

FACULDADE DA SAÚDE E ECOLOGIA HUMANA

AUGUSTO LEONEL DE PAIVA SILVA

CAMILA MARTINS DA SILVA

GIOVANA SCOPARO MURATORI OLIVEIRA

LUÍZA MARIA DE ALMEIDA SOUSA

THAIER SERQUEIRA CUNHA

O USO INDISCRIMINADO DE BENZODIAZEPÍNICO ENTRE IDOSOS E SEUS RISCOS

Vespasiano

2023

AUGUSTO LEONEL DE PAIVA SILVA

CAMILA MARTINS DA SILVA

GIOVANA SCOPARO MURATORI OLIVEIRA

LUÍZA MARIA DE ALMEIDA SOUSA

THAIER SERQUEIRA CUNHA

O USO INDISCRIMINADO DE BENZODIAZEPÍNICO ENTRE IDOSOS E SEUS RISCOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade da Saúde e Ecologia Humana – Faseh - como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Medicina.

Orientador (a): Prof.^a Dr.^a Raquel Lunardi Rocha

Vespasiano

2023

Silva, Augusto Leonel de Paiva *et al.*

O uso indiscriminado de benzodiazepínico entre idosos e seus riscos/.Augusto Leonel de Paiva Silva, Camila Martins da Silva, Giovana Scoparo Muratori Oliveira, Luíza Maria de Almeida Sousa, Thaier Serqueira Cunha. – Vespasiano: FASEH, 2023.

28 p. - il.

Orientador: Prof^a. Raquel Lunardi Rocha.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Faculdade da Saúde e Ecologia Humana.

1. Benzodiazepinas. 2. Idade. 3. Iatrogenia.

Apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “O uso indiscriminado de benzodiazepínico entre idosos e seus riscos”, de autoria dos discentes: Augusto Leonel de Paiva Silva, Camila Martins da Silva, Giovana Scoparo Muratori, Luíza Maria de Almeida Sousa e Thaier Serqueira Cunha, avaliada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof.^a Dr.^a Raquel Lunardi Rocha – Faculdade da Saúde e Ecologia Humana - Orientadora.

Prof. Dr. Ricardo Coutinho Nunes da Silva - Faculdade da Saúde e Ecologia Humana - Convidado.

Prof. Dr. Edmar Geraldo Ribeiro - Faculdade da Saúde e Ecologia Humana - Avaliador.

Vespasiano, 04 de Dezembro de 2023.

Rua São Paulo, 958 - Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG, 33200-000.

RESUMO

SILVA, Augusto Leonel de Paiva, SILVA, Camila Martins, OLIVEIRA, Giovana Scoparo Muratori, SOUSA, Luíza Maria de Almeida, CUNHA, Thaier Serqueira, et al. **O uso indiscriminado de benzodiazepínicos entre idosos e seus riscos.** 2023. 27 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Medicina, Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano, 2023.

O presente estudo tem como proposta analisar o uso de benzodiazepínicos em idosos de maneira indiscriminada, bem como se existe um desacordo com os melhores embasamentos científicos e os possíveis efeitos colaterais que geram impacto na vida desta população, por meio de revisão narrativa de literatura. Os resultados do estudo apontam que os medicamentos da classe dos benzodiazepínicos apresentam grande eficácia no tratamento de insônia, ansiedade e convulsões, o que fez com que se tornasse popular entre a comunidade médica e pacientes. Porém, apesar da eficácia, apresentam efeitos adversos, principalmente para a população idosa e por isso, são contra indicados como primeira linha de tratamento para tal público. As investigações realizadas indicam que apesar do conhecimento atual sobre os graves efeitos adversos há uma prevalência significativa de prescrição de benzodiazepínicos na população idosa, tornando problema de saúde pública. Outro entrave encontrado foi a dificuldade da descontinuação aos benzodiazepínicos, devido ao temor dos próprios pacientes ao retorno e intensificação dos sintomas, ou o comprometimento do desempenho das atividades cotidianas, além de dependência psicológica e a subestimação ou negação dos efeitos colaterais. Enfatiza também sobre a importância e o conhecimento a respeito de terapias alternativas ao uso de benzodiazepínicos nesta população. A conclusão da investigação sugere que a avaliação médica precisa ser cada vez mais criteriosa sobre a real necessidade de prescrição, devendo ser avaliado os riscos e os benefícios do uso da medicação. Sintomas ansiosos, insônia e agitação podem ser manejados pelo médico assistente de diversas maneiras, devendo o uso do benzodiazepínico ser destinado apenas a casos refratários e de difícil controle.

Palavras-chave: Benzodiazepinas; Idade; Iatrogenia.

ABSTRACT

SILVA, Augusto Leonel de Paiva, SILVA, Camila Martins, MURATORI, Giovana Scoparo, SOUSA, Luíza Maria de Almeida, CUNHA, Thaier Serqueira, et al. **The indiscriminate use of benzodiazepines among the elderly and their risks.** 2023. 27 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Medicina, Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano, 2023.

The present study aims to analyze the use of benzodiazepines in the elderly in an indiscriminate manner, as well as whether there is a disagreement with the best scientific basis and the possible side effects that impact the lives of this population, through a narrative literature review. The results of the study indicate that medications from the benzodiazepine class are highly effective in treating insomnia, anxiety and seizures, which has made them popular among the medical community and patients. However, despite their effectiveness, they present adverse effects, especially for the elderly population and are therefore contraindicated as a first line of treatment for this population. The investigations carried out indicate that despite current knowledge about serious adverse effects, there is a significant prevalence of prescription of benzodiazepines in the elderly population, making it a public health problem. Another obstacle encountered was the difficulty in discontinuing benzodiazepines, due to the patients' fear of the return and intensification of symptoms, or the impairment of the performance of daily activities, in addition to psychological dependence and underestimation or denial of side effects. It also emphasizes the importance and knowledge regarding alternative therapies to the use of benzodiazepines in this population. The conclusion of the investigation suggests that medical evaluation needs to be increasingly careful about the real need to prescribe this class, and the risks and benefits of using the medication must be evaluated. Anxious symptoms, insomnia and agitation can be managed by the attending physician in different ways, and the use of benzodiazepines should only be used in refractory and difficult-to-control cases.

