos farmacêuticos e médicos sobre os EAs dos BZDs é um fator determinante para que os pacientes não fiquem atentos aos sinais desagradáveis que possam sentir e não consigam relacioná-los ao uso de BZDs.

Uma pesquisa realizada em Curitiba (PR) apontou que somente 13% dos adultos entrevistados durante a aquisição de BZDs referiu ter recebido do médico as orientações principais sobre os EAs dos BZD, consideradas pelos autores como as mais importantes (diminuição da atenção, interação com álcool e risco potencial de dependência), enquanto 19% dos indivíduos não receberam nenhuma orientação (AUCHEWSKI et al., 2004).

No contexto do nosso estudo, 57,8% dos entrevistados relataram desejo de parar de usar a substância, revelando uma

importante demanda que pode ser atendida pela assistência farmacêutica. Somado a isso, o fato da maioria dos usuários (90,5%) obterem suas NRBs através do SUS são, a nosso ver, uma vantagem para a aplicação de estratégias de racionalização do uso desses fármacos. Considerando que o sistema de saúde do município de Criciúma utiliza prontuário eletrônico, ao qual os profissionais de saúde têm acesso, é possível, por exemplo, que o farmacêutico registre as orientações dadas aos usuários no momento da dispensação de BZDs. Assim, os médicos e demais profissionais do SUS que assistem determinado paciente podem ter conhecimento das informações que ele já recebeu e podem incentivar e iniciar uma RGD quando possível, numa abordagem multiprofissional iniciada pela assistência farmacêutica, a exemplo do sugerido por Peruch e Maragno (2017).

Uma importante estratégia multiprofissional para reduzir o uso de BZDs provém da Holanda. Em primeiro lugar, os médicos clínicos gerais tentaram limitar o número de novos indivíduos a quem prescreviam um BZD. Já no contexto da assistência farmacêutica, os pacientes identificados como usuários iniciais, aqueles que estavam retirando algum BZD pela primeira ou segunda vez na farmácia, eram orientados pelo farmacêutico numa tentativa de prevenir o uso crônico. O estudo analisou dados de consumo de BZD dos anos de 1998 a 2008, sendo que em 2001 a intervenção começou a ser implantada. A prevalência de uso de BZDs por faixa etária diminuiu de forma constante ao longo do tempo e, para ambos os sexos, a taxa de redução de uso de BZDs tornou-se significativamente maior após o ano de 2001 (BIJLSMA et al., 2013).

Outra experiência com os usuários de BZDs mostrou resultados significativos em reduzir o uso prolongado. Em farmácias comunitárias de Montreal, Canadá, Tannenbaum e cols. (2014) testaram, entre adultos com 65 anos de idade ou mais e que faziam uso prolongado de BZDs, uma intervenção de educação direta que descrevia os riscos do uso destes fármacos e um protocolo de RGD. O grupo controle consistia de usuários de BZDs atendidos da forma habitual nas farmácias. Os resultados mostram que a cessação completa de uso de BZDs foi alcançada por 40 participantes dos 148 (27%) do grupo intervenção, comparado com 7 dos 155 (5%) participantes do grupo controle. Assim, houve uma probabilidade 8 vezes maior de alcançar a interrupção entre aqueles pacientes que

receberam a intervenção em comparação com o grupo que não recebeu ($OR= 8,1$; $IC95\%$, 3,5-18,5). Além disso, os autores discutem que a educação direta ao paciente, sem o envolvimento inicial do médico, provavelmente promove a adesão à interrupção do uso de BZDs e permite que o usuário de medicamentos seja um sujeito atuante para iniciar discussões sobre o gerenciamento de sua terapia medicamentosa (TANNENBAUM et al., 2014).

