

# NORMA

## DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

111 anos  
1899-2011

Direção-Geral da Saúde  
www.dgs.pt



Ministério da Saúde



NÚMERO: 055/2011

DATA: 27/12/2011

**ASSUNTO:** Abordagem Terapêutica da Ansiedade e Insónia  
**PALAVRAS-CHAVE:** Ansiolíticos; hipnóticos; benzodiazepinas  
**PARA:** Médicos do Sistema Nacional de Saúde  
**CONTACTOS:** Departamento da Qualidade na Saúde ([dqs@dgs.pt](mailto:dqs@dgs.pt))

Nos termos da alínea c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta do seu Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

### I – NORMA

1. As benzodiazepinas têm indicação no tratamento da ansiedade e da insónia quando os sintomas assumem carácter patológico, não devendo ser utilizadas por rotina no tratamento sintomático da ansiedade ou insónias ligeiras a moderadas (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).<sup>1,2,3,4</sup>
2. No tratamento da ansiedade não deve ser utilizada mais do que uma benzodiazepina ansiolítica (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*).<sup>1,2</sup>
3. No tratamento da insónia não deve ser utilizada mais do que uma benzodiazepina hipnótica (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*).
4. A existência de eventual causalidade física ou abuso de substâncias deve ser determinada antes de ser prescrito um medicamento ansiolítico, sedativo ou hipnótico (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*).<sup>1,2,4</sup>
5. A terapêutica com benzodiazepinas deverá ser limitada no tempo:
  - a) no tratamento da ansiedade preconiza-se uma duração máxima de 8 a 12 semanas, incluindo período de descontinuação;
  - b) no tratamento de insónia preconiza-se uma duração máxima de 4 semanas, incluindo período de descontinuação;
  - c) em certas situações pode prolongar-se o período máximo de utilização, tal não devendo ocorrer sem reavaliação em consulta especializada (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*).<sup>1,3</sup>
6. A ansiedade manifestada numa perturbação da ansiedade (definida pelos critérios ICD-10 ou DSM-IV-TR nomeadamente perturbação da ansiedade generalizada, perturbação de pânico, perturbação de stress pós-traumático e perturbação obsessivo-compulsiva ou fobia social) deve ser tratada preferencialmente com antidepressivos inibidores específicos da recaptção da serotonina, venlafaxina, duloxetine ou clomipramina (cf. Norma sobre prescrição de antidepressivos); o alprazolam é uma exceção a esta regra e poderá ser utilizado no tratamento a curto prazo da perturbação de pânico (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).<sup>4,5</sup>

7. A buspirona tem indicação específica no tratamento da perturbação de ansiedade generalizada. Não é recomendada a utilização de buspirona, quer em monoterapia quer em combinação, no tratamento sintomático da ansiedade nem em outras perturbações ansiosas (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).<sup>1,4,6,</sup>
8. A pregabalina tem indicações específicas no tratamento da perturbação de ansiedade generalizada, da epilepsia e da dor neuropática. Não é recomendada a utilização da pregabalina, quer em monoterapia quer em combinação, no tratamento sintomático da ansiedade nem em outras perturbações ansiosas (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).<sup>7,8,9,10,11</sup>
9. Nos registos clínicos dos doentes medicados com benzodiazepinas deve existir referência à evolução da sintomatologia que motivou a prescrição.
10. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo.
11. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.

## II – CRITÉRIOS

- a) O tratamento com ansiolíticos, sedativos ou hipnóticos deve ser iniciado com a dose mínima eficaz e a dose máxima não deverá ser ultrapassada de acordo com o resumo das características do medicamento (RCM).
- b) A presente Norma destina-se quer ao tratamento sintomático da ansiedade e da insónia quer ao tratamento da ansiedade e da insónia decorrente de outras perturbações psiquiátricas.
- c) Ultrapassado o período recomendado de tratamento o doente deve ser reavaliado periodicamente (mensalmente, quando da utilização de benzodiazepinas sedativas e trimestralmente, quando da utilização das ansiolíticas), com vista a determinar a necessidade da manutenção do tratamento (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I*).<sup>3</sup>
- d) Logo que seja evidente a remissão da sintomatologia clínica deverá ser iniciada a descontinuação das benzodiazepinas.
- e) Com o objetivo de prevenir a síndrome de privação, as benzodiazepinas deverão ser descontinuadas de forma lenta e progressiva e nunca subitamente (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*).<sup>12,13</sup>
- f) As perturbações psicóticas e as perturbações do humor (definida segundo critérios ICD-10/DSM-IV-TR) não devem ser tratadas isoladamente com ansiolíticos, sedativos ou hipnóticos (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).<sup>14</sup>
- g) As benzodiazepinas devem ser evitadas em doentes com antecedentes de abuso ou dependência de substâncias, com a exceção do tratamento da síndrome de abstinência alcoólica e no tratamento sintomático da ansiedade associada à síndrome de abstinência a opióides (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).<sup>12,13,15,16,17</sup>
- h) Não devem ser prescritas benzodiazepinas nas seguintes situações: *miastenia gravis*, insuficiência respiratória grave, insuficiência hepática grave e apneia do sono. Na gravidez deverá ser especialmente ponderada a relação benefício / risco. Se forem utilizadas preconiza-se a utilização durante o período mais curto possível (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*).<sup>2</sup>
- i) A utilização de benzodiazepinas pode associar-se a défices cognitivos, nomeadamente a amnésia anterógrada, diminuição da vigilância e confusão mental. Assim, nos casos de