Keywords: Benzodiazepine; Aged; Iatrogenic

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

A1/A2/A3	Entorpecentes/Psicotrpicos
B1	Psicotrpicos
B2	Anorexgenos
BZDs	Benzodiazepínicos
C1	Psicoativos
C2	Retinides
C3	Imunossupressores
CFF	Conselho Federal de Farmácia
DAIS	Despertar Após o Incio do Sono
ES	Eficiência do Sono
INCB	Narcotics Control Board
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
GABA	cido Gama Aminobutírico
H1	Receptor da Histamina
MT1	Receptor Agonista da Melatonina
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORAs	Antagonista do Receptor de Orexina
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos
SL	Latência do Sono
SNC	Sistema Nervoso Central
SVS/MS	Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde
TCC	Terapia Cognitiva Comportamental
TTS	Tempo Total de Sono
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
2.1	Objetivo geral.....	10
2.2	Objetivos específicos	10
3	MÉTODO	10
3.1	Tipo de estudo.	10
3.2	Critérios de inclusão	10
3.3	Critérios de exclusão	10
4	RESULTADOS	11
5	DISCUSSÃO	18
6	CONCLUSÃO	22
	REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

A mudança na arquitetura da pirâmide populacional brasileira coloca em evidência o processo de transição demográfica e o aumento da população idosa (> 60 anos) no país. Com isso, nosso olhar deve ser voltado cada vez mais para as particularidades e cuidados que devem ser tomados neste perfil de pacientes, pois podem apresentar uma ou mais comorbidades e estarem sujeitos a utilização de mais de uma medicação. Em contrapartida, no cenário atual ainda há poucas políticas de saúde com foco nesta faixa etária, relacionadas à prevenção de doenças, tratamento específico e contra indicações farmacológicas (LOPES, et al., 2016).

A prescrição farmacológica na população idosa se torna complexa por diversos fatores, dentre eles, medicações terapêuticas que tem contra indicações relativas ou absolutas nos idosos, interação medicamentosa e dificuldade de convencer o paciente da descontinuação de uma terapia ineficaz (ALVIM, 2021).

Dentre as medicações, uma classe que tem número significativo de prescrições nos idosos são benzodiazepínicos, droga que alcançou conhecimento pela eficácia no tratamento de ansiedade, insônia, crises convulsivas, sedação e analgesia. Todavia, o uso crônico deste fármaco tem evidências fracas de benefícios, além de interação com outras medicações de possível uso e de um número alto de efeitos adversos relacionados (FREIRE, 2022).

Os eventos adversos mais comuns citados na literatura incluem demência, hipersonia, debilidade psicomotora, perda cognitiva, além de propensão a acidentes, quedas, mobilidade restrita e dependência, levando à menor participação social dos idosos. Com isso, os benzodiazepínicos são medicações consideradas como potencialmente inapropriadas, e a prescrição médica deve ser evitada em casos de distúrbios menores do sono e ansiedade, e quando escolhida deve ser levado em conta risco/benefício e não utilizada por mais de 3 a 4 semanas (OLIVEIRA, 2020).

Apesar dessas recomendações, no cenário atual se vê o abuso de prescrições e a dependência de benzodiazepínicos em parcela importante de idosos. São encontradas limitações para descontinuação deste medicamento, sendo importante a retirada gradual para minimizar os efeitos da suspensão da droga. Os sintomas de abstinência podem incluir insônia, ansiedade, diminuição da concentração, ataxia, sintomas psicóticos, delírio e crises epiléticas (FREIRE, 2022).

A presente revisão bibliográfica analisa a literatura a fim de buscar as melhores evidências acerca do tema. Através deste trabalho será possível avaliar o uso de benzodiazepínicos em idosos de maneira indiscriminada, bem como se existe um desacordo com os melhores embasamentos científicos e os

possíveis efeitos colaterais que geram impacto na vida desta população. O presente estudo visa também promover a conscientização sobre a proscrição desta classe e a descontinuação do tratamento nesta faixa etária, além de propor terapias alternativas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Revisar na literatura estudos sobre o uso de benzodiazepínicos na população idosa.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Identificar as indicações gerais de uso dos benzodiazepínicos;

2.2.2 Identificar malefícios do uso de benzodiazepínicos na população idosa;

2.2.3 Revisar as indicações e tempo de tratamento;

2.2.4 Verificar as possibilidades alternativas ao uso do benzodiazepínicos na população idosa.

3 MÉTODO

3.1 Tipo de Estudo

Revisão narrativa de literatura.

3.2 Critérios de Inclusão

Foram incluídos artigos com boa qualidade metodológica ou alta relevância para pesquisa, Após a leitura dos resumos foram utilizadas publicações que abordaram sobre uso de benzodiazepínicos em idosos e seus eventos adversos, além de sugerir terapias alternativas.

3.3 Critérios de Exclusão

Publicações que não condizem com os descritores e ao escopo do estudo, pois não faziam correlação a existência do uso de benzodiazepínicos em idosos. Artigos com publicação superior a 20 anos, desfechos pouco claros e baixa qualidade metodológica.