No entanto, devemos ressaltar que as limitações do presente estudo provêm de três questões que consideramos as principais: o autorrelato; o viés de memória; e a forma e o local onde foram coletados os dados. A respeito desta última questão, pode-se considerar a possibilidade de mascaramento nas respostas de alguns entrevistados principalmente nas perguntas sobre “o desejo de diminuir ou interromper o uso de BZDs”, “tentativas prévias de interrupção” e a forma de obtenção da NRB. Levantamos essa possibilidade visto que as entrevistas foram realizadas dentro das farmácias onde os participantes costumam retirar seus medicamentos periodicamente de forma gratuita. Assim, temos que considerar que alguns respondentes possam ter ficado receosos sobre a continuação da obtenção de suas receitas e/ou medicamentos, apesar do esclarecimento sobre os objetivos da pesquisa, no momento do convite para a participação. Ademais, o fato de não considerarmos um respondente próximo, mas somente usarmos neste trabalho os usuários de medicamentos que estavam presentes nas farmácias no momento da dispensação, pode, como já colocado anteriormente, ter causado distorção no perfil de idade dos usuários de BZD.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os usuários de BZDs atendidos pelas farmácias públicas de Criciúma, SC, são, na maioria, mulheres, com idade entre 46 e 60 anos, casadas, com baixa escolaridade e baixa renda mensal.

Consideramos que o uso prolongado de BZDs no local é preocupante, uma vez que a prevalência revelada pela nossa pesquisa foi maior do que todas as demais consultadas na literatura. Na população de estudo, a única característica que se

mostrou positivamente associada ao uso crônico de BZDs foi o gênero feminino.

Os principais motivos que levaram as pessoas a iniciarem o uso de clonazepam ou diazepam foram a insônia e a ansiedade. Além disso, os clínicos gerais foram os responsáveis pelo início do tratamento na maior parte dos casos.

As NRBs retidas nas farmácias públicas provêm quase totalmente de atendimentos do SUS. Porém, cerca da metade dos pacientes declarou que não necessitou passar por consulta médica para obtenção da prescrição. Apesar da falta de orientação gerada por essa prática, a maior parte dos usuários de BZDs revelou desejo de parar de usar o medicamento e relatou tentativas anteriores de interrupção do uso ou diminuição da dose de BZDs.

Nossos dados revelam um cenário preocupante, porém, apontam também algumas possibilidades de mudança através da atuação do profissional farmacêutico para esta demanda não atendida de pacientes dispostos a interromper o uso de clonazepam/diazepam.

Sabendo-se que o método mais eficaz para o tratamento da dependência aos BZDs é a RGD, recomendamos, como uma estratégia para diminuir o uso crônico, o acesso ao medicamento clonazepam na apresentação de gotas. Esta apresentação consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, mas, no município de Criciúma ela é disponibilizada apenas para uso pediátrico. Entendemos que a ampliação do acesso ao medicamento àqueles pacientes submetidos a algum acompanhamento médico ou farmacêutico de RGD, facilitaria e incentivaria a interrupção do uso, uma vez que as gotas podem ser facilmente reduzidas a cada semana do tratamento enquanto os comprimidos disponíveis atualmente precisam ser partidos e o ajuste de dose torna-se mais complexo.

Entretanto, juntamente com a inclusão da apresentação do clonazepam na forma de gotas na REMUME, é extremamente necessário que os profissionais atuantes nas farmácias do SUS trabalhem voltados aos serviços de cuidado farmacêutico aos pacientes. Neste âmbito, podem-se destacar dois pontos que, em longo prazo, acreditamos melhorar o cenário atual.

Primeiro, recomendamos que todos os farmacêuticos atuantes no SUS, mesmo aqueles das farmácias que não dispensam BZDs, realizem uma dispensação orientada para os

riscos de uso destes medicamentos. Assim, o paciente seria alertado basicamente sobre a tolerância em longo prazo, o risco de dependência, os EAs e as interações dos BZDs com outros fármacos. Essa prática, se tomada como rotina na dispensação, beneficiaria os usuários iniciais, que muitas vezes não têm conhecimento sobre os riscos do uso prolongado e passariam a ser mais atentos para relacionar sinais desagradáveis aos EAs do seu tratamento com BZDs. Esta abordagem poderia ser utilizada para prevenção do uso crônico.