- doentes medicados com benzodiazepinas sedativas, nomeadamente as de distribuição rápida, a dose deve ser imediatamente tomada antes do deitar, tendo em atenção a prevenção de amnésias anterógradas.<sup>2</sup>
- j) A utilização de benzodiazepinas pode afetar de forma prejudicial a capacidade de condução automóvel e manuseamento de máquinas de precisão, podendo predispor a acidentes.<sup>18</sup>
  - k) Aos doentes a quem forem prescritas benzodiazepinas deverá ser desaconselhada a utilização concomitante com álcool por este poder potenciar os efeitos sedativos e agravar a probabilidade de ocorrência de efeitos paradoxais.<sup>19</sup>
  - l) Nos doentes com insuficiência hepática, quando uma benzodiazepina for necessária, devem ser usadas preferencialmente as metabolizadas por glicuronização (v.g. lorazepam, oxazepam).<sup>20</sup>
  - m) Como a utilização de benzodiazepinas em idosos pode condicionar a mobilidade e atividades diárias bem como quedas os doentes deverão ser informados deste risco.<sup>21,22</sup>
  - n) Nos doentes a tomar benzodiazepinas que manifestarem reações paradoxais estas deverão ser interrompidas.<sup>2,23</sup>
  - o) Na gravidez devido ao risco de teratogenia deverá ser especialmente ponderada e fundamentada a relação benefício / risco.<sup>24,25</sup>
  - p) Nos doentes com insónia primária a melatonina poderá promover melhor qualidade do sono.<sup>26,27</sup>
  - q) A valeriana e a doxilamina, embora esta não desprovida de efeitos adversos, nomeadamente anticolinérgicos, têm sido utilizados em alternativa, sem o inerente risco de dependência e habituação, como acontece com as benzodiazepinas.<sup>3</sup>

### III – AVALIAÇÃO

- a) A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- b) A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- c) A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- d) A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde e da Administração Central do Sistema de Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- e) A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores, que constam nos bilhetes de identidade que se encontram em Anexo e dela fazem parte integrante:
  - i. proporção de doentes com o diagnóstico de ansiedade a quem foram prescritos ansiolíticos por períodos inferiores a 12 semanas;
  - ii. proporção de doentes com perturbações do sono/insónias medicados com hipnóticos durante menos de quatro semanas;

- iii. custo médio com ansiolíticos e hipnóticos e sedativos prescritos por doente com sintomas de ansiedade (P01) e insónia (P06) durante o período em análise.

#### IV – FUNDAMENTAÇÃO

- a) Em Portugal encontram-se classificados<sup>1</sup> como “ansiolíticos, sedativos e hipnóticos” (2. sistema nervoso central/2.9. psicofármacos / 2.9.1. ansiolíticos, sedativos e hipnóticos) medicamentos que têm como indicação o tratamento da ansiedade e a indução e manutenção do sono.<sup>28</sup> Estão aqui presentes diferentes grupos farmacológicos, tais como as benzodiazepinas, a zopiclona e o zolpidem, azapironas como a buspirona, anti-histamínicos como a doxilamina, a melatonina e extractos de plantas como a valeriana.
- b) As benzodiazepinas são o grupo de medicamentos mais utilizados no tratamento da ansiedade situacional ou generalizada, das alterações do sono, primárias e secundárias, sendo comum a sua prescrição. Embora bem toleradas, a sua utilização tem vindo a ser limitada nos últimos 20 anos devido ao risco de dependência e habituação num número expressivo de utilizadores.
- c) Não existe evidência científica que fundamente a utilização de mais do que uma benzodiazepina para o tratamento da ansiedade ou da insónia.
- d) Para todas as benzodiazepinas, o tratamento deverá ser iniciado com as doses mínimas eficazes presentes no RCM e a dose máxima não deverá ser ultrapassada.<sup>3</sup>
- e) Em 1991, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) publicou um “Resumo das Características para as Benzodiazepinas Ansiolíticas e Hipnóticas”<sup>2</sup> limitando a sua utilização ao tratamento da ansiedade ou da insónia apenas quando a perturbação é grave e incapacitante e o indivíduo está sujeito a desgaste intenso. A EMA entendeu, também, que a duração do tratamento com estes medicamentos deveria ser curta devido ao risco elevado de dependência e habituação e consequências funcionais psicomotoras. A “Food and Drug Administration” (FDA) tomou, também, uma posição semelhante relativamente às benzodiazepinas.<sup>29</sup>
- f) Tendo em consideração que a sintomatologia ansiosa é muitas vezes imprecisa e podendo esta estar associada a outra patologia médica, poderão ser necessárias várias consultas até ficar clarificado o diagnóstico enquanto o doente mantém a terapêutica sintomática. Embora as benzodiazepinas sejam tradicionalmente utilizadas para tratar a ansiedade e insónia, uma das preocupações mais relevantes, relativamente a estes medicamentos, é o risco do desenvolvimento de tolerância e dependência para os seus efeitos, originando marcada dificuldade na sua interrupção em doentes que as tomaram mais do que algumas semanas. Esta é a razão pela qual o “National Institute for Health and Clinical Excellence” (NICE) recentemente recomenda a sua utilização por um período não superior a duas a quatro semanas.<sup>4</sup> Para outro medicamento, a buspirona, tal como as benzodiazepinas é, também, recomendada a sua utilização por um curto prazo.<sup>1</sup> A EMA, contudo, determina um período mais alargado que não deverá ultrapassar as oito a doze semanas para a indicação ansiedade e de quatro semanas para a indicação insónia, estando incluído neste período a descontinuação. Em ambas as situações, atendendo a casos particulares em que é sabido que será necessária a extensão do tratamento, o doente deverá ser reavaliado em consulta especializada.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Classificação Farmacoterapêutica Nacional de Medicamentos

