

Artigo de Revisão

Frequência de uso de benzodiazepínicos na atenção primária: uma revisão sistemática

Frequency of use of benzodiazepines in primary care: a systematic review

Flávia Thalia Guedes Farias¹, João Eduardo Miranda Lima¹, Luana Meireles Pecoraro¹, Fabíola Gabriellen de Barros Brito¹, Luiz Henrique Celestino Camboim Sousa¹, Monalisa Maria de Souza Fernandes Paulo¹, Elzenir Pereira de Oliveira Almeida² & Milena Nunes Alves de Sousa³

¹Estudantes o Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos, Patos, Paraíba, Brasil. E-mail: joaolima1@med.fiponline.edu.br

²Doutora em Ciências da Saúde. Professora Adjunta da Universidade Federal de Campina Grande e Docente no Centro Universitário de Patos, Patos, Paraíba, Brasil. E-mail: elzeniralmeida1@fiponline.edu.br

³Doutora em Promoção de Saúde. Docente no Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos, Patos, Paraíba, Brasil e Docente na Faculdade São Francisco da Paraíba, Cajazeiras, Paraíba, Brasil. E-mail: minualsa@gmail.com

Resumo: Os benzodiazepínicos estão entre os psicotrópicos mais utilizados mundialmente, cujos índices do uso indevido e indiscriminado pela população em geral têm sido crescentes e se tornado foco de preocupação na saúde pública. Objetivou-se avaliar a frequência de uso de benzodiazepínicos entre usuários da atenção primária à saúde. Foi realizada uma revisão sistemática de frequência, com buscas nas Biblioteca Virtual em Saúde, *Medical Publisher*, *World Wide Science* e *Science Direct*, a partir dos descritores. O *Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendation* foi utilizado para discriminar a confiabilidade dos estudos. Portanto, 19 estudos foram incluídos. A maioria (n=18) dos estudos foram transversais, procedente de países desenvolvidos. A coleta de dados em bases eletrônicas e a análise de prontuários foram as principais fontes. Ademais, 63,15% dos estudos foram entre idosos de 65-75 anos. Na atenção primária nacional, constatou-se uma prevalência de uso de benzodiazepínicos de 70% na população em geral, variando de 12,1 a 70,3% só entre idosos. É importante destacar que os transtornos não psicóticos, tais como depressão, ansiedade e insônia, estão entre os transtornos mentais ou comportamentais mais prevalentes. A análise dos estudos mostrou alta frequência de usabilidade de benzodiazepínicos. Para estudos futuros, ressalta-se a importância de se discutir sobre iatrogenia médica no contexto da Atenção Primária à Saúde.

Palavras-Chave: Receptores GABA-A; Atenção Primária à Saúde; Prevalência; Benzodiazepínicos; Iatrogenia.

Abstract: Benzodiazepines are among the most used psychotropic drugs worldwide, which rates of misuse and indiscriminate use by the general population have been increasing and have become a focus of public health concern. The objective of this study was to evaluate the frequency of benzodiazepine use among primary health care users. A systematic frequency review was carried out, with searches in Virtual Health Library, Medical Publisher, World Wide Science and Science Direct, based on the descriptors. The Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendation were used to discriminate the reliability of the studies. Therefore, 19 studies were included. The majority (n=18) of the studies were cross-sectional, coming from developed countries. Data collection in electronic databases and analysis of medical records were the main sources. In addition, 63.15% of the studies were among elderly aged 65-75 years. In the national primary care, there was a prevalence of benzodiazepine use of 70% in the general population, ranging from 12.1 to 70.3% among the elderly alone. It is important to highlight that non-psychotic disorders, such as depression, anxiety and insomnia, are among the most prevalent mental or behavioral disorders. The analysis of the studies showed a high frequency of usability of benzodiazepines. For future studies, the importance of discussing medical iatrogenic drugs in the context of Primary Health Care is emphasized.

Keywords: Receptors, GABA-A, Primary Health Care; Prevalence, Benzodiazepines; Iatrogenic.

INTRODUÇÃO

Os Benzodiazepínicos (BZ) são medicamentos capazes de ativar a via inibitória gabaérgica do sistema nervoso central (SNC) e induzir efeitos clínicos, como

ansiolítico, miorrelaxante, anticonvulsivante, pré-anestésico e anestésico (SILVEIRA, 2010). Estão entre os fármacos psicotrópicos mais utilizados mundialmente, principalmente como indutores do sono e em terapias para tratamento de transtorno de ansiedade (SOUSA;

OPALEYE; NOTO, 2013) e depressão, em que a prescrição de BZ foi a intervenção terapêutica medicamentosa mais comum (42%) (MEDEIROS; TOLEDO; SOUSA, 2022).

Embora existam várias definições na literatura quanto ao tempo de uso para se considerar crônico, pode-se instituir seis meses em média de utilização para enquadrar um paciente como usuário crônico (KURKO *et al.*, 2015). As principais reações adversas desta cronicidade estão relacionadas, principalmente, as funções cognitivas e motoras (ZORZANELLI *et al.*, 2019). Um estudo que avaliou o uso de BZ e a incidência de demência observou pequena associação entre o uso dessa classe de drogas e o aparecimento de Alzheimer (ALDAZ *et al.*, 2021).

Os índices do uso indevido e indiscriminado de BZD pela população em geral têm sido crescentes e se tornado foco de preocupação na saúde pública (MCCARTHY, 2007; MILLER; DEGENHARDT, 2007). Apesar dos agravos decorrentes da utilização indevida dessas medicações, é possível reduzi-los se as prescrições respeitarem o tempo ideal de uso (JACQMIN-GADDA *et al.*, 2020).

A prevalência no uso de benzodiazepínicos varia de 7,3%, a 63,8% (ALVIM *et al.*, 2017; ALVES *et al.*, 2020; NUNES; COSTA; MOROMIZATO, 2020; BONI *et al.*, 2021). Além de que algumas subpopulações se configuram mais vulneráveis ao consumo abusivo, como por exemplo, o gênero feminino, tabagistas, casadas, de baixa renda, idade média entre 50-71 anos e/ou com algum transtorno ansioso (FANG *et al.*, 2009; CUNNINGHAM *et al.*, 2010).