Em segundo lugar, os farmacêuticos, ao identificarem os pacientes que já fazem uso prolongado, devem iniciar uma abordagem de cuidado que possibilite uma tentativa de interrupção ou diminuição do uso do BZD. Esse caminho transpassa várias etapas que, a nosso ver, podem ser iniciadas pela assistência farmacêutica, mas que precisam estar inseridas dentro de uma estratégia de cuidado multiprofissional. Assim, o farmacêutico inicialmente alertaria estes pacientes sobre vários aspectos: riscos de uso prolongado, a forma de RGD, medidas de higiene do sono, entre outras. Além disso, deve-se fazer o registro dessas orientações para que outros profissionais de saúde possam ter acesso. É necessário também que se estabeleça parceria com os médicos, principalmente clínicos gerais, para que eles possam ser sensibilizados e avaliem o risco/benefício do tratamento com BZDs de cada paciente individualmente. Ademais, a consolidação de acordos de colaboração entre os farmacêuticos e médicos com relação ao incentivo de reduzir o uso crônico de BZDs significa que cada profissional possa auxiliar o paciente dentro de seus limites legais de atuação, considerando a responsabilidade legal pela prescrição de medicamentos controlados.

Além disso, sabendo-se que a psicoterapia pode auxiliar os pacientes usuários crônicos de BZDs, entendemos que o encaminhamento do serviço de assistência farmacêutica ao serviço de psicologia incrementaria a redução do uso crônico. Essa possibilidade de encaminhamento, considerando apenas os pacientes submetidos ao acompanhamento de RGD, ou seja, aqueles que já passaram por avaliação médica anteriormente, poderia concretizar o cuidado multiprofissional e integrado que se busca. Isto também poderia significar uma economia de tempo para o paciente que já se encontra motivado no tratamento de dependência aos BZDs; e uma economia de despesas para o

sistema de saúde uma vez que não seria necessária uma nova consulta médica para que ele encaminhe o paciente ao psicólogo.

Por fim, acreditamos que estas ações aplicadas conjuntamente, a inclusão de uma apresentação de BZD que facilite a RGD e a implantação de ações de cuidado farmacêutico em parceria com outros profissionais de saúde, possam prevenir o uso crônico de BZDs e aumentar a eficácia dos tratamentos de interrupção do uso.

Apesar da abrangência local que caracteriza o presente trabalho e das sugestões de práticas de prevenção e redução do uso crônico de BZDs serem pensadas para nossa realidade, acreditamos que as propostas apresentadas aqui também possam ser aplicadas em outros cenários. Ainda que a responsabilidade legal pela prescrição de BZDs seja dos profissionais médicos, é dever do farmacêutico manter os pacientes informados sobre os benefícios e riscos de seu tratamento, orientá-los sobre os EAs, as desvantagens do tratamento prolongado e ser motivador de mudanças que melhorem a qualidade de vida dos pacientes. Assim, trabalhando em conjunto com outros profissionais de saúde, o farmacêutico poderia implantar essas práticas sugeridas também em outros cenários de atuação onde seja possível trabalhar para o cuidado integrado ao paciente.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, O.P.; DRATCU, L.; LARANJEIRA, R.R. **Manual de Psiquiatria**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1996.
- ALVIM, M.M., et al. Prevalência e fatores associados ao uso de benzodiazepínicos em idosos da comunidade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. v.20, n. 4, p. 463-474, 2017.
- AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS (AHFS) drug information McEvoy GK, ed. **Benzodiazepines general statement**. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists; 2004:2372-80.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5ª edição. DSM-V-TR. Porto Alegre: Artmed; 2013.
- ANDRADE, L. et al. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 37, n. 7, p. 316-325, 2002.
- ATAK, J.R. The benzodiazepine binding site of GABA A receptors as a target for the development of novel anxiolytics. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 14, n. 5, p.601-618, 2005.
- ATAK, J.R. GABA-A receptor subtype-selective modulators. I. 2/3-selective agonists as non-sedating anxiolytics. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.11, p. 1176-1202, 2011.
- ANTHIERENS, S. et al. The lesser evil? Initiating a benzodiazepine prescription in general practice: a qualitative study on GPs' perspectives. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**, v. 25, n. 4, p. 214-219, 2007.
- ASHTON, H. **Benzodiazepines: How they work and how to withdraw**. The Ashton Manual. Newcastle, UK; 2002. Disponível

em: <https://emedicine.medscape.com/article/2172250-overview>. Acesso em 03 nov 2017.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO (ABSONO). **III Consenso Brasileiro de Insônia. Insônia: do diagnóstico ao tratamento**, 2013. Disponível em: <http://www.absono.com.br/abms/wp-content/uploads/newcontent/ConsensoInsomnia2013.pdf>. Acesso em 26 fev 2017.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB). **Abuso e dependência de benzodiazepínicos**, 2013. Disponível em: http://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/abuso_e_dependencia_de_benzodiazepinicos/files/assets/common/downloads/publication.pdf. Acesso em 25 fev. 2017.