- g) Há insuficiente evidência no tratamento com benzodiazepinas a médio e longo prazo (> 2 meses) na perturbação de ansiedade generalizada.<sup>5</sup>
- h) A utilização de benzodiazepinas está associada a sintomas de privação e ansiedade “rebound”.<sup>12,17</sup> Cerca de 2/3 dos utilizadores crónicos de benzodiazepinas são capazes de as interromper com apoio clínico.<sup>13</sup> A retirada das benzodiazepinas não deverá ser feita subitamente, mas gradualmente, pois poderá surgir um quadro confusional, convulsões ou um estado clínico semelhante ao *delirium tremens*.<sup>15,17</sup> A síndrome de abstinência às benzodiazepinas poderá surgir em qualquer altura, até cerca de três semanas após a interrupção de uma benzodiazepina de semi-vida longa e em poucas horas para as de semi-vida curta. São sintomas habituais a ansiedade, perda de apetite, tremor, sudorese e alterações perceptuais. Estes sintomas poderão, também, ser semelhantes aos do quadro inicial e encorajar a continuação da prescrição. Por vezes o quadro clínico poderá levar semanas a meses para remitir.<sup>15</sup>
- i) Os medicamentos inibidores específicos da recaptção da serotonina, a venlafaxina, os antidepressivos tricíclicos e benzodiazepinas como o alprazolam (único aprovado em Portugal para esta indicação) e clonazepam, demonstraram eficácia em numerosos ensaios clínicos e poderão ser utilizados no tratamento da perturbação de pânico.<sup>30</sup> É de notar que a utilização de benzodiazepinas a curto prazo poderá, também, ter utilidade na perturbação de pânico.
- j) Três estudos controlados envolvendo doentes com perturbação de pânico, evidenciaram que a combinação de benzodiazepinas (alprazolam e clonazepam) durante um curto prazo (quatro a seis semanas) com antidepressivos produzia uma resposta terapêutica mais rápida.<sup>31,32,33</sup> É de notar que num destes trabalhos cerca 60% dos doentes foram incapazes de realizar a descontinuação de alprazolam nas duas semanas seguintes às quatro a seis semanas de tratamento.<sup>31</sup> Assim, no tratamento das perturbações de ansiedade com medicamentos pertencentes ao grupo dos antidepressivos, as benzodiazepinas poderão ser utilizados em combinação com estes nas primeiras semanas de tratamento, enquanto não se evidencia a resposta à terapêutica ou, se necessário, durante o período inicial de agudização clínica.<sup>4,30</sup>
- k) Não existe evidência científica relativamente ao tratamento com benzodiazepinas em monoterapia nas perturbações psicóticas nomeadamente na esquizofrenia e nas perturbações do humor, pelo que estas deverão ser utilizadas, apenas, em combinação com antipsicóticos ou antidepressivos, tendo em atenção as precauções atrás descritas.<sup>14</sup>
- l) O risco de dependência de benzodiazepinas aumenta com a dose e duração do tratamento; também é superior em doentes com antecedentes de dependência de álcool e/ou drogas.<sup>34</sup>
- m) As benzodiazepinas poderão ser utilizadas no tratamento da abstinência alcoólica, principalmente pelo efeito demonstrado na prevenção de crises convulsivas. As benzodiazepinas na síndrome de abstinência apresentam eficácia clínica na redução de ansiedade, agitação, sintomas de hiperactividade vegetativa, reduzindo a gravidade geral do quadro.<sup>35</sup>
- n) As benzodiazepinas poderão ser, também, utilizadas em associação no tratamento sintomático da ansiedade associada à síndrome de abstinência a opióides.<sup>36</sup>
- o) Não devem ser prescritas benzodiazepinas nas seguintes situações: *miastenia gravis*, insuficiência respiratória grave, apneia do sono e insuficiência hepática grave.<sup>2</sup>