3.4 Procedimentos de Coleta de Dados

A busca foi realizada de março de 2023 a outubro 2023, nas bases de dados SCIELO com 05 resultados, PubMed com 123 resultados e Google Acadêmico com 430 resultados, nos idiomas português e inglês. Foram utilizados os seguintes descritores: “Benzodiazepinas”, “idoso” e “iatrogenia”. Após a leitura dos resumos foram selecionados 33 artigos.

4 RESULTADOS

4.1 População Idosa

Em países em desenvolvimento, como o Brasil, há um crescente aumento da população idosa. Estima-se que, até em 2050, esses países irão concentrar 80% de idosos quando comparado a população mundial e terão o desafio de garantir que os ganhos em longevidade de suas populações signifiquem anos adicionais vividos com qualidade de vida e saúde. Para o idoso, bem-estar e qualidade de vida estão mais relacionados à preservação da capacidade funcional que a ausência de doenças (FALCI, et al. 2019).

Na população idosa, a presença de doenças crônicas, incapacidades, problemas psicossociais e comorbidades são mais frequentes. Com o envelhecimento da população, aumenta a preocupação em relação aos cuidados de saúde mental, particularmente transtornos de humor e ansiedade. Para tratamento das diversas patologias do idoso, muitas vezes, é necessário uso concomitante de mais de um medicamento pelo paciente (ALVIM, et al. 2017 e LOPES, et al. 2016).

Alguns medicamentos são classificados como de uso inapropriado para idosos, pois os riscos de sua utilização superam os seus benefícios. Desta forma, devido ao risco de reações adversas, evitar o uso desses medicamentos em idosos é uma estratégia eficiente para garantir uma segurança farmacológica nesse grupo de pacientes (LOPES, et al., 2016).

Dentre os medicamentos utilizados pelos idosos, destaca-se o uso crônico de psicofármacos, hipnóticos, sedativos e ansiolíticos da classe dos benzodiazepínicos (BZDs), devido a insônia e a ansiedade que acometem estes indivíduos. O uso crônico de psicofármacos pode acarretar riscos, como aumento das interações medicamentosas, reações adversas, dependência e tolerância. O elevado consumo de medicamentos, principalmente de psicofármacos, pode estar relacionado com a redução da capacidade funcional e consequentemente baixa qualidade de vida (ALVIM, et al. 2017).

4.2 História e desenvolvimento dos benzodiazepínicos.

O uso de substâncias com o objetivo de sedação, indução do sono e alívio para as tensões cotidianas parece estar presente desde a Antigüidade. Encontram-se relatos sobre o uso de substâncias capazes de produzir certo grau de inconsciência e estupor, estado em que rituais religiosos, "mágicos" e procedimentos médicos transcorriam, mencionados em escritos das antigas culturas. À medida que os conhecimentos em Química Orgânica e Medicina foram evoluindo, novos compostos químicos foram sintetizados e destinados a este fim. No final do século XIX, além do paraldeído, do etanol, e do hidrato de cloral, na época utilizados como depressores do sistema nervoso central (SNC), os sais de brometo foram introduzidos como "ansiolíticos". O ácido barbitúrico foi sintetizado em 1862, porém só no início

do século XX seus derivados foram aderidos à prática médica, em 1903 o Barbital; e em 1912 o Fenobarbital. (BERNIK, SOARES, SOARES, 1990.)

Embora os barbitúricos fossem muito utilizados, sua capacidade de produzir tolerância já era conhecida, assim como o aparecimento de síndrome de abstinência semelhante à síndrome de abstinência do álcool. Enquanto isso, novos compostos foram sintetizados, na década de 50, iniciou-se a descoberta dos benzodiazepínicos (BZDs), coordenada pelo médico Leo H. Sternbach, na cidade de New Jersey, nos Estados Unidos da América. A estrutura molecular dos BZDs é formada por um anel de benzeno e 1,4 de diazepina, assim dando nome ao ansiolítico mais utilizado nas últimas décadas, com efeitos tranquilizantes e miorelaxantes. (GUIMARÃES, 2013 e BERNIK, SOARES, SOARES, 1990.)

Da formação da estrutura do BZD, formou-se uma substância chamada clordiazepóxido, que foi utilizada em pacientes esquizofrênicos, no entanto não teve boa resposta para a psicose em questão, apenas reduziu a ansiedade desses pacientes. Devido à sua eficácia e segurança, essa droga provocou uma revolução no tratamento da ansiedade. Os barbitúricos e o meprobamato, antes utilizados para tal demanda, foram substituídos pelos BZDs por provocarem nos pacientes menos sedação e dependência. A partir desse momento, os mesmos foram se tornando drogas cada vez mais populares. Nessa época, passaram a ser amplamente divulgados pela indústria farmacêutica (FIRMINO, 2008 e GUIMARÃES, 2013, p. 16).

Em 1963 foi lançado o diazepam, que surgiu como uma alternativa ao clordiazepóxido, não por ter eficácia superior a este mas, porque alguns consumidores achavam o composto original um pouco "amargo". Outros derivados como o nitrazepam e oxazepam foram introduzidos em 1965, e o lorazepam e o flurazepam em 1970. (BERNIK, SOARES, SOARES 1990.)

Com o passar dos anos, na década de setenta, os BZDs passaram a sustentar a confiança das pessoas e dos médicos que os prescreviam, principalmente para tratamento de transtornos do SNC, por seu efeito ansiolítico, e por causar menor dependência do que as outras medicações da época. (QUARANTINI et al., 2011).