AUCHEWSKI, L. et al. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 26, n. 1, p. 24-31, 2004.

BACHHUBER, M.A. et al. Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States, 1996–2013. **American Public Health Association**, v. 106, n. 4, 2016.

BASILE, R.P. **Uma revisão sistemática e meta-análise sobre os eventos adversos decorrentes do uso de benzodiazepínicos por idosos**. 2014. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2014.

BENSON, J.A. et al. Pharmacology of recombinant γ -aminobutyric acid receptors rendered diazepam-insensitive by point-mutated α -subunits. **Federation of European Biochemical Societies**, v. 431, p. 400-404, 1998.

BENZODIAZEPINE PATHWAY, PHARMACOKINETICS. Disponível em: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165111375>. Acesso em: 03 dez 2017.

BERDOT, S. et al. Inappropriate medication use and risk of falls—a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. **BioMed Central Geriatrics**, v. 9, n. 1, p. 30, 2009.

BERNIK, M.A.; SOARES, M.B.; SOARES, C.N. Benzodiazepinics: patterns of use, tolerance and dependence. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 48, n. 1, p. 131-137, 1990.

BIJLSMA, M.J. et al. Assessing the effect of a guideline change on drug use prevalence by including the birth cohort dimension: the case of benzodiazepines. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 22, n. 9, p. 933-941, 2013.

BILLIOTI DE GAGE, S.; PARIENTE, A.; BÉGAUD, B.. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 14, n. 5, p. 733-747, 2015.

BRAMNESS, Jørgen G.; SEXTON, Joe A. The basic pharmacoepidemiology of benzodiazepine use in Norway 2004-9. **Norwegian Journal of Epidemiology**, v. 21, n. 1, 2011.

BRASIL. Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Portaria nº344, de 12 de maio de 1998. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em 30 nov 2017.

BRASIL. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD). **II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país**. Carlini E.A.(superv). Brasília: SENAD, 2005.

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação (NUREM)/ Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias (GERAE). **Boletim Saúde & Economia: Transtornos de Ansiedade**, ano V, n. 10, p. 1-5, 2013 (a). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Sa>

%C3%BAde+e+Economia+n%C2%BA+10/a45e002d-df42-4345-a3a2-67bf2451870c Acesso em: 26 jun 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde Mental. **Cadernos de Atenção Básica**, n. 34 – Brasília: Ministério da Saúde, 2013 (b). 176 p.

BRASIL. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD). **Prevenção dos problemas relacionados ao uso de drogas: capacitação para conselheiros e lideranças comunitárias**. 6. ed, 2014, 312p.

BRASIL. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD). Sistema para detecção do uso abusivo e dependência de substâncias psicoativas (SUPERA). **Efeitos de substâncias psicoativas: módulo 3**. 9. ed. , 2016. 70 p.

BULAT, T. et al. Clinical practice algorithms: Medication management to reduce fall risk in the elderly—Part 3, benzodiazepines, cardiovascular agents, and antidepressants. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 20, n. 2, p. 55-62, 2008.

CHARLSON, F. et al. A systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 18, n. 2, p.93-103, 2009.

CRESTANI, F.; MÖHLER, H.; RUDOLPH, U. Anxiolytic-like action of diazepam: mediated by GABAA receptors containing the $\alpha 2$ -subunit. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 22, n. 8, p. 403, 2001.

CRICIUMA. Secretaria do Sistema de Saúde. **Plano Municipal de Saúde 2010-2013**. 129 p, 2009.

DELL'OSSO, B.; LADER, M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. **European Psychiatry**, v. 28, n. 1, p.7-20, 2013.