- p) As azapironas, como a buspirona, poderão ser úteis no tratamento a curto e médio prazo da perturbação de ansiedade generalizada, particularmente naqueles que nunca foram expostos a benzodiazepinas. Não existe evidência científica que fundamente a utilização da buspirona, quer em monoterapia quer em combinação, no tratamento sintomático da ansiedade nem em outras perturbações ansiosas.<sup>6</sup>
- q) A pregabalina embora não esteja classificada no grupo 2. (Sistema Nervoso Central/2.9. psicofármacos/ 2.9.1. ansiolíticos, sedativos e hipnóticos)<sup>2</sup> possui como indicação aprovada pela EMA a perturbação de ansiedade generalizada. A sua eficácia é evidenciada em vários estudos controlados e aleatorizados.<sup>7,8,9,10,11</sup> Não é recomendada a utilização da pregabalina, quer em monoterapia quer em combinação, no tratamento inespecífico da ansiedade, nem de outras perturbações psiquiátricas para além da perturbação de ansiedade generalizada.
- r) A utilização de benzodiazepinas pode aumentar o risco de acidentes rodoviários.<sup>18</sup>
- s) Nos casos de doentes medicados com benzodiazepinas hipnóticas de distribuição rápida a dose deve ser imediatamente tomada antes do deitar, tendo em atenção a prevenção de amnésias anterógradas.<sup>2</sup>
- t) Está desaconselhada a utilização concomitante de benzodiazepinas ansiolíticas ou hipnóticas e álcool por este poder potenciar os efeitos sedativos e agravar a probabilidade de ocorrência de efeitos paradoxais.<sup>19</sup>
- u) As benzodiazepinas podem ter efeitos de acumulação em doentes com cirrose hepática, durante a evolução da doença, sendo este fenómeno independente da existência de encefalopatia.<sup>20,21,22</sup>
- v) Nos doentes com insuficiência hepática, quando uma benzodiazepina for necessária, devem ser usadas preferencialmente as metabolizadas por glicuronização (v.g. lorazepam, oxazepam).<sup>20</sup>
- w) A utilização de benzodiazepinas em idosos pode condicionar a mobilidade e actividades diárias bem como quedas.<sup>21,22</sup> Contudo, a relação entre utilização de benzodiazepinas e risco aumentado de fraturas ósseas tem evidência inconsistente.<sup>37,38,39,40,41,42,43</sup>
- x) Nos doentes a tomar benzodiazepinas estão reportadas reações paradoxais de inquietação, irritabilidade, pesadelos, agitação, hostilidade, agressividade e sintomatologia psicótica, podendo ir da excitação a comportamentos anti-sociais. Estas reações são raras e idiossincráticas, poderão ser especialmente graves e têm maior probabilidade de ocorrência em crianças e idosos e em doentes com lesões cerebrais condicionando uma relação benefício / risco desfavorável.<sup>2,23</sup> Na presença destes efeitos o tratamento deverá ser interrompido.
- y) Na gravidez deverá ser especialmente ponderada a relação benefício / risco devido ao risco de teratogenia.<sup>24,25</sup>
- z) A melatonina evidencia maior utilidade no tratamento a curto prazo da “síndrome de atraso de fase” reduzindo a latência do sono mas não a sua eficiência.<sup>26</sup> A melatonina é, também, eficaz na prevenção e redução do “jet lag”.<sup>27</sup>
- aa) A doxilamina e a valeriana encontram-se aprovados em Portugal com o estatuto de “Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica” com indicação na “dificuldade temporária em adormecer” e no “alívio da tensão nervosa ligeira e da dificuldade em adormecer”, podendo ser utilizados em alternativa sem o inerente risco de dependência e habituação, como

<sup>2</sup> Ibidem

acontece com as benzodiazepinas. Contudo, a evidência da eficácia destes medicamentos para o tratamento da ansiedade e insónia crónica é insuficiente.<sup>3</sup> É de notar que a doxilamina é um anti-histamínico com ação anticolinérgica. Embora não esteja associada a risco de dependência e de habituação, pode provocar ataxia, confusão, incapacidade de concentração e perturbações da memória e retenção urinária. Estes efeitos adversos relacionados com a atividade anticolinérgica são relevantes particularmente na população idosa.

### V – APOIO CIENTÍFICO

- a) A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- b) Luís Câmara Pestana e João Marques Teixeira (coordenação científica), António Faria Vaz (coordenação executiva), Ana Lisa Carmo, Fernando Medeiros Paiva, João Reis, João Relvas, Luís Gamito, Maria Luísa Figueira, Pedro Branco.
- c) A presente Norma foi visada pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.
- d) A versão de teste da presente Norma vai ser submetida à audição das sociedades científicas.
- e) Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- f) Durante o período de audição só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio disponível no site desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.

### SIGLAS/ACRÓNIMOS

<b>ACSS</b>	Administração Central do Sistema de Saúde
<b>BI</b>	Bilhetes de Identidade das Normas
<b>BNF</b>	<i>British National Formulary</i>
<b>CID-10</b>	Classificação Internacional de Doenças versão 10
<b>DGS</b>	Direção Geral de Saúde
<b>DSM</b>	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
<b>EMA</b>	Agência Europeia do Medicamento
<b>EMEA</b>	Agência Europeia do Medicamento (ver EMA)
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>GFT</b>	Grupo Farmacoterapêutico
<b>INFARMED</b>	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>OM</b>	Ordem dos Médicos
<b>PAS</b>	Perturbação da Ansiedade Social.
<b>POC</b>	Perturbação Obsessiva Compulsiva
<b>PP</b>	Perturbação de Pânico
<b>PTSD</b>	Perturbação de Stress Pós-traumático