4.3 Classificação e Mecanismo de Ação

Na atualidade os BZDs são uma das drogas psicotrópicas mais prescritas no Brasil e no mundo. Segundo a OMS, os psicotrópicos são fármacos que agem no SNC produzindo alterações de humor, comportamento e cognição (LEONARDI, AZEVEDO e OLIVEIRA, 2017).

Existem três grupos psicotrópicos: os estimulantes, os perturbadores e os depresso-res da atividade do SNC. Os BZDs pertencem ao último grupo e por terem a propriedade de agir quase exclusivamente sobre a ansiedade e a tensão, são denominados ansiolíticos (BRASIL, 2016).

O mecanismo de atuação dos BZD consiste em facilitar a atuação dos receptores Ácido Gama Aminobutírico (GABA) e aumentar sua afinidade a ele, fazendo com que o canal de íons do neurônio se abra com frequência, tornando a membrana plasmática hiperpolarizada e decaindo os níveis de excitação, liberando serotonina e noradrenalina e assim atenuando reações de ansiedade. (CARVALHO et al., 2006)

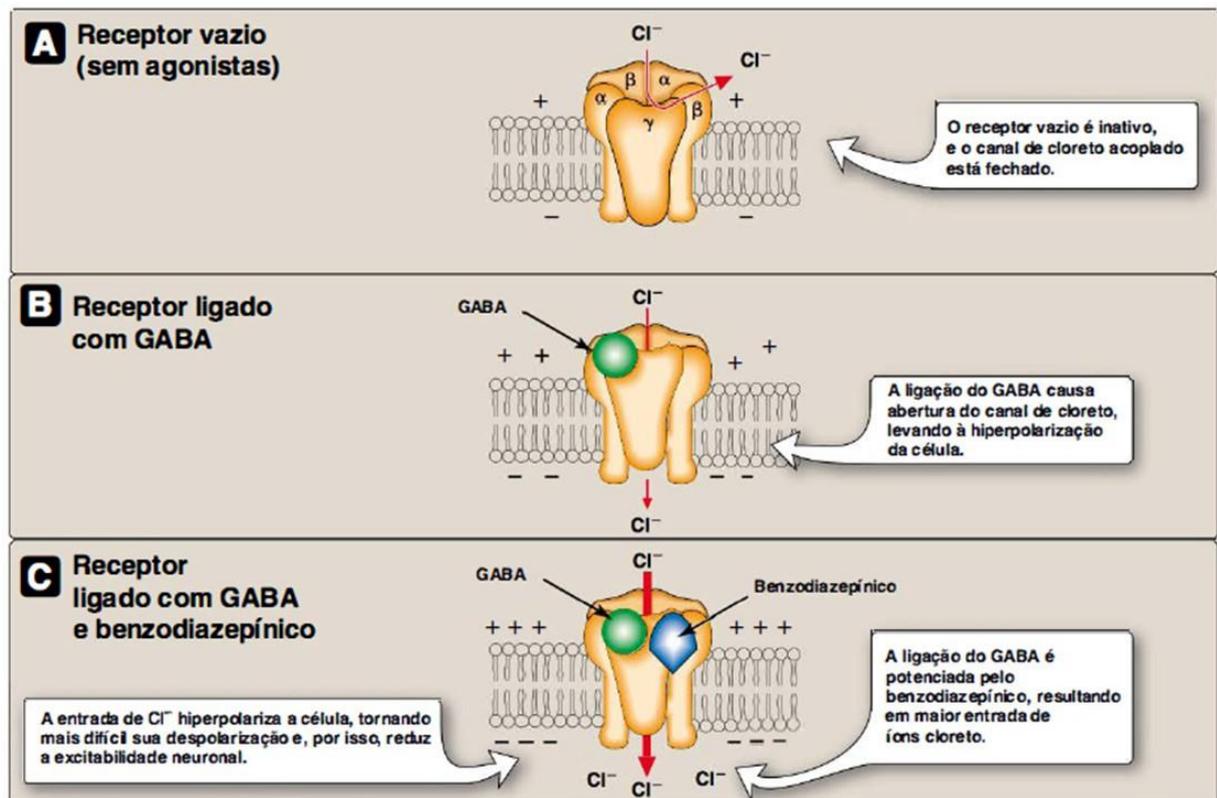


Figura 1: Diagrama esquemático do complexo canal íon cloreto-GABA-benzodiazepínico. Fonte: CLARK, 2013

Por ser uma substância lipossolúvel, os BZDs conseguem ser absorvidos de maneira rápida, seja qual for a via pela qual foi administrado, e assim conseguem chegar a todos os tecidos do corpo bem como atravessar facilmente a barreira hematoencefálica, aumentando ainda mais as taxas de absorção (FIRMINO, 2008 e GUIMARÃES, 2013, p.16).

Dessa forma, possuem efeito tranquilizante, ansiolítico, indutor do sono, relaxante muscular e de redução do estado de alerta. Essa classe farmacológica foi considerada revolucionária no tratamento da ansiedade quando bem indicada, pois possui início de ação rápido, boa margem de segurança e moderados efeitos colaterais (LEONARDI, AZEVEDO e OLIVEIRA, 2017). Entretanto, estudos posteriores demonstraram que os efeitos adversos não eram inocentes.

4.4 Estatística de Uso dos BZDs

Órgãos internacionais, como a OMS (Organização Mundial da Saúde) e o INCB (Internacional Narcotics Control Board), têm alertado sobre o uso indiscriminado e a falta de controle de medicamentos psicotrópicos nos países em desenvolvimento. No Brasil, esse alerta foi reforçado por estudos nas décadas de 80 e 90 que demonstraram uma grave realidade relacionada ao uso de BZDs. (ORLANDI, NOTO, 2005).