DONOGHUE, J.; LADER, M. Usage of benzodiazepines: a review. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 14, n. 2, p. 78-87, 2010.

FARZAMPOUR, Z.; REIMER, R.J.; HUGUENARD, J. Endozepines. **Diversity and functions of GABA receptors: A Tribute to Hanns Möhler**, Part A, p.147-164, 2015.

FIRMINO, K.F. et al. Fatores associados ao uso de benzodiazepínicos no serviço municipal de saúde da cidade de Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 6, p.1223-1232, 2011.

GRIFFIN III, C.E. et al. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. **The Ochsner Journal**, v. 13, n. 2, p. 214-223, 2013.

IBGE. **Santa Catarina: Criciúma: Serviços de Saúde.**

Disponível em:

<<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=420460&idtema=5&search=santa-catarina|criciuma|servicos-de-saude-2009>>. Acesso em 17 maio 2016.

ISACSON, D. et al. Long-term use of benzodiazepines in a Swedish community: An eight-year follow-up in a Swedish community: An eight-year follow-up. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 45, n. 4, p. 429-436, 1992.

JANN, M.; KENNEDY, W.K; LOPEZ, G. Benzodiazepines: a major component in unintentional prescription drug overdoses with opioid analgesics. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 27, n. 1, p. 5-16, 2014.

KATZUNG, B.G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J. **Farmacologia básica e clínica**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KURKO, T.A.T. et al. Long-term use of benzodiazepines: definitions, prevalence and usage patterns—a systematic review of register-based studies. **European Psychiatry**, v. 30, n. 8, p. 1037-1047, 2015.

LADER, M. Benzodiazepines revisited—will we ever learn? **Addiction**, v. 106, n. 12, p. 2086-2109, 2011.

LANDI, F. et al. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. **The Journal of Gerontology**, v. 60, n. 5, p. 622-626, 2005.

LICATA, S.C.; ROWLETT, J.K. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA_A receptor modulation and beyond. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 90, n. 1, p.74-89, 2008.

LINS DE SOUZA, A.R.; OPALEYE, E.S.; NOTO, A.R. Contextos e padrões do uso indevido de benzodiazepínicos entre mulheres. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 4, 2013.

MAGRINI, N. et al. Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 50, n. 1-2, p. 19-25, 1996.

MANDRIOLI, R.; MERCOLINI, L.; RAGGI, M. Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. **Current Drug Metabolism**, v. 9, n. 8, p.827-844, 2008.

MANTHEY, L. et al. Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 2, p. 263-272, 2011 (a).

MANTHEY, L. et al. Determinants of initiated and continued benzodiazepine use in the Netherlands study of depression and anxiety. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 31, n. 6, p. 774-779, 2011 (b).

MICROMEDEX, Thomson. Micromedex® Healthcare Series.**DRUGDEX Evaluations**, 2017.Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>. Acesso em: 26 jun 2017.

MILLER, N.S.; GOLD, M.S. Management of withdrawal syndromes and relapse prevention in drug and alcohol dependence. **American Family Physician**.. V, 58, n.1, p.139-46, 1998. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/1998/0701/p139.html>. Acesso em 09 dez 2017.

NEUTEL, C.I.. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. **International Review of Psychiatry**, v. 17, n. 3, p. 189-197, 2005.

NEUROTRANSMISSORES, DROGAS E DOENÇAS MENTAIS. Disponível em: <http://neuromed94.blogspot.com.br/2011/> Acesso em 03 dez 2017.

NORDON, D.G.; HÜBNER, C.V.K. Prescrição de benzodiazepínicos por clínicos gerais. **Diagnóstico & Tratamento**, v. 14, n. 2, p. 66-9, 2009.

NORDON, D.G. et al. Características do uso de benzodiazepínicos por mulheres que buscavam tratamento na atenção primária. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 31, n.3, p.152-158, 2009.

NOTO, A.R. et al. Internações por transtornos mentais e de comportamento decorrentes de substâncias psicoativas: Um estudo epidemiológico nacional do período de 1988 a 1999. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**,v. 51, n.2, p. 113-121, 2002.

NUTT, D.J. Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders. **International Journal of Neuropsychiatric Medicine**, v. 10, p.49–56, 2005.