## RCM Resumo das Características do Medicamento

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. British National Formulary, 2009.
2. EMEA - Benzodiazepines as Anxiolytics or Hypnotics/ III/3653/91. Last Rev 1994. EMEA 2011.
3. INFARMED - Prontuário Terapêutico. INFARMED,2010.
4. NICE - National Clinical Guideline Number 113. Generalized anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: management in primary, secondary and community care (partial update). NICE 2011.
5. Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000; 15(2):99-105.
6. Chessick CA, Allen MH, Thase ME., Batista Miralha da Cunha AABC, Kapczinski FFK, Silva de Lima M, dos Santos Souza JSS. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD006115.
7. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2003; 23:240–9.
8. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2003;160:533–40.
9. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol*, 2005; 25:151–8.
10. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62:1022–30.
11. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67:771–82.
12. Power KG, Jerrom DWA, Simpson RJ, Mitchell M. Controlled study of withdrawal symptoms and rebound anxiety after six week course of diazepam for general anxiety. *Br Med J* 1985; 290: 1246-1248.
13. Denis C, Fatséas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD005194.
14. Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD00639.
15. Mandos LA, Rickels K, Cutler N, Roeschen J, Keppel Hesselink JM, Schweizer E. Placebo-controlled comparison of the clinical effects of rapid discontinuation of ipsapirone and lorazepam after 8 weeks of treatment for generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;10(4):251-6.
16. Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, van Balkom AJ, van de Lisdonk EH, Breteler MH, van den Hoogen HJ, Zitman FG. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2003;182:498-504.
17. Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, van Balkom AJ. Long-term outcome of two forms of randomised benzodiazepine discontinuation. *Br J Psychiatry* 2006; 188:188-189.
18. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacDonald TM. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1331–1336.
19. Tanaka E. Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(1):69-75
20. Avallone R, Zeneroli M, Venturini I, Corsi L, Schreier P, Kleinschnitz M, Ferrarese C, Farina F, Baraldi C, Pecora N, Frigo M, Baraldi M. Endogenous benzodiazepine-like compounds and diazepam binding inhibitor in serum of patients with liver cirrhosis with and without overt encephalopathy. *Gut* 1998; 42:861-867.



21. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM: Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169(21):1952-60.
22. Gray SL, LaCroix AZ, Hanlon JT, Penninx BW, Blough DK, Leveille SG, Artz MB, Guralnik JM, Buchner DM. Benzodiazepine use and physical disability in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(2):224-30.
23. Hall R, Zisook S. Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol.* 1981; 11(Suppl 1): 99S–104S.
24. Laegreid L, Olegard R, Walstrom J, Conradi N. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. *J Pediatr.* 1989;114(1):126-31.
25. Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstet Gynecol.* 1981; 58(3):336-44.
26. Buscemi N., Vandermeer B., Pandya R. Melatonin for Treatment of Sleep Disorders. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: 2004. Number 108. AHRQ Publication Number 05-E002-1.
27. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001520.
28. Coelho A, Pereira ME, Osswald W, Neutel F, Isidoro T, Conde V. *Vademecum Classificação Farmacoterapêutica de Medicamentos.* INFARMED 2005. Lisboa.
29. US Food and Drug Administration. FDA Requests Label Change for All Sleep Disorder Drug Products. and benzodiazepines. 2007 em <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108868.htm>.
30. Work Group on Panic Disorder. “APA Practice Guideline for the treatment of Patients With Panic Disorder, Second Edition” APA, 2009.
31. Woods SW, Nagy LM, Koleszar AS, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS: Controlled trial of alprazolam supplementation during imipramine treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12:32–38.
32. Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA: Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:203–207.
33. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B: Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2005; 330:396
34. Brunette, M, Noordsy D, Xie H, Drake, R. Benzodiazepine Use and Abuse Among Patients With Severe Mental Illness and Co-occurring Substance Use Disorders. *Psychiatr Serv* 2003; 54:1395-1401.
35. Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, Gorelick D, Hesselbrock V, Johnson BA, Möller HJ. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Substance Use Disorders World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(1):6-23.
36. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller HJ, Kasper S. WFSBP Task Force on Treatment, Guidelines for Substance Use Disorders: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(3):160-87.
37. Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, Ross-Degnan D. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med.* 2004;164(14):1567-72.
38. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J: Hazardous Benzodiazepine Regimens in the Elderly. Effects of Half-Life, Dosage, and Duration on Risk of Hip Fracture. *Am J Psychiatry* 2001; 158:892-898.
39. Schneeweiss S, Wang PS: Claims data studies of sedative-hypnotics and hip fractures in older people: exploring residual confounding using survey information. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(6):948-54.
40. Ensrud KE, Blakwell T, Mangione C, Bowman P, Bauer D, Schwartz A. Central Nervous System Active Medications and Risk for Fractures in Older Women. *Arch Intern Med* 2003 Apr 28;163(8):949.