Apesar do exposto, ainda há uma escassez de dados quanto ao uso desses medicamentos no Brasil, ainda que uso sem receita médica tenha sido observado em 5,6% de entrevistados entre 12 e 65 anos em estudo domiciliar brasileiro (SOUSA; OPALEYE; NOTO, 2013). Portanto, objetivou-se avaliar a frequência de uso de benzodiazepínicos entre usuários da atenção primária à saúde, uma vez que é notório o aumento do uso crônico e indiscriminado de BZ pela população em geral, haja vista os índices de ansiedade e insônia.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo de revisão sistemática, utilizando a abordagem qualitativa por meio de estudos científicos de coorte ou transversal levantados nas bases de dados *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *World Wide Science* e *Science Direct*, publicados entre 2016 e 2021. O trabalho se baseou no proposto por Garza-Reyes (2015), apresentando cinco fases consecutivas: formulação da questão, localização dos estudos, avaliação e seleção dos estudos, análise e síntese dos achados e relato dos resultados.

O problema de pesquisa analisado foi elaborado a partir de uma questão norteadora “Entre os usuários da Atenção Primária, qual a frequência de uso de benzodiazepínicos?”, utilizando-se o acrônimo PECO (população, exposição, comparador e *outcome*/desfecho).

A estratégia de busca foi elaborada utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) na língua inglesa “*Receptors, GABA-A*”, “*Primary Care*”, *Prescriptions* e *Prevalence*, e o sinônimo *Benzodiazepines*, associados aos operadores booleanos “*AND*” e/ou “*OR*”. Realizando-se a pesquisa com os termos organizados da seguinte forma: << “*Receptors, GABA-A*” *OR Benzodiazepines AND* “*Primary Care*” *AND Prescriptions AND Prevalence* >>.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão artigos publicados completos e acessíveis na íntegra, caracterizados metodologicamente como estudos de coorte ou transversal, publicados entre janeiro de 2016 a novembro de 2021 e nas línguas inglesa, portuguesa ou espanhola. Descartaram-se os trabalhos incompletos ou que não mostrassem desfechos, que não apresentassem informações pertinentes para responder o problema de pesquisa e que fossem identificados com outras metodologias, tais como ensaios clínicos, revisões, artigos de opinião, teses e livros.

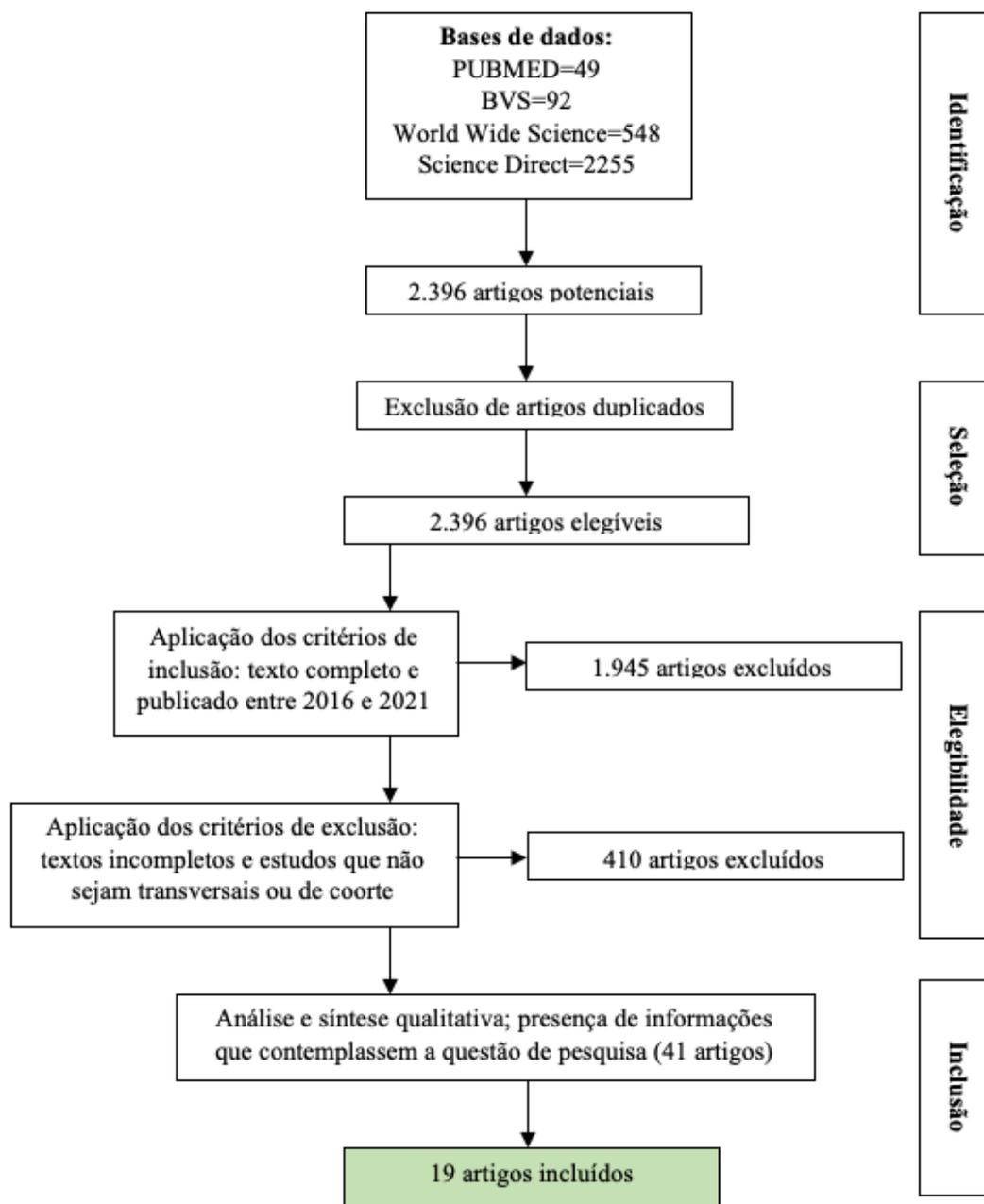
A figura 1 determina o sistema de busca dos estudos a serem avaliados por via do *Prisma Statement*, que por sua vez objetiva esquematizar as pesquisas nas bases de dados em estudos de revisão sistemática e metanálises (MOHER *et al.*, 2009).