No Brasil, é a terceira classe de drogas mais prescrita, sendo usada por aproximadamente 4% da população. Hoje em dia, os BZD são indicados para o tratamento agudo e subagudo de insônia, ansiedade e crises convulsivas, embora, anteriormente, tenham sido usados como primeira linha de tratamento para vários transtornos, principalmente psiquiátricos. Os usuários de BZD são, na sua maioria, mulheres (duas a três vezes mais do que homens), e seu número aumenta conforme a idade. No Brasil, é usado principalmente por divorciadas ou viúvas, com menor renda, de 60 a 69 anos de idade. Seu uso é três vezes mais frequente em pacientes portadores de transtornos psiquiátricos (NORDON, et al., 2009).

Nos Estados Unidos o número de adultos que receberam ao menos uma prescrição de BZDs passou de 8,1 para 13,5 milhões no período de 1996 a 2016, com consequências como morte e overdose. No Brasil, a maior parte das prescrições de BZDs é emitida em serviços de atenção primária, em que os médicos relatam ter pouco tempo para consultas e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas alternativas para o tratamento da insônia e ansiedade, que são os principais motivos do consumo. Entre outros fatores, o uso fora das recomendações pelas autoridades sanitárias é impulsionado por problemas na qualidade da assistência à saúde e, assim como a assistência impacta o uso, este eleva os custos do cuidado e gera novas demandas (FEGODOLLI, VARELLA e CARLINI 2019.)

4.5 Regulamentação e Leis Relacionadas ao Uso de BZDs

No Brasil, a legislação que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial é a Portaria n.º 344/98 – SVS/MS, de 12 de maio de 1998 (CFF, 1999/2000), a qual define as seguintes listas de substâncias: A1 e A2 (entorpecentes), A3, B1 e B2 (psicotrópicas), C1 (outras substâncias sujeitas a controle especial), C2 (retinóicas para uso sistêmico) e C3 (imunossupressoras). A portaria legisla sobre vários parâmetros para a prescrição e venda destes produtos, e determina, por exemplo: quanto à notificação de receita dos medicamentos A1, A2, A3, B1 e B2, este é o documento que acompanhado de receita autoriza a dispensação de medicamentos componentes das listas e que a mesma deverá estar preenchida de forma legível e a farmácia ou drogaria somente poderá aviar ou dispensar quando todos os itens da receita e da respectiva Notificação de Receita estiverem devidamente preenchidos. (ANDRADE, ANDRADE E SANTOS 2004)

Notificação de Receita tipo “B1”, a qual está inserido os benzodiazepínicos – Cor Azul. Para medicamentos relacionados nas listas B1 (Psicotrópicas). Validade após prescrição: 30 dias. Válida somente no estado emitente. Quantidade Máxima / Receita: 60 dias de tratamento. Limitado a 5 ampolas por medicamento injetável (BORGES, 2008).

Segundo Firmino et al. (2008) deve-se considerar três aspectos para a prescrição adequada de BZDs: necessidade, intermitência e curta duração de tratamento. A Comissão de Drogas e Narcóticos da United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), baseou-se na resolução 44/13 determinou que a prescrição fosse fundamentada em: investigação médica que justificasse a prescrição; indicação exata e prescrição pelo menor tempo e doses possíveis; necessidade de descontinuidade do tratamento e orientação aos pacientes sobre os riscos (FIRMINO, 2008).

4.6 Efeitos Colaterais e Riscos Associados ao Uso Prolongado em Idosos

Os efeitos adversos dos benzodiazepínicos estão diretamente relacionados ao tempo de meia-vida destes fármacos. Os BZDs podem ser classificados de acordo com sua meia-vida plasmática em fármaco de ação muito curta, curta, intermediária e longa (SILVA, RODRIGUES 2014).

O tempo de meia-vida está relacionado às atividades farmacológicas: hipnóticos, sedativos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. Os fármacos ou seus metabólitos que têm um tempo de meia vida longo, têm maior probabilidade de causar efeitos cumulativos e residuais. Seus efeitos adversos mais frequentes são sonolência, cansaço, diminuição da atenção e da coordenação, confusão mental e amnésia anterógrada (SILVA, RODRIGUES 2014).

O consumo dos BZDs de forma crônica tem aumentado, sobretudo, na população idosa. Dentre os motivos para tal, estão o fato de que a insônia é uma queixa comum nessa faixa etária, e alternativas não farmacológicas não são priorizadas por muitos médicos. Ademais, muitas prescrições são feitas sem indicação correta, mantidas por tempo maior que o necessário, muitas vezes sem orientação ao paciente sobre os riscos inerentes ao uso prolongado da medicação (FIORELLI, et al., 2017).

O crescente uso de BZDs na população idosa ocorre apesar do conhecimento atual sobre os graves riscos e da sensibilidade aumentada dos receptores de BZD nessa faixa etária. Neste cenário, até mesmo médicos psiquiatras foram responsáveis por prescrições inadequadas, o que corrobora ainda mais com esse problema de saúde pública (AIRAGNES, et al., 2016)

Dentre os malefícios do uso crônico dos benzodiazepínicos na população idosa, podemos citar maior risco de queda por mecanismo como alterações de equilíbrio e marcha perturbados, sedação e visão prejudicada, e conseqüentemente lesões e fraturas. Além disso, estão associados a déficits cognitivos principalmente em memória, aprendizado, atenção, capacidade visuoespacial, e demência (MARKOTA, et al., 2016).