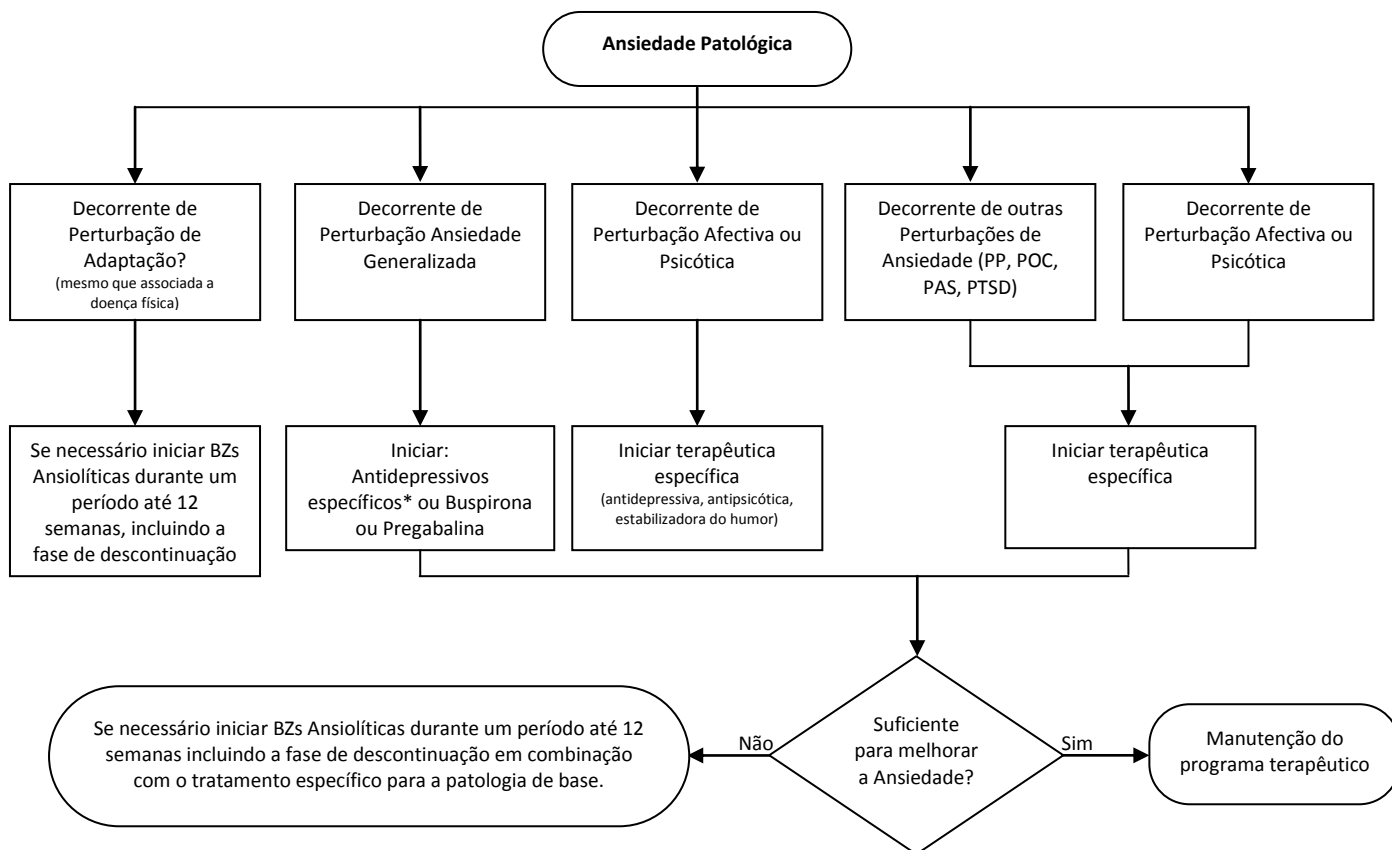
- <sup>41.</sup> Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aïssou M. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ*. 2001;322:704–708.
- <sup>42.</sup> Wagner AK, Ross-Degnan D, Gurwitz JH. Effect of New York State regulatory action on benzodiazepine prescribing and hip fracture rates. *Ann Intern Med* 2007;146:96–103.
- <sup>43.</sup> Briesacher BA, Soumerai SB, Field TS, Fouayzi H, Gurwitz JH. Medicare Part D's Exclusion of Benzodiazepines and Fracture Risk in Nursing Homes. *Arch Intern Med*. 2010; 170(8): 693–698.