A avaliação da elegibilidade dos estudos selecionados foi realizada por via da análise aos pares, no qual os autores avaliaram os estudos coletados em duas etapas de maneira independente. Na primeira etapa ocorreu a leitura do título e resumo dos possíveis artigos a serem selecionados. Na segunda etapa, os estudos que passaram a diante foram lidos na íntegra, e posteriormente aprovados com o consentimento dos autores.

Como ferramenta para organização dos dados, construiu-se uma matriz de síntese, com as seguintes variáveis: autor, ano de publicação, título, país de origem, base de dados, desenho metodológico, amostra populacional analisada, período de análise e fonte de dados, e achados principais.

A classificação da qualidade metodológica e das evidências dos estudos foi realizada com base nos critérios do *Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendation* (sistema GRADE) (BRASIL, 2014). Tal sistema tem a função de estipular a qualidade do estudo científico, classificando-o em quatro diferentes níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo (GALVÃO; PEREIRA, 2015).

Figura 1: Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos com base na Recomendação Prisma



Fonte: Pesquisa em base de dados (2022).

RESULTADOS

Observa-se que predominaram estudos transversais (n=18) com análise de dados secundários provenientes de bases nacionais de saúde e apenas um trabalho

caracterizado como estudo de coorte foi incluído na amostragem final. Em relação ao local de realização dos estudos, todos ocorreram em regiões de alto desenvolvimento econômico e social, com países da América do Norte, Europa e Ásia (Quadro 1).

Quadro 1: Especificação dos artigos de acordo com autores e ano de publicação, título, tipo de estudo, país de origem e base de dados.

Autores (ano)	Título	Desenho Metodológico	País	Base de Dados
Agarwal e Landon (2019)	Patterns in Outpatient Benzodiazepine Prescribing in the United States	Estudo Transversal	Estados Unidos	BVS/MEDLINE
Cadogan <i>et al.</i> (2018)	Benzodiazepine and Z drug prescribing in Ireland: analysis of national prescribing trends from 2005 to 2015	Estudo Transversal	Irlanda	BVS/MEDLINE
Johnson <i>et al.</i> (2016)	Benzodiazepine and z-hypnotic prescribing for older people in primary care: a cross-sectional population-based study	Estudo Transversal	Escócia	BVS/MEDLINE
Maust <i>et al.</i> (2018)	County and Physician Variation in Benzodiazepine Prescribing to Medicare Beneficiaries by Primary Care Physicians in the USA	Estudo Transversal	Estados Unidos	BVS/MEDLINE
Piccolioi <i>et al.</i> (2021)	Epidemiology and associated factors of polypharmacy in older patients in primary care: a northern Italian cross-sectional study	Estudo Transversal	Itália	BVS/MEDLINE
Rogero-Blanco <i>et al.</i> (2020)	Use of an Electronic Clinical Decision Support System in Primary Care to Assess Inappropriate Polypharmacy in Young Seniors With Multimorbidity: Observational, Descriptive, Cross-Sectional Study	Estudo Transversal	Espanha	BVS/MEDLINE
Kovačević <i>et al.</i> (2017)	Evaluation of drug-related problems in older polypharmacy primary care patients	Estudo Transversal	Sérvia	BVS/MEDLINE
Soyombo <i>et al.</i> (2020)	Socioeconomic status and benzodiazepine and Z-drug prescribing: a cross-sectional study of practice-level data in England	Estudo Transversal	Reino Unido	BVS/MEDLINE
Ribe <i>et al.</i> (2021)	Potentially inappropriate medications (PIMs): frequency and extent of GP related variation in PIMs: a register-based cohort study	Estudo de Coorte	Dinamarca	PUBMED
Huerta <i>et al.</i> (2015)	Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a crossnational descriptive study from the PROTECT-EU Project	Estudo Transversal	Espanha, Reino Unido, Países Baixos, Alemanha e Dinamarca	PUBMED
Blanco-Reina <i>et al.</i> (2016)	Assessing Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Patients Using the Updated Version of STOPPSTART Criteria: A Comparison of Profiles and Prevalences with Respect to the Original Version	Estudo Transversal	Espanha	PUBMED
Harasani <i>et al.</i> (2020)	Prevalence of potentially inappropriate prescriptions in primary care and correlates with mild cognitive impairment	Estudo Transversal	Albânia	PUBMED
Simões <i>et al.</i> (2019)	Prevalence Of Potentially Inappropriate Medication In The Older Adult Population Within Primary Care In Portugal: A Nationwide Cross-Sectional Study	Estudo Transversal	Portugal	PUBMED
Landolt <i>et al.</i> (2021)	Benzodiazepine and Z-Drug Use in Switzerland: Prevalence, Prescription Patterns and Association with Adverse Healthcare Outcomes	Estudo Transversal	Suíça	PUBMED
Masumoto <i>et al.</i> (2017)	Association between potentially inappropriate medications and anxiety in Japanese older patients	Estudo Transversal	Japão	PUBMED
Álvarez <i>et al.</i> (2014)	Prescripción potencialmente inadecuada en pacientes mayores grandes polimedicaados según criterios STOPP	Estudo Transversal	Espanha	PUBMED
Luta <i>et al.</i> (2019)	Patterns of benzodiazepine prescription among older adults in Switzerland: a cross-sectional analysis of claims data	Estudo Transversal	Suíça	PUBMED
Cruz-Esteve <i>et al.</i> (2016)	Análisis poblacional de la prescripción potencialmente inadecuada em ancianos según critérios STOPP/START (estúdio STARTREC)	Estudos Transversal	Espanha	Science Direct
Bernard <i>et al.</i> (2018)	Patterns of benzodiazepines use in primary care adults with anxiety disorders	Estudo Transversal	Canadá	Science Direct

Fonte: Pesquisa em base de dados (2022).