O'BRIEN, C.P. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 66, Supl 2, p.28-33, 2005.

OLFSON, M.; KING, M.; SCHOENBAUM, M. Benzodiazepine use in the United States. **Journal of the American Medical Association Psychiatry**, v. 72, n. 2, p. 136-142, 2015.

OLIVERA, M. et al. Effect of common NAT2 variant alleles in the acetylation of the major clonazepam metabolite, 7-minoclonazepam. **Drug Metabolism Letters**, v. 1, n. 1, p. 3-5, 2007.

OLSEN, R,W.; SIEGHART, W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ -aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. **Pharmacological Reviews**, v. 60, n. 3, p.243-260, 2008. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10 (2008)**. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm> Acesso em 03 nov 2017.

ORLANDI, P.; NOTO, A.R. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 1, 2005.

PARIENTE, A. et al. The benzodiazepine–dementia disorders link: current state of knowledge. **CNS drugs**, v. 30, n. 1, p. 1-7, 2016.

PARR, J.M. et al. Views of general practitioners and benzodiazepine users on benzodiazepines: A qualitative analysis. **Social Sciences & Medicine**, v. 62, n. 5, p.1237-1249, 2006.

PERUCH, Maria H. MARAGNO, C.A.D. Cuidado farmacêutico aos usuários de benzodiazepínicos: uma proposta para reduzir o uso prolongado. 2017. No prelo.

REIS, Marcelo Menezes. **Estatística aplicada à administração**. Florianópolis: Departamento de Ciências da Administração, UFSC, 2008. 280p.

REYNOLDS, L.M et al. Differential roles of GABAA receptor subtypes in benzodiazepine-induced enhancement of brain-

stimulation reward. **Neuropsychopharmacology Reviews**, v. 37, n. 11, p.2531-2540, 2012.

RICHARDSON, R.J. **Pesquisa Social: métodos e técnicas**. São Paulo: Atlas, 1999.

RISS, J. et al. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 118, n. 2, p.69-86, 2008.

RUDOLPH, U. et al. Benzodiazepine actions mediated by specific γ -aminobutyric acid_A receptor subtypes. **Nature**, v. 401, p.796-800, 21 out. 1999.

SENICATO, C.; LIMA, M.G.; BARROS, M.B.A. Ser trabalhadora remunerada ou dona de casa associa-se à qualidade de vida relacionada à saúde? **Cadernos de Saúde Pública**. n. 32, 2016.

SILVA, S.R.F. **Farmacocinética do diazepam**. 2013. 79 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2013.

SILVA, R.O.; BATISTA, L.M.; ASSIS, T.S. Análise do perfil de uso de benzodiazepínicos em usuários de um hospital universitário da Paraíba. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.94, n.1, p. 59-65, 2013.

SIMON, G.E.; LUDMAN, E.J. Outcome of new benzodiazepine prescriptions to older adults in primary care. **General Hospital Psychiatry**, v. 28, n. 5, p. 374-378, 2006.

SIRDIFIELD, C. et al. General practitioners' experiences and perceptions of benzodiazepine prescribing: systematic review and meta-synthesis. **BioMed Central Family Practice**, v. 14, n. 1, p. 191, 2013.

SJÖSTEDT, C. et al. Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. **Psychiatry Research**, v. 249, p. 221-225, 2017.

SOUMERAI, S.B. et al. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. **Psychiatric Services**, v. 54, n.7, p. 1006-1011, 2003.

SOUTH AUSTRALIA. Benzodiazepine equivalents. Management of benzodiazepine withdrawal.2014. Disponível em: <http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/clinical+resources/clinical+topics/substance+misuse+and+dependence/substance+withdrawal+management/benzodiazepine+withdrawal+management>. Acesso em 09 dez 2017.

SOYKA, M. Treatment of benzodiazepine dependence. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 12, p. 1147-1157, 2017.

TANNENBAUM, C. et al. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. **Journal of the American Medical Association Internal Medicine**, v. 174, n. 6, p. 890-898, 2014.