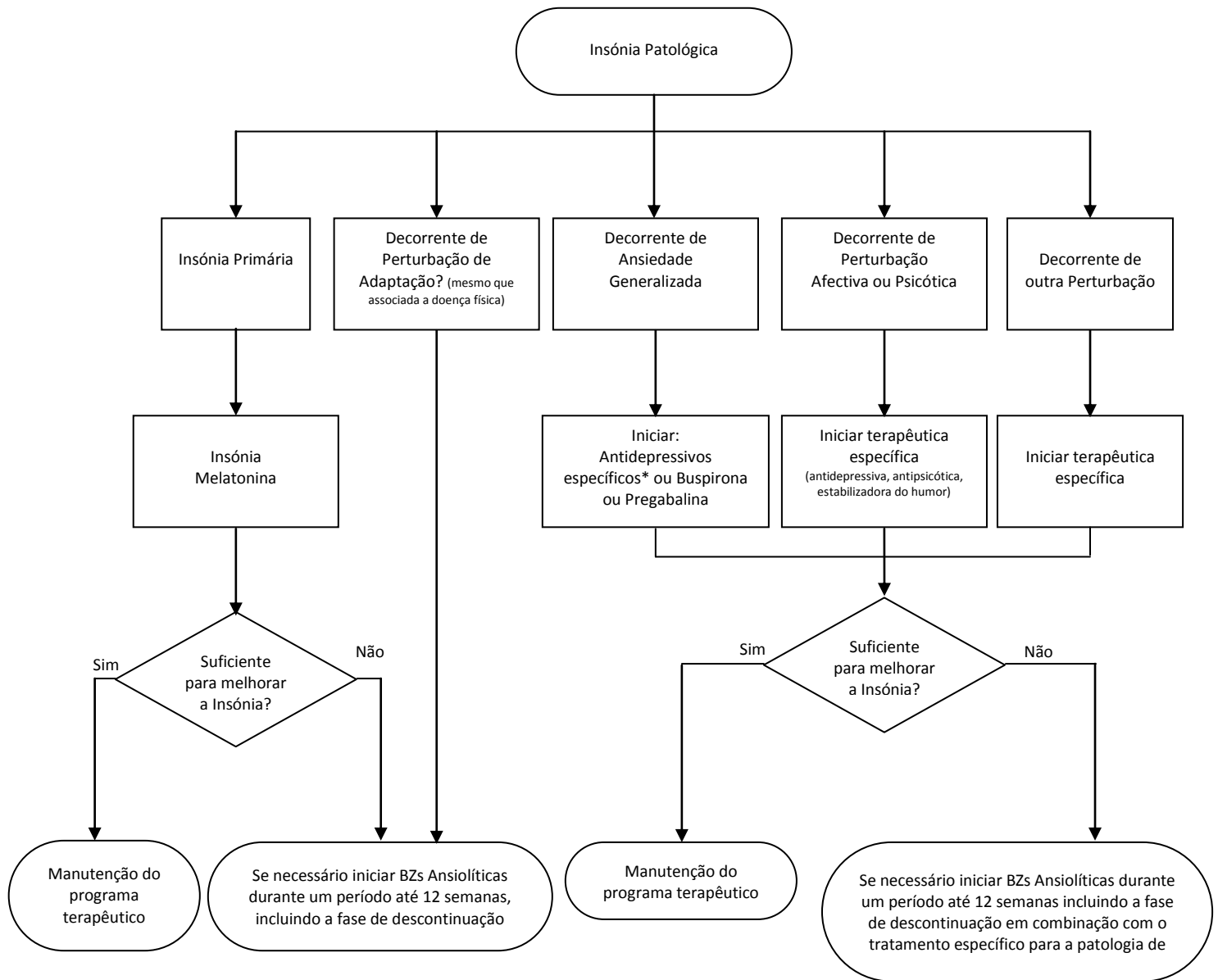
Francisco George  
Diretor-Geral da Saúde

**ANEXOS**

**Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão**



\* Ver Norma "Prescrição de Antidepressivos"



\* Ver norma "Antidepressivos"

### Anexo II: Bilhete de identidade dos indicadores

<b>Designação</b>	Percentagem de inscritos com diagnóstico de ansiedade a quem foram prescritos ansiolíticos durante um máximo de 12 semanas		
<b>Dimensão</b>	Efectividade	<b>Entidade gestora</b>	ACES
<b>Norma</b>	Ansiolíticos e hipnóticos	<b>Período aplicável</b>	Ano
<b>Objectivo</b>	Aplicar a Norma da DGS		
<b>Descrição do indicador</b>	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
<b>Frequência de monitorização</b>	Trimestral	<b>Unidade de medida</b>	Percentagem
<b>Responsável pela monitorização</b>	ACES / ARS	<b>Fórmula</b>	A / B x 100
		<b>Output</b>	Percentagem de inscritos
<b>Prazo entrega reporting</b>	Dia 25 do mês n+1	<b>Valor de referência</b>	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
<b>Órgão fiscalizador</b>	ARS	<b>Meta</b>	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
<b>Crítérios de inclusão</b>	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Denominador;</li> <li>- Ter prescrição de pelo menos um tipo de ansiolítico durante um período máximo de 12 semanas (ATC: N05BA12 / DDD=90; N05BA08 / DDD=900; N05BA10 / DDD=2700; N05BA094 / DDD=1800; N05BA02 / DDD=2700; N05BA05 / DDD=1800; N05BA22 / DDD=540; N05BA01 / DDD=900; N05BA13 / DDD=9000; N05BA18 / DDD=180; N05BA06 / DDD=225; N05BA / DDD=180; N05BA04 / DDD=4500; N05BA11 / DDD=2700 do GFT 2.9.1).(As 12 semanas de prescrição são definidas em DDD de cada medicamento)</li> </ul> <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ter inscrição no ACES, no período em análise;</li> <li>- Ter diagnóstico de ansiedade (P01) sinalizado com activo na sua lista de problemas.</li> </ul>		
<b>Observações</b>			
<b>Factor crítico</b>			

Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
<b>A - Numerador</b>	N.º de inscritos com diagnóstico de ansiedade com prescrição de ansiolíticos durante um período máximo de 12 semanas	SI USF/UCSP	N.º de inscritos
<b>B - Denominador</b>	N.º de inscritos com diagnóstico de ansiedade	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