De acordo com o quadro 2, pôde ser observado características metodológicas, como o tipo de fonte de também que os estudos possuíam ampla divergência nas dados, período da coleta de dados e demografia da



população-alvo. A coleta de dados nas bases de dados eletrônicas e análise de prontuário foram as principais fontes de pesquisa. O período analisado variou entre três meses até doze anos. Quanto a demografia da população-

alvo, a maioria (63,15%) dos estudos (n=12) foi entre a população idosa (65-75 anos). Os demais analisaram populações a partir dos 16-18 anos de idade, ou com diagnóstico de doença mental.

Quadro 2: Categorização segundo período de estudo, tipo de dados, amostra e principais achados.

Autores (ano)	Fonte de dados e período	Amostra populacional	Principais achados
Agarwal e Landon (2019)	Registros oriundos de formulários coletados pelo <i>National Ambulatory Medical Care Survey</i> (NAMCS) durante consulta ambulatorial. 2003-2015	386.457 visitas ambulatoriais com indivíduos ≥ 18 anos.	Houve aumento da taxa de visitas com prescrição de benzodiazepínicos, correspondendo a um crescimento não ajustado de 95%; aumentou para outras indicações além de ansiedade e insônia.
Cadogan <i>et al.</i> (2018)	<i>General Medical Services</i> (GMS), banco de dados de reivindicações de farmácias, administrado pelo Serviço de Saúde Executivo (HSE). – Serviços de reembolso de cuidados primários (PCRS). 2005-2015	Indivíduos ≥ 16 anos	Prescrição de benzodiazepínicos diminuiu significativamente (26,5%), e foi associada a aumentos significativos na prescrição de Z-drugs (14,4%); Taxas mais altas para mulheres mais velhas (≥ 65 anos); Altas proporções de indivíduos recebendo prescrições de longo prazo.
Johnson <i>et al.</i> (2016)	Dados do <i>The national Prescribing Information System</i> (PIS). 2011	879.492 indivíduos com ≥ 65 anos	Cerca de 12,1% dos pacientes com idade ≥ 65 anos receberam prescrição para um ou mais benzodiazepínicos; Mais probabilidade de ser prescrito um benzodiazepínico para residentes masculinos em casas de repouso e as residentes do sexo feminino em lares não assistenciais.
Maust <i>et al.</i> (2018)	Dados do 2015 <i>Summary and Detailed Medicare Part D Public Use Files</i> (PUF) de 122.054 médicos de cuidados primários individuais. 2015	Indivíduos ≥ 65 anos.	Benzodiazepínicos são amplamente prescritos para beneficiários do Medicare; Entre o quartil superior de PCPs, quase 4% de todos os medicamentos da Parte D prescritos em 2015 foram BZs, uma taxa 6 vezes maior do que os médicos no quartil inferior.
Piccolioi <i>et al.</i> (2021)	Dados de Clínicos gerais ativos listados na Câmara dos Médicos de Bolzano. 2012	43 clínicos gerais e 579 pacientes; Indivíduos ≥ 75 anos em terapia regular com ≥ 8 medicamentos	Dos pacientes elegíveis com 75 anos ou mais, 13,4% estavam em terapia com ≥ 8 medicamentos. Os fármacos mais frequentes foram benzodiazepínicos/hipnóticos (19,7% dos pacientes).
Rogero-Blanco <i>et al.</i> (2020)	38 centros de saúde participantes do Estudo de <i>Multimorbidity and Polypharmacy in Primary Care</i> (Multi-PAP). 2015	593 adultos residentes na comunidade com idades entre 65-75 anos, com multimorbidade (≥ 3 doenças) e polifarmácia (≥ 5 medicamentos), que visitaram seu médico de atenção primária pelo menos uma vez no último ano	Observou-se uso prolongado de benzodiazepínicos em 36,6% dos pacientes (217/593).
Kovačević <i>et al.</i> (2017)	Análises clínicas realizadas por farmacêuticos comunitários de medicamentos. 2014 (março a junho)	388 pacientes com idade média da população de 72,1 anos;	Benzodiazepínicos foram associados com tratamentos inapropriados ou desnecessários.
Soyombo <i>et al.</i> (2020)	Dados do NHS Digital, com informações de cada Clínica Geral e seu Grupo de Comissionamento Clínico (CCG - órgãos regionais que são responsáveis pelo planejamento e comissionamento serviços de saúde para sua área local). 2017	-	Cerca de mais de 14,6 milhões de prescrições de benzodiazepínicos e Z-drugs foram registrados na Inglaterra.