A população idosa tem o maior risco de suicídio consumado, e o uso de BZDs demonstrou aumentar pensamentos, planos e tentativas de suicídio. O uso de BZDs foi relacionado a eventos respiratórios adversos no contexto de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o que pode levar a insuficiência respiratória (AIRAGNES, et al., 2016).

O uso prolongado de BZD, ou seja, mais de 30 dias sem tentativa de retirada, oferece risco de dependência química (MARKOTA, et al. 2016; AIRAGNES, et al, 2016). Episódios de ansiedade e insônia rebote, quedas prévias, persistência do uso apesar de recomendações para descontinuação da medicação são alguns dos sinais de alerta para investigar a dependência (MARKOTA, et al., 2016).

4.7 Alternativas de Uso

Ainda que no estudo de Wang os BZDs mostraram melhora significativa no tempo total de sono, a American Geriatric Society Beers Criteria recomenda que pacientes idosos evitem BZDs ao tratar insônia, devido ao risco de comprometimento cognitivo e quedas. Sendo assim, Hipnóticos e Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) são atualmente as duas terapias mais amplamente aceitas para a insônia. A TCC apresenta os melhores resultados a longo prazo no tratamento da insônia. Porém, infelizmente a escassez de profissionais capacitados e qualificados limita o uso desta ferramenta terapêutica (PENTAGNA, 2022).

Apesar da TCC ser priorizada como uma abordagem não medicamentosa para a insônia primária, o uso de hipnóticos, especialmente seu uso embasado e eficaz, continua muito importante (WANG, 2021).

O uso da Amitriptilina, Mirtazapina, Trazodona e dos Gabapentinoídes são drogas familiares para a maioria dos neurologistas e podem ser usadas na insônia. Entretanto, o uso da Amitriptilina é desaconselhado ao público idoso. Duas drogas menos conhecidas (Ramelteon e Doxepina) também possuem proposta promissora (PENTAGNA, 2022). Os resultados de uma metanálise indica que o TTS (Tempo Total de Sono) após usar a classe de drogas Z, ORAs (Antagonista do Receptor de Orexina) e antidepressivos foi significativamente mais longo que comparado ao placebo, em ambos os subgrupos a ES (Eficiência do Sono) em idosos e ES em adultos, os antagonistas H1 oferecem o melhor efeito, e a melatonina apresenta o pior desempenho (WANG, 2021).

O uso de melatonina de liberação controlada, foi estudada e observou-se melhora no ES e DAIS (Despertar Após Início do Sono), mas não houve efeito no TTS. Uma melhora na qualidade subjetiva do sono e na frequência de despertar noturno foi observada em cinco estudos. Três dessas investigações usaram melatonina de liberação prolongada 2mg/dia. Roth et al. (2006) avaliaram os efeitos do Ramelton

4 e 8mg usando polissonografia. Foi encontrada uma redução significativa no SL (Sono Latente), bem como uma melhora no TTS e ES. (SYS, 2019)

Uma outra alternativa comprovada pelos resultados de uma meta análise mostraram ORAs e antagonistas H1 têm alta classificação na LS, ES, TTS e DAIS, e eram adequados para o tratamento da insônia de início ou manutenção do sono em idosos. Em estudos polissonográficos Suvorexant 30mg (ORAs) melhorou o DAIS e a LS em cada momento (SYS, 2019). Assim, acredita-se que os ORAs podem ser uma escolha adequada para o tratamento da insônia crônica. No entanto, atualmente não é possível o tratamento de primeira linha devido seu preço e possíveis problemas de dependência. (WANG, 2021).

A Doxepina, um antidepressivo tricíclico, foi usado em pesquisa em doses baixas (1 mg, 3 mg e 6 mg), para investigação do seu efeito hipnótico. No entanto, como um agente antidepressivo tricíclico, tem um potencial para efeitos colaterais anticolinérgicos e, portanto, a American Geriatric Society desaconselha seu uso em doses superiores a 6 mg. Usando polissonografia para avaliar Doxepina, todas as três doses melhoraram DAIS, TTS e ES. Enquanto dois estudos avaliaram o comprometimento da memória e não encontraram risco aumentado após o uso de doxepina, os efeitos a longo prazo permanecem obscuros, pois o acompanhamento mais longo foi de 12 semanas (SYS, 2019).

Para o manejo da ansiedade em idosos, incluindo como sintoma a insônia, o estudo de Atchison, (2022), realizou uma investigação para avaliar algumas alternativas e concluiu que muitos tratamentos não farmacológicos tinham evidência de benefício para sintomas de ansiedade sem nenhum risco relatado para os participantes e eram de baixo custo ou fáceis de implementar. Os tratamentos de audição de música envolveram os residentes de uma casa de cuidados a longo prazo, ouvindo música de forma independente, adaptados às suas preferências pessoais e foram descritos como baratos e fáceis de aplicar. Os tratamentos, como o toque terapêutico em comparação com os cuidados usuais ou a massagem terapêutica, concentraram-se na redução dos sintomas de ansiedade como resultado primário, mas não investigaram o efeito do tratamento naqueles com sintomas de ansiedade no início do estudo. O toque terapêutico e as técnicas de relaxamento foram observados como sendo de fácil implementação e tempo efetivo. A musicoterapia em comparação com os cuidados habituais e a interação social melhorou os sintomas de ansiedade. Melhorias nos sintomas de ansiedade também foram encontradas para a massagem terapêutica em comparação com os cuidados habituais. (ATCHISON, 2022).