<b>Designação</b>	<b>Percentagem de inscritos com perturbações do sono/insónias a quem foram prescritos hipnóticos e sedativos durante um período máximo de quatro semanas</b>		
<b>Dimensão</b>	Efectividade	<b>Entidade gestora</b>	ACES
<b>Norma</b>	Ansiolíticos e hipnóticos	<b>Período aplicável</b>	Ano
<b>Objectivo</b>	Aplicar a Norma da DGS		
<b>Descrição do indicador</b>	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
<b>Frequência de monitorização</b>	Trimestral	<b>Unidade de medida</b>	Percentagem
<b>Responsável pela monitorização</b>	ACES / ARS	<b>Fórmula</b>	A / B x 100
		<b>Output</b>	Percentagem de inscritos
<b>Prazo entrega reporting</b>	Dia 25 do mês n+1	<b>Valor de referência</b>	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
<b>Órgão fiscalizador</b>	ARS	<b>Meta</b>	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
<b>Crítérios de inclusão</b>	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Denominador;</li> <li>- Ter prescrição de pelo menos um tipo de hipnótico ou sedativo durante um período máximo de 4 semanas (ATC: N05CD09 / DDD = 7.5; N05CD04 / DDD = 90; N05CD01 / DDD = 900; N05CD11 / DDD = 30; N05BA06 / DDD = 75; N05CD08 / DDD = 450; N05CD07 / DDD = 600; N05CD05 / DDD = 7.5 do GFT 2.9.1). (As 4 semanas de prescrição são definidas em DDD de cada medicamento).</li> </ul> <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ter inscrição no ACES, no período em análise;</li> <li>- Ter diagnóstico de perturbação do sono/insónias (P06) sinalizado com activo na sua lista de problemas.</li> </ul>		
<b>Observações</b>			
<b>Factor crítico</b>			

Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
<b>A - Numerador</b>	N.º de inscritos com diagnóstico de perturbação do sono/insónias, com prescrição de hipnóticos e sedativos durante um período máximo de quatro semanas	SI USF/UCSP	N.º de inscritos
<b>B - Denominador</b>	N.º de inscritos com diagnóstico de perturbação do sono/insónias	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

<b>Designação</b>	<b>Valor médio da prescrição de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos por inscrito com diagnóstico de ansiedade ou perturbações do sono/insónias</b>		
<b>Dimensão</b>	Eficiência	<b>Entidade gestora</b>	ACES
<b>Norma</b>	Ansiolíticos e hipnóticos	<b>Período aplicável</b>	Ano
<b>Objectivo</b>	Aplicar a Norma da DGS		
<b>Descrição do indicador</b>	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
<b>Frequência de monitorização</b>	Trimestral	<b>Unidade de medida</b>	Valor médio
<b>Responsável pela monitorização</b>	ACES / ARS	<b>Fórmula</b>	A / B
		<b>Output</b>	Valor médio
<b>Prazo entrega reporting</b>	Dia 25 do mês n+1	<b>Valor de referência</b>	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
<b>Órgão fiscalizador</b>	ARS	<b>Meta</b>	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
<b>Crítérios de inclusão</b>	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Denominador;</li> <li>- Valor total da prescrição de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos (ATC N05B, N05C do GFT 2.9.1).</li> </ul> <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ter inscrição no ACES, no período em análise;</li> <li>- Ter diagnósticos de ansiedade (P01) e perturbação do sono/insónias (P06) sinalizados com activos na sua lista de problemas.</li> </ul>		
<b>Observações</b>			
<b>Factor crítico</b>			

Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
<b>A - Numerador</b>	Valor total da prescrição de ansiolíticos, hipnóticos e sedativos a inscritos com diagnóstico de ansiedade e perturbação do sono/insónias	SI USF/UCSP	€
<b>B - Denominador</b>	N.º de inscritos com diagnóstico de ansiedade e perturbação do sono/insónias	SI USF/UCSP	N.º de inscritos

## Anexo III: Quadros, tabelas e gráficos

### Lista 1: Prescrição das benzodiazepina

- a) Antes da prescrição das benzodiazepinas dever-se-á avaliar a presença ou ausência da seguinte patologia:
  - i. existência de casualidade ou co-morbilidade física;
  - ii. abuso de álcool ou outras substâncias;
  - iii. *miastenia gravis*;
  - iv. insuficiência respiratória grave;
  - v. apneia do sono;
  - vi. insuficiência hepática grave.
  
- b) Antes da prescrição das benzodiazepinas o doente deverá ser informado sobre:
  - i. risco de habituação;
  - ii. risco de síndrome de privação;
  - iii. risco de toxicidade com a ingestão concomitante de álcool e/ou sedativos;
  - iv. risco de interferir com as funções psicomotoras;
  - v. risco de quedas (especialmente nos idosos).



---

**Lista 2: Indicações das benzodiazepinas**

a) Benzodiazepinas com indicação no tratamento a curto prazo da ansiedade:

- i. Alprazolam*
- ii. Bromazepam*
- iii. Cetazolam*
- iv. Clobazolam*
- v. Clorazepóxido*
- vi. Clorazepato dipotássico*
- vii. Cloxazolam*
- viii. Diazepam*
- ix. Halazepam*
- x. Loflazepato de Etilo*
- xi. Lorazepam*
- xii. Mexazolam*
- xiii. Oxazepam*
- xiv. Prazepam*

b) Benzodiazepinas com indicação no tratamento a curto prazo da insónia:

- i. Brotizolam*
- ii. Estazolam*
- iii. Flurazepam*
- iv. Loprazolam*
- v. Lorazepam*
- vi. Midazolam*
- vii. Temazepam*
- viii. Triazolam*

**Fonte: Prontuário Terapêutico. INFARMED 2011**