Autores (ano)	Fonte de dados e período	Amostra populacional	Principais achados
Ribe <i>et al.</i> (2021)	Registros nacionais dinamarqueses (incluiu um total de 4 244 310 únicos indivíduos) 2016	Indivíduos \geq 18 anos listados em uma clínica dinamarquesa com pelo menos cinco anos consecutivos de residência na Dinamarca	Os anti-inflamatórios não esteroidais e os benzodiazepínicos são os medicamentos potencialmente inapropriados mais prevalentes.
Huerta <i>et al.</i> (2015)	Registros da base espanhola “Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en Atención Primaria” (BIFAP); <i>the Clinical Practice Research Data link</i> (CPRD); <i>Health Improvement Network</i> (THIN), do Reino Unido; Duas bases de dados dinamarquesas, a <i>Dutch Mondria an project: the Netherlands Primary Care Research database</i> (Mondria an-NPCRD) e a <i>Almere Health Care Group</i> (Mondria an-AHC) data base; <i>the Bavarian Association Of Statutory Health Insurance Physicians claims database</i> (Bavarian); <i>the Danish national registries</i> (DKMA). 2001- 2009 e 2004-2008 (Baviera)	1,7 milhões de pacientes com informações nas sete bases de dados	A prevalência específica para a idade nas taxas foram cerca de 1,5 a 2 vezes maiores para as mulheres do que homens, e essa diferença era particularmente óbvia em pacientes com mais de 50 anos; a prevalência de prescrição dos benzodiazepínicos ansiolíticos foi 4 vezes maior que benzodiazepínicos hipnóticos.
Blanco-Reina <i>et al.</i> (2016)	Dados de quatro centros de atenção primária. 2015	225 indivíduos \geq 65 anos	A média de idade foi de 73,1 anos e 56,9% dos pacientes eram do sexo feminino; o medicamento potencialmente prescrito inapropriadamente mais comum foram os benzodiazepínicos de ação prolongada (31,42%) e os mais prevalentes benzodiazepínicos prescritos por 4 mais de semanas (38,6%).
Harasani <i>et al.</i> (2020)	Dados de dois centros de atenção primária. Março a maio de 2019	174 indivíduos \geq 60 anos	Os grupos de medicamentos mais comumente representados como potencialmente inapropriado foram os diuréticos, benzodiazepínicos e antidepressivos.
Simões <i>et al.</i> (2019)	Dados dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). 2018	757 pacientes \geq 75.5 anos.	Os fármacos mais comuns prescritos inibidores da bomba de prótons (45,6%), anti-inflamatórios não (34,5%) e benzodiazepínicos (27,3%).
Landolt <i>et al.</i> (2021)	Dados do seguro de saúde <i>Helsana Group</i> . 2018	1,18 milhões de indivíduos \geq 18 anos com pelo menos uma prescrição de benzodiazepínicos ou z-Drugs.	Os benzodiazepínicos foram prescritos para 844.692 pacientes; 95.179 tiveram \geq 1 prescrição, sendo a maioria idosos acima de 65 anos; a proporção de pacientes com \geq 6 prescrições por ano foi de 23,1% para o único usuário de benzodiazepínicos e 35,2% para o único usuário de Z-Drugs; a maioria dos usuários era do sexo feminino.
Masumotoe <i>t al.</i> (2017)	Dados de pacientes de uma clínica ambulatorial no departamento de medicina de família. 2016	740 pacientes com \geq 65 anos e diagnosticados com doenças crônicas.	Benzodiazepínicos e z-Drugs hipnóticos foram mais frequentemente prescritos para pacientes com ansiedade do que sem ansiedade (27,4% vs 11,9%, 13,2% vs 5,2%, respectivamente).
Álvarez <i>et al.</i> (2014)	Dados eletrônicos e registros clínicos do Centro de Saúde Siero-Sariego (Astúrias). 2011	349 pacientes \geq 64 anos	O uso de benzodiazepínicos esteve presente em 15,8% dos indivíduos.



Autores (ano)	Fonte de dados e período	Amostra populacional	Principais achados
Luta <i>et al.</i> (2019)	Dados da companhia de seguro de saúde <i>Groupe Mutuel</i> . 2017	69.005 pacientes ≥ 65 anos	Cerca de 20% dos pacientes estavam em uso de pelo menos um benzodiazepínico; a prescrição prevalece em indivíduos com idades: 65–69 (15.9%), 70–74 (18.4%), 75–80 (22.5%) e >80(25.8%); sendo mais alta em mulheres (25.1%) em comparação com homens (14.6%); aproximadamente 44% dos usuários de benzodiazepínicos possuíam cinco ou mais comorbidades.
Cruz-Esteve <i>et al.</i> (2016)	Dados de centros de saúde e visitas domiciliares realizadas por profissionais de atenção primárias. 2012	45.408 pacientes ≥ 70 anos	Benzodiazepínicos de vida média longa foram prescritos por mais de 1 mês para 70,3% em população geral.
Bernard <i>et al.</i> (2018)	Dados do projeto “Dialogue”, um amplo estudo sobre Atenção Primária conduzido em 64 clínicas de atenção primária do Quebec. 2017	740 pacientes que atendem aos critérios do DSM-IV por pelo menos um dos três: transtornos de ansiedade, transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno de ansiedade social.	Os benzodiazepínicos foram usados por 22,6% dos participantes com ansiedade; a grande maioria dos usuários de benzodiazepínicos (88,4%) utilizou por mais de 12 semanas, incluindo uso regular e conforme necessário.

Fonte: Pesquisa em base de dados (2022).

É demonstrado no quadro 3 a qualidade das evidências de acordo com o sistema GRADE. Em estudos observacionais, o nível de evidência aumenta a partir da identificação de três critérios principais: grande magnitude de efeito; gradiente dose-resposta; fatores de confusão

residuais (BRASIL, 2014). Dentre os artigos, 11 estudos obtiveram a pontuação máxima de +4, se configurando como de alta qualidade. Oito estudos receberam +3 devido aos fatores de confusão residuais ausentes, que diminuem a confiança na estimativa.

Quadro 3: Avaliação da qualidade dos estudos selecionados para compor essa pesquisa – fatores que aumentam o nível de evidência.

Autores (ano)	Elevada magnitude de efeito	Fatores de confusão residuais que aumentam a confiança na estimativa	Gradiente dose-resposta	Nível de evidência de acordo com os critérios do sistema GRADE
Agarwal e Landon (2019)	Presente	Presente	Presente	Alto(+4)
Cadogan <i>et al.</i> (2018)	Presente	Presente	Presente	Alto (+4)
Johnson <i>et al.</i> (2016)	Presente	Presente	Presente	Alto (+4)
Maust <i>et al.</i> (2018)	Presente	Presente	Presente	Alto (+4)
Piccolioi <i>et al.</i> (2021)	Presente	Ausente	Presente	Moderado (+3)
Rogero-Blanco <i>et al.</i> (2020)	Presente	Ausente	Presente	Moderado (+3)
Kovačević <i>et al.</i> (2017)	Presente	Ausente	Presente	Moderado (+3)
Soyombo <i>et al.</i> (2020)	Presente	Ausente	Presente	Moderado (+3)
Ribe <i>et al.</i> (2021)	Presente	Presente	Presente	Alto (+4)
Huerta <i>et al.</i> (2015)	Presente	Ausente	Presente	Moderado (+3)
Blanco-Reina <i>et al.</i> (2016)	Presente	Ausente	Presente	Moderado (+3)
Harasani <i>et al.</i> (2020)	Presente	Presente	Presente	Alto (+4)
Simões <i>et al.</i> (2019)	Presente	Presente	Presente	Alto (+4)
Landolt <i>et al.</i> (2021)	Presente	Ausente	Presente	Moderado (+3)
Masumoto <i>et al.</i> (2017)	Presente	Presente	Presente	Alto (+4)
Álvarez <i>et al.</i> (2014)	Presente	Presente	Presente	Alto (+4)
Luta <i>et al.</i> (2019)	Presente	Presente	Presente	Alto (+4)
Cruz-Esteve <i>et al.</i> (2016)	Presente	Presente	Presente	Alto (+4)
Bernard <i>et al.</i> (2018)	Presente	Ausente	Presente	Moderado (+3)

Fonte: Pesquisa em base de dados (2022).