TAKESHIMA, N. et al. Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: A cohort study based on A large claims database in Japan. **Psychiatry Research**, v. 237, p. 201-207, 2016.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Laboratório de Epidemiologia e Estatística da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LEE). **Tamanho de amostra para pesquisa em Ciências da Saúde**. Disponível em:http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/calculo_amostra.html. Acesso em 02 fev 2017.

VINKERS, C.H; OLIVIER, B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA_A receptor modulators? **Advances in Pharmacological Sciences**, 2012.

WICK, J.Y.The history of benzodiazepines.**The Consultant Pharmacist**, v. 28, n. 9, p.538-548, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Programme on substance abuse: rational use of benzodiazepines.** Geneva: World Health Organization, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology**, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2014, Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05BA01&showdescription=yes. Acesso em 09 dez 2017.

APÊNDICE A- Formulário utilizado para a coleta de dados

| | |
|--|---------------|
| Formulário para coleta de dados do Projeto “PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS USUÁRIOS E PREVALÊNCIA DE USO CRÔNICO DE CLONAZEPAM E DIAZEPAM DISPENSADOS NAS FARMÁCIAS PÚBLICAS MUNICIPAIS DE CRIÇUAMA- SC” Mestrado Profissional em Farmacologia – UFSC | |
| Nome usuário: | |
| Nome do respondente (caso houver): | |
| Endereço: | |
| Telefone: () | |
| Variáveis sociodemográficas | |
| Sexo: () F () M | Idade: |
| Situação conjugal: () solteiro () casado () viúvo () divorciado | |
| Escolaridade: () não sabe ler e escrever () fundamental incompleto () fundamental completo- até 8ª série () médio – até 3º ano do 2º grau () superior - faculdade | |
| Renda familiar mensal: () até 1 salário mínimo (SM) () 1-2 SM () 3-4 SM () 4-5 SM () Maior que 5 SM | |
| Variáveis farmacoterapêuticas | |
| Qual BZD faz uso: () clonazepam () diazepam __ mg | |
| Quantidade de clonazepam ao dia: ____ cp | |
| Quantidade de diazepam ao dia: ____ cp | |
| Há quanto tempo você usa este (s) medicamento? () meses () anos | |
| Para que o médico lhe deu este medicamento? () não consegue dormir () ansiedade () outros: _____ | |
| Quem lhe deu este medicamento pela primeira vez: Dr(a) _____ | |
| Quem lhe dá a receita atualmente: Dr(a) _____ () consulta agendada na UBS () renovação da receita na UBS () médico particular () CAPS | |
| Origem da receita: () SUS () Particular | |
| Faz uso de outros medicamentos psicoativos (antidepressivos ou ansiolíticos)? () S () N Quais? _____ | |
| Este medicamento lhe causa algum mal? () S () N _____ | |
| Sente vontade de parar de usar? () S () N | |
| Já tentou parar de usar ou diminuir a dose? () S () N | |

Adaptado de Nordon et al (2009).

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido utilizado nas entrevistas



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) , na qualidade de participante, a ingressar na pesquisa “Perfil epidemiológico dos usuários e prevalência de uso crônico de benzodiazepínicos dispensados pelas farmácias públicas municipais de Criciúma”.

JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PROCEDIMENTOS: O motivo que nos leva a estudar o uso de benzodiazepínicos em nosso município é a observação, na prática, do alto consumo destes medicamentos e os riscos associados com o seu uso prolongado. Os objetivos principais deste projeto são: conhecer os usuários destes medicamentos, saber a quanto tempo usam clonazepam e/ou diazepam e identificar os pacientes que estejam dispostos a diminuir seu uso. Sabe-se que estes medicamentos constam da lista de Controle Especial, são conhecidos como “medicamentos de tarja preta” (controlados pela Portaria 344/ 1998 da ANVISA) e, portanto, necessitam de receita médica e notificação (receita azul) para serem dispensados. Apesar disso, sem o adequado acompanhamento de duração e eficácia do tratamento, o seu uso pode se prolongar para além do que é recomendado, já que eles podem causar dependência. Por isso, é essencial que os farmacêuticos tenham conhecimento dos usuários destes medicamentos para que possam, em momento oportuno e em conjunto com outros profissionais, praticar ações gerais de educação em saúde e aconselhamento visando o estímulo à diminuição do uso de clonazepam/ou diazepam, de acordo com o risco/benefício de cada caso. Os dados utilizados no trabalho serão coletados por meio de um questionário, com perguntas às quais você irá responder para que se esclareçam as questões que o estudo busca alcançar.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: a participação no estudo tem um risco mínimo, já que a participação se limita a responder às perguntas de um questionário. Entretanto, pode-se considerar o desconforto pelo cansaço ou aborrecimento ao responder aos questionamentos e um possível constrangimento ao admitir-se uma situação de dependência aos medicamentos. Tentaremos reduzir esses riscos com a aplicação do questionário de forma breve, clara e objetiva, nas salas administrativas das farmácias. Assim o participante não responderá às perguntas no mesmo espaço em que outras pessoas estão aguardando atendimento. O benefício