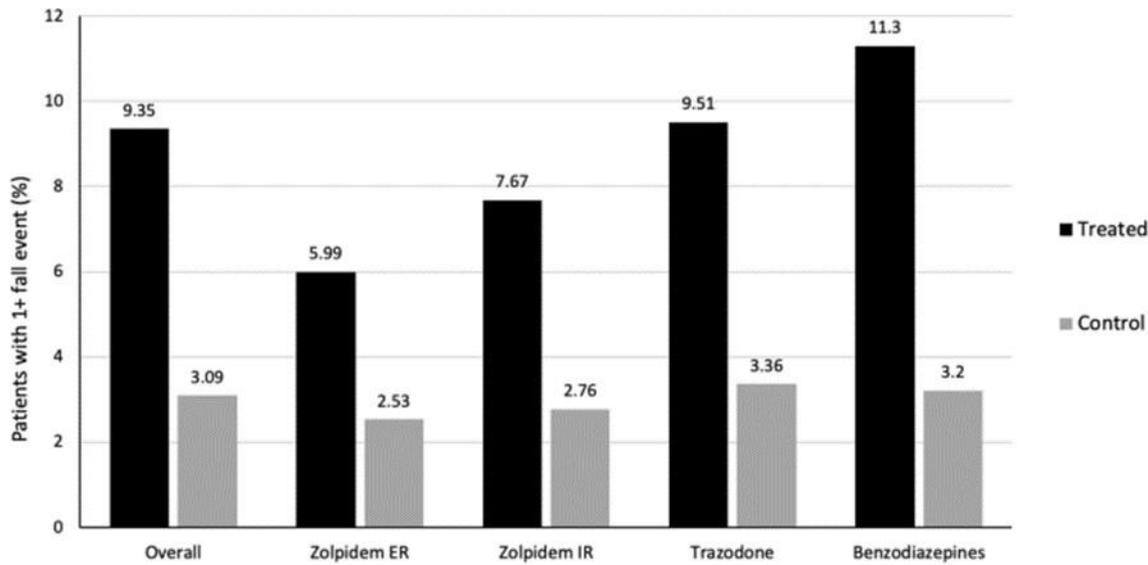
5 DISCUSSÃO

O presente estudo confirma que idosos utilizam os benzodiazepínicos com as mesmas indicações gerais da medicação, sem ser checado restrições ou contra indicações relacionadas a idade por parte do médico responsável pela prescrição. Em geral, são substâncias amplamente utilizadas no tratamento da ansiedade, também sendo empregados no controle de insônia, agressividade e convulsões, dentre outras ações. Essa classe farmacológica possui boa margem de segurança e efeitos rápidos quando bem empregados.

Segundo Forsan, (2010) devido às tensões do dia-a-dia ou por causas mais sérias, determinadas áreas do cérebro funcionam exageradamente resultando em um estado de ansiedade, os benzodiazepínicos exercem efeitos contrários, isto é, inibem os mecanismos que estavam funcionando demais e o indivíduo fica mais tranquilo e menos responsivo a estímulos externos. Como consequência desta ação, produz uma depressão da atividade cerebral, caracterizado por diminuição da ansiedade, indução ao sono, relaxamento muscular e redução do estado de alerta.

Em relação à função e progressão do uso, as pesquisas apontam as principais funções para o uso de Benzodiazepínicos: o tratamento dos distúrbios do sono e o tratamento dos transtornos de ansiedade. Um dos perfis descritos predominantes de usuários. Um deles composto por idosos que buscam o efeito hipnótico da medicação (FORSAN, 2010).

Podemos verificar que o consumo de BZDs por idosos está relacionado ao fato dessa etapa da vida ser marcada muitas vezes pelo aparecimento de transtornos depressivos, distúrbios do sono e por doenças neurológicas degenerativas. Com isso, o uso dessa terapia medicamentosa merece uma abordagem criteriosa e avaliação rigorosa quanto ao risco em comparação ao benefício (FIRMINO, 2008). Foi realizado uma análise de coorte retrospectiva entre os anos de 2011 a 2017 com o intuito de comparar pacientes acima de 65 anos tratados para insônia com uma das seguintes terapias Zolpidem de liberação prolongada, Zolpidem de liberação imediata, Trazodona ou Benzodiazepínico e o grupo controle composto por pacientes sem distúrbio do sono na mesma faixa etária e mesmo sexo. Dentre os principais desfechos foi observado que os pacientes que receberam uma dessas medicações para insônia apresentaram duas vezes mais quedas, e aqueles que faziam uso de Benzodiazepínicos ou Trazodona apresentaram dados ainda maiores para quedas como demonstra o gráfico da Figura 1 (AMARI, 2022).



"Fall events" were defined as receipt of ≥ 1 diagnostic code for falls, hip fractures, or traumatic brain injuries, regardless of claim position or point of service. See methods for additional details.

.AMARI, Diana T. et al. Falls, healthcare resources and costs in older adults with insomnia treated with zolpidem, trazodone, or benzodiazepines. *BMC geriatrics*, v. 22, n. 1, p. 484, 2022

A figura acima demonstra um dos resultados do estudo de coorte retrospectivo de análise do banco de dados do Medicare no período de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2017 onde foram analisados 1.699.913 pacientes na coorte tratada para insônia, sendo 59, 9% do sexo feminino e idade média de 75 anos, e 1.699.913 na coorte sem distúrbio do sono, os quais foram pareados 1 para 1 de acordo com ano de nascimento e sexo. Não foram incluídos pacientes com idade inferior a 65 anos. Foi constatado então que pacientes em tratamento de insônia tiveram maior probabilidade de terem sofrido 1 evento ou mais de queda nos 12 meses pós índice. Entre a coorte tratada com insônia 29, 1% faziam uso de benzodiazepínicos, desses, 11,3% sofreram um ou mais eventos de queda, sendo o medicamento analisado que obteve maior porcentagem de queda. Ademais, o grupo pareado com esses 29,1% em uso de BZD, que não fizeram uso de tratamento para insônia apresentou índice de queda de 3, 2%. Esses dados corroboram a discussão sobre o risco de queda aumentado em pacientes em uso crônico de benzodiazepínicos. (AMARI, 2022)

O estudo revisional realizado por Markota et al. (2016), reforça o que foi discutido acima, estima que o risco aumentado para quedas e fraturas na população acima de 65 anos é 50% maior em pacientes que fazem uso de BZD, e descreve como possíveis mecanismos de queda alterações de equilíbrio e marcha, dificuldade visual e sedação.