DISCUSSÃO

A partir dos estudos analisados, a frequência do uso crônico de BZ entre os usuários da Atenção Primária variou de acordo com a amostra populacional analisada de cada estudo. Nos estudos de levantamento populacional em geral, os resultados foram em torno de 70%. Os demais estudos analisaram as populações idosas, cujos resultados obtiveram as prescrições variando de 12,1% a 70,3%.

Um aumento na taxa de visitas ambulatoriais para prescrição de BZ foi observado por Argawal e Landon (2019), elevando inclusive outras indicações dessa classe medicamentosa fora ansiedade e insônia. Em consonância, um estudo apontou que os BZ foram as medicações mais prescritas, correspondendo a 4% de todas as medicações da classe D (MAUST *et al.*, 2018), sendo os BZ de meia-vida longa prescritos por mais de 1 mês para 70,3% da população em geral (CRUZ-ESTEVE *et al.*, 2016).

Já no estudo de Cadogan *et al.* (2018), a diminuição na prescrição de BZ, em 26,5%, foi juntamente observada com um aumento na prescrição de drogas-Z, em 14,4%, prevalecendo em mulheres mais velhas e com maior proporção em indivíduos com prescrições de longo prazo. A prevalência de usuários do sexo feminino é evidenciada em outros estudos também, além da associação com outras comorbidades (LUTA *et al.*, 2019; LANDOT *et al.*, 2021).

Sobre os efeitos dessa classe, Huerta *et al.* (2015) notaram que a finalidade ansiolítica foi 4 vezes mais frequente que a finalidade hipnótica ou sedativa. Neste mesmo estudo, as mulheres foram mais prevalentes, de 1,5-2 vezes mais, principalmente na população ≥ 50 anos de idade. Entre os pacientes com doenças crônicas, Masumoto *et al.* (2017) observaram que a prescrição prevaleceu também para finalidades ansiolíticas. Para os transtornos de ansiedade, 22,6% dos pacientes com ansiedade receberam BZ no estudo de Bernard *et al.* (2018), e maioria (88,4%) utilizou por mais de 12 semanas.

Entre a população idosa ≥ 65 anos, no ano de 2011, cerca de 12,1% do espaço amostral de Johson *et al.* (2016) recebeu uma ou mais prescrições para BZ. Populações mais frequentes foram homens residentes em casas de repouso e mulheres em lares não assistenciais. Na análise de Blanco-Reina *et al.* (2016), dentre os indivíduos ≥ 65 anos, a média de idade foi 73,1 anos e maioria (56,9%) era do sexo feminino, sendo os BZ de ação prolongada os mais prescritos (31,42%). Em um outro estudo, 15,8% de indivíduos ≥ 64 anos estava em uso de BZ.

Quanto a frequência dessas medicações em pacientes que tem polifarmácia, Piccolioi *et al.* (2021) observaram que entre os fármacos mais frequente entre pacientes idosos ≥ 75 anos em uso de 8 medicações ou mais, os BZ estavam presentes em 19,7% dos pacientes. Em alguns estudos, os BZ ficaram em evidência entre as drogas mais prescritas. Entre as populações idosas a partir de 60-75 anos, outras drogas como antidepressivos, inibidores da bomba de prótons, anti-inflamatórios não esteroidais e diuréticos, foram bastante prescritos (SIMÕES *et al.*, 2019. HARASANI *et al.*, 2020).

De acordo com o uso crônico, Rogero-Blanco *et al.* (2020) concluíram que o uso prolongado destas medicações estava presente em 36,6% dentre os adultos em polifarmácia com 65-75 anos. As principais reações adversas relacionadas ao uso crônico de BZ recaem, sobretudo, nas funções cognitivas e motoras, afetando a vida principalmente dos idosos, cuja incidência de quedas se torna ainda maiores (ZORZANELLI *et al.*, 2019).

Embora maior parte dos estudos analisados nesta pesquisa tenham se centrado nos continentes do Norte (América Norte, Europa e Ásia), Gómez *et al.* (2017) apontaram que o uso de BZ na América Latina, sobretudo Brasil, é bastante alto, principalmente em mulheres, somado ao fato de que a automedicação também é um fator presente.

Na Inglaterra, cerca de 14,6 Milhões de prescrições de Z-drugs e BZ foram registradas (SOYOMBO *et al.*, 2020). E na Dinamarca, entre os pacientes partir dos 18 anos, AINES e BZ são as medicações potencialmente inapropriadas mais prevalentes

Nacionalmente, dentre transtornos mentais ou comportamentais mais prevalentes no cenário da atenção primária, é importante destacar os transtornos não psicóticos, tais como depressão, ansiedade, transtornos de personalidade e insônia (LIMA JÚNIOR, 2013). A depressão é o transtorno mental de maior relevância epidemiológica, cuja abrangência no Brasil é de 5,8% da população ao longo da vida, tornando-se um problema médico grave e que requer elevada atenção (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2017). No que concerne a abordagem de tais psicopatologias na Atenção Básica, há problemas relacionado ao despreparo das equipes de saúde, desinformação e ausência de ações em saúde suficientes (BOAVENTURA *et al.*, 2021).

Prevenção quaternária (P4) é um termo atribuído a um conjunto de ações tomadas para proteger o indivíduo de medidas médicas que provavelmente ocasionariam mais danos do que benefícios (DECS, 2021). A rotulação dos pacientes com problemas em saúde mental (SM) favorece a estigmatização e hipermedicalização desses pacientes. Desse modo, a P4 visa a desmedicalização por via de uma abordagem que respeite a realidade singular de cada indivíduo (PULHIEZ; NORMAN, 2021). Kovačević *et al.* (2017) apontaram que os BZ estão comumente associados a tratamentos desnecessários ou inapropriados.