para o participante será o conhecimento do serviço de atenção farmacêutica que pode ser dispensada especificamente aos pacientes usuários de benzodiazepínicos, e de modo geral, a sua contribuição para qualificar o atendimento a todos os usuários das farmácias públicas.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar o seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

A pesquisadora irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma via deste consentimento informado será arquivada no Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina e outra via será dada a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS: A legislação brasileira não permite que você tenha qualquer compensação financeira pela participação em pesquisa e não há previsão de nenhuma despesa advinda da sua participação na pesquisa, pois o questionário será aplicado no momento em que você já estiver se deslocado até as farmácias para retirada de seu medicamento. Mesmo assim, caso alguma despesa extraordinária associada à pesquisa venha a ocorrer, você será ressarcido nos termos da lei, pela pesquisadora através de recursos próprios.

Havendo danos de qualquer natureza decorrente da sua participação na pesquisa, será garantida a indenização por parte dos pesquisadores, de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada.

Como você responderá às perguntas após o seu atendimento na farmácia e conforme ordem de chegada normal do serviço, não haverá risco de o estoque do medicamento acabar por conta do tempo perdido com a entrevista, nem de aguardar mais para ser atendido.

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

“Declaro que tenho conhecimento e cumprirei as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, conforme exigências contidas nos itens IV.3 da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.”

DADOS DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL PELO PROJETO DE PESQUISA:

Nome completo: Maria Helena Peruch

Doc. de Identificação RG: 4367513

Endereço completo: Rodovia Pedro Manoel da Silva 121 – Criciúma - SC

Endereço de e-mail: maria.peruchsc@gmail.com Telefones: (48)3444-7156 ou (48)3403-7440

IDENTIFICAÇÃO E CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE:

Nome completo _____

Doc. de Identificação _____

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO:

“Declaro que, em ____/____/____, na cidade de Criciúma, concordei em participar, na qualidade de participante do projeto de pesquisa intitulado “Perfil epidemiológico dos usuários e prevalência de uso crônico de benzodiazepínicos dispensados pelas farmácias públicas municipais de Criciúma”, após estar devidamente informado sobre os objetivos, as finalidades do estudo e os termos de minha participação. Assino o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias, que serão assinadas também pelo pesquisador responsável pelo projeto, sendo que uma via se destina a mim (participante) e a outra ao pesquisador.” As informações fornecidas aos pesquisadores serão utilizadas na exata medida dos objetivos e finalidades do projeto de pesquisa, sendo que minha identificação será mantida em sigilo e sobre a responsabilidade dos proponentes do projeto. Não receberei nenhuma remuneração e não terei qualquer ônus financeiro (despesas) em função do meu consentimento espontâneo em participar do presente projeto de pesquisa. Independentemente deste consentimento, fica assegurado meu direito a retirar-me da pesquisa em qualquer momento e por qualquer motivo, sendo que para isso comunicarei minha decisão a um dos proponentes do projeto acima citados. Em caso de dúvidas poderei chamar a estudante Maria Helena Peruch nos telefones (48)3403- 7440 ou (48)-3444- 7156 ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina, sito à Rua Desembargador Vitor Lima nº 222 sala 401, bairro Trindade, Florianópolis, SC, Telefone (48)3721-6094, e-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br.

(Assinatura do Participante)_____
(Assinatura do Pesquisador)