Outro dado alarmante demonstrado segundo Amari et al. (2022) foi o índice de mortalidade 15 vezes maior para os pacientes em tratamento de insônia. Vale ressaltar que os pesquisadores usaram como um dos critérios de exclusão pacientes em uso de benzodiazepínicos cujo diagnóstico fosse ansiedade.

O estudo de Amari et al. (2022) demonstra ainda um prejuízo econômico para o sistema de saúde analisado, uma vez que o número de atendimentos ambulatoriais e de emergência foram maiores entre a população idosa que era tratada para insônia em comparação com a população idosa que não apresentava distúrbios do sono, assim como o tempo de internação também foi maior entre beneficiários em uso de uma das terapias medicamentosas citadas anteriormente.

Segundo Alvin et al. (2017), os medicamentos mais utilizados pelos idosos, são os hipnóticos, os sedativos e os ansiolíticos da classe dos BZDs, devido à constante insônia e ansiedade que acometem o grupo. O que podemos observar em vários estudos é que o aumento da prescrição de medicamentos dessa classe para idosos se tornou preocupante e pouco criteriosa. Uma justificativa para o presente fato é a frequente indicação por clínicos gerais, comparado aos psiquiatras. Oliveira et al. (2020) relata que na cidade de Bambuí Minas Gerais, houve um crescente uso de BZDs pelos idosos pelo fato dos mesmos terem pouco acesso ao psiquiatra e se consultarem na maioria das vezes com outro profissional.

Além do aumento de novas prescrições, a prevalência da utilização de BZD por tempo prolongado em idosos é elevada. Segundo Freire, (2022) estudos qualitativos apontam que uma das possíveis causas do uso prolongado de BZDs é a renovação de prescrições iniciadas por outros médicos, buscando atender às solicitações dos pacientes e evitar prejuízo na relação médico-paciente. A modificação da conduta em pacientes que usam benzodiazepínicos por vários anos permanece um desafio. Outra razão para o uso contínuo dos benzodiazepínicos pode ser explicada como temor do retorno e da intensificação dos sintomas, ou o comprometimento do desempenho das atividades cotidianas. A dependência psicológica e a subestimação ou negação de potenciais efeitos colaterais dos benzodiazepínicos, contribui para a grande resistência, especialmente dos idosos, em suspender a medicação (ALVIN, 2017).

Vários estudos mostram que o clonazepam é o BZD mais utilizado pelos idosos, possivelmente, pelo fato de ser um medicamento padronizado pela Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) desde 2000. No estudo de Oliveira et. al, (2020) relata que parte da população é de baixa renda e, provavelmente é atendida prioritariamente pelo Sistema Único de Saúde, sendo assim, como o clonazepam está disponível nas farmácias do sistema público, facilita a aceitação e tolerabilidade dos usuários em relação ao medicamento. Por outro lado, é importante destacar que não estão padronizadas na RENAME alternativas terapêuticas mais seguras, ou sequer mais eficazes, para idosos que os

benzodiazepínicos. Isso suscita a necessidade de revisão da disponibilidade de psicofármacos pelo SUS para tal população, crescente e frequentemente acometida por problemas de saúde mental.

Como dito anteriormente, apesar dos benzodiazepínicos possuírem múltiplas indicações, seu uso crônico é evitado em algumas condições devido a seus efeitos adversos, principalmente na população idosa. Por isso, é importante haver entre os médicos tratamentos alternativos ao uso dessa classe. Apesar de não haver diretrizes de prática clínica que especifique o tratamento de melhor escolha, Pentagna, (2021) afirma que a distinção entre insônia de início do sono e insônia de manutenção define a seleção de medicamentos utilizados como tratamento.

A TCC é realizada por psicólogos treinados e é amplamente desconhecida nos sistemas de saúde públicos e privados. Porém, seu uso é limitado por não ser ministrado na maioria dos cursos de psicologia no Brasil, gerando uma incapacidade de condução pelos profissionais, se tornando obsoleta apesar da sua evidência (PENTAGNA, 2021).

Em nossa pesquisa, não foram encontrados estudos sobre a eficácia da trazodona no sono em idosos, mas um grande estudo de coorte retrospectivo observou uma associação entre o uso de trazodona para insônia e eventos sistêmicos acidentais. (SYS, 2019)

A melatonina, considerada um suplemento alimentar, embora não recomendada para o tratamento isolado da insônia, pode ser usada como auxílio para indução do sono. Também, os efeitos colaterais da melatonina são semelhantes aos do placebo, portanto não oferecem riscos. (WANG, 2021) Ramelteon é uma melatonina agonista do receptor (MT1) e (MT2) com maior afinidade com MT1 do que melatonina, e pode ser usada para esse fim (PENTAGNA, 2022).

Acredita-se que a ação da Doxepina em doses baixas inibe os receptores de histamina sem esperar ações relevantes em outros alvos farmacológicos. É provável que esse mecanismo anti-histamínico possa explicar os supostos efeitos hipnóticos. Entretanto