Sabe-se que não se pode resumir o termo SM em simples definições, pois se trata de um termo complexo, embora a saúde em si seja compreendida como um conjunto de fatores que proporcionem ao indivíduo uma sensação de plenitude psíquica e social, e que vai além de ausência de doença (WHO, 2001). Desse modo, a dinâmica do espectro biopsicossocial tem sido levada em conta como principal foco de cuidado quando se fala em SM (ALVES; RODRIGUES, 2010).

Em termos de prevenção, a SM também é provida de níveis preventivos que quando implantados, garantem melhor qualidade de vida aos enfermos, e à família. Em nível primário, mesmo que maioria das comorbidades psiquiátricas não tenham prevenção de fato, pode-se fazer

prevenção ao uso de drogas, considerando seus efeitos dependentes. Em nível secundário, o tratamento correto ajuda na qualidade de vida de muitos pacientes, mantendo a comorbidade controlada. No terciário, podem-se prevenir eventos extremos como o suicídio (CORDEIRO *et al.*, 2010).

Embora os BZ possuam suas indicações e benefícios clínicos, os riscos dependência e cronicidade relacionados ao uso desta classe medicamentosa nunca devem ser desprezados, devido ao poder de agravar a condição de saúde dos pacientes (OH; PARK; SONG, 2021; LIMA; SOUSA, 2022). Ao relacionar o uso de BZ e mortalidade em longo prazo, uma pesquisa sul-coreana evidenciou que o uso dos BZ esteve atrelado ao incremento de 5 anos nos índices de mortalidade por todas as causas entre a população adulta (OH; PARK; SONG, 2021). Outrossim, é sabido que a qualidade de vida em suas dimensões física e psicológica é reduzida em usuários de doses mais altas (TAMBURIN *et al.*, 2017).

Diante das avaliações dos estudos pelo sistema GRADE, a graduação de oito estudos com nível moderado ocorreu devido a ausência de fatores de confusão residuais. Entretanto, de acordo com a avaliação dos autores, tal fator não diminui o grau de recomendação e evidência da análise geral dos dados.

Quanto às limitações do presente estudo, encontram-se a falta de padrões populacionais com amostras mais bem delimitadas, além dos métodos de coleta de dados que variaram de estudo para estudo. Ademais, a ausência de estudos com países em desenvolvimento inviabiliza uma análise mais fidedigna que englobe a realidade mundial.

CONCLUSÃO

O presente estudo concluiu que o uso crônico de BZ obteve prevalência de 70% na população em geral e de 12,1% a 70,3% entre idosos. Os usuários mais frequentes foram idosos e mulheres. Evidenciou-se também um elevado uso crônico e a associação dos quadros de doença mental com outras comorbidades entre os usuários.

O estudo permite refletir sobre a necessidade de maior atenção nas prescrições dessa classe de medicamentos, que em especial não devem ser utilizadas cronicamente. Adicionalmente, ressalta a importância em se discutir a cerca de iatrogenia médica no contexto da APS em estudos futuros.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, S. D.; LANDON, B. E. Patterns in outpatient benzodiazepine prescribing in the United States. **JAMA network open**, v. 2, n. 1, p. e187399-e187399, 2019.

ALDAZ, P. *et al.* Association between benzodiazepine use and development of dementia. **Medicina Clínica (English Edition)**, v. 156, n. 3, p. 107-111, 2021.

ALVES, A. A. M.; RODRIGUES, N. F. R. Determinantes sociais e econômicos da Saúde Mental. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 28, n. 2, p. 127-131, 2010.

ALVES, E. O. *et al.* Prevalência do uso de psicotrópicos na atenção primária à saúde em um município do interior de Minas Gerais. **Rev. méd. Minas Gerais**, p. S61-S68, 2020.

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, p. 463-473, 2017.

BERNARD, M. T. *et al.* Patterns of benzodiazepines use in primary care adults with anxiety disorders. **Heliyon**, v. 4, n. 7, p. e00688, 2018.

BLANCO-REINA, E. *et al.* Assessing potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older patient using the updated version of STOPP-START criteria: a comparison of profiles and prevalences with respect to the original version. **PLoSOne**, v. 11, n. 12, p. e0167586, 2016.

BOAVENTURA, M. A. *et al.* Doenças mentais mais prevalentes no contexto da atenção primária no Brasil: uma revisão de literatura Most prevalent mental diseases in the context of primary care in Brazil: a literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 19959-19973, 2021.

BONI, B. S. *et al.* O uso de psicofármacos e/ou psicotrópicos: Uma revisão integrativa. **New Trends in Qualitative Research**, v. 8, p. 880-889, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf. Acesso em: 02 jan. 2022.

CADOGAN, C. A. *et al.* Benzodiazepine and Z-drug prescribing in Ireland: analysis of national prescribing trends from 2005 to 2015. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 6, p. 1354-1363, 2018.

CORDEIRO, Q. *et al.* Prevenção em saúde mental. **Revista do Curso de Direito da Faculdade de Humanidades e Direito**, v. 7, n. 7, p. 38-53, 2010.

CRUZ-ESTEVE, I. *et al.* Análisis poblacional de laprescripción potencialmente inadecuada en ancianos



según criterios STOPP/START (estudio STARTREC). **Atención Primaria**, v. 49, n. 3, p. 166-176, 2017.

CUNNINGHAM, C. M.; HANLEY, G. E.; MORGAN, S. Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use. **Health policy**, v. 97, n. 2-3, p. 122-129, 2010.

DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. **DeCS**. 2021. ed. rev. e ampl. São Paulo: BIREME / OPAS / OMS, 2017. Disponível em: <http://decs.bvsalud.org>. Acesso em: 04 de fev. 2022.

FANG, S. *et al.* Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. **Drug and alcohol dependence**, v. 104, n. 1-2, p. 140-146, 2009.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 173-175, 2015.

GARZA-REYES, J. A. Green lean and the need for Six Sigma. **International Journal of Lean Six Sigma**, 2015.

GÓMEZ, S. *et al.* Uso de benzodiazepinas en adultos mayores en América Latina. **Revista médica de Chile**, v. 145, n. 3, p. 351-359, 2017.

HARASANI, K. *et al.* Prevalence of potentially inappropriate prescriptions in primary care and correlates with mild cognitive impairment. **Pharmacy Practice (Granada)**, v. 18, n. 3, 2020.

HUERTA, C. *et al.* Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare data bases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU project. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 25, p. 56-65, 2016.

JACQMIN-GADDA, H. *et al.* Impact of benzodiazepine consumption reduction on future burden of dementia. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.

JOHNSON, C. F. *et al.* Benzodiazepine and z-hypnotic prescribing for older people in primary care: a cross-sectional population-based study. **British Journal of General Practice**, v. 66, n. 647, p. e410-e415, 2016.

KOVAČEVIĆ, S. V. *et al.* Evaluation of drug-related problems in older polypharmacy primary care patients. **Journal of evaluation in clinical practice**, v. 23, n. 4, p. 860-865, 2017.

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.

LANDOLT, S. *et al.* Benzodiazepine and Z-drug use in Switzerland: Prevalence, prescription patterns and association with adverse healthcare outcomes. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 17, p. 1021, 2021.

LIMA, T. N.; SOUSA, M. N. A. Perfil de usuários de psicotrópicos na atenção primária à saúde. **Temas em Saúde**, João Pessoa, v. 22, n. 2, p. 175-199, 2022. Disponível em: <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2022/04/22210.pdf>. Acesso em: 04 fev. 2022.

LIMA JÚNIOR, C. A. **Plano de ação para melhoria da Atenção em Saúde Mental na Unidade Básica de Saúde Urbana no município de Girau do Ponciano-Alagoas**. 2013. 28f. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) - Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Girau do Ponciano, 2013. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/6170.pdf>. Acesso em: 02 jan. 2022.

LIMA, R. C. Distanciamento e isolamento sociais pela Covid-19 no Brasil: impactos na saúde mental. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 30, n. 2, p. 1-10, 2020.

LUTA, X. *et al.* Patterns of benzodiazepine prescription among older adults in Switzerland: a cross-sectional analysis of claims data. **BMJ open**, v. 10, n. 1, p. e031156, 2020.

MASUMOTO, S. *et al.* Association between potentially inappropriate medications and anxiety in Japanese older patients. **Geriatrics & gerontology international**, v. 17, n. 12, p. 2520-2526, 2017.

MAUST, D. T. *et al.* County and physician variation in benzodiazepine prescribing to Medicare beneficiaries by primary care physicians in the USA. **Journal of general internal medicine**, v. 33, n. 12, p. 2180-2188, 2018.

MCCARTHY, M. Prescription drug abuse up sharply in the USA. **The Lancet**, v. 369, n. 9572, p. 1505-1506, 2007.

MEDEIROS, G. L. F.; TOLEDO, M. A.; SOUSA, M. N. A. Intervenções medicamentosas e depressão em idosos: estudo em unidade básica de saúde da Paraíba. **Temas em Saúde**, João Pessoa, v. 22, n. 2, p. 127-140, 2022. Disponível em: <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2022/04/22206.pdf>. Acesso em: 04 fev. 2022.



- MILLER, P.; DEGENHARDT, L. The global diversion of pharmaceutical drugs series. **Addiction**, v. 104, n. 3, p. 333-334, 2009.
- MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Int J Surg**, v. 8, n. 5, p. 336-341, 2009.
- NUNES, J. R.; COSTA, J. L. R.; MOROMIZATO, L. O. Análise do uso de psicotrópicos na Atenção Primária À Saúde por uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 96711-96722, 2020.
- OH, T. K.; PARK, H. Y.; SONG, I. Benzodiazepine use and long-term mortality in South Korean Adult Population: a Cohort Study. **Yonsei medical journal**, v. 62, n. 6, p. 528, 2021.
- PICCOLI, G. *et al.* Epidemiology and associated factors of polypharmacy in older patients in primary care: a northern Italian cross-sectional study. **BMC geriatrics**, v. 21, n. 1, p. 1-16, 2021.
- PULHIEZ, G. C.; NORMAN, A. H. Prevenção quaternária em saúde mental: modelo centrado na droga como ferramenta para a desmedicalização. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 16, n. 43, p. 2430-2430, 2021.
- RIBE, A. R. *et al.* Potentially inappropriate medications (PIMs): frequency and extent of GP-related variation in PIMs: a register-based cohort study. **BMJ open**, v. 11, n. 7, p. e046756, 2021.
- ROGERO-BLANCO, E. *et al.* Use of an electronic clinical decision support system in primary care to assess inappropriate polypharmacy in young seniors with multimorbidity: observational, descriptive, cross-sectional study. **JMIR medical informatics**, v. 8, n. 3, p. e14130, 2020.
- SILVEIRA, M. A. B. da. Ansiolíticos. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 34. p. 331-332.
- SIMOES, P. A. *et al.* Prevalence of potentially inappropriate medication in the older adult population within primary care in Portugal: a nationwide cross-sectional study. **Patient preference and adherence**, v. 13, p. 1569, 2019.
- SOUZA, A. R. L. de; OPALEYE, E. S.; NOTO, A. R. Contextos e padrões do uso indevido de benzodiazepínicos entre mulheres. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 4, p. 1131-1140, 2013.
- SOYOMBO, S. *et al.* Socioeconomic status and benzodiazepine and Z-drug prescribing: a cross-sectional study of practice-level data in England. **Family Practice**, v. 37, n. 2, p. 194-199, 2020.
- TAMBURIN, S. *et al.* Determinants of quality of life in high-dose benzodiazepine misusers. **International journal of environmental research and public health**, v. 14, n. 1, p. 38, 2017.
- TERÁN-ÁLVAREZ, L. *et al.* Prescripción potencialmente inadecuada en pacientes mayores grandes polimedicaos según criterios. **SEMERGEN-Medicina de Familia**, v. 42, n. 1, p. 2-10, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope**. Geneva: WHO, 2001. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42390/WHO_2001.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 02 jan. 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 02 jan. 2022.
- ZORZANELLI, R. T. *et al.* Consumo do benzodiazepínico clonazepam (Rivotril®) no estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2009-2013: estudo ecológico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 3129-3140, 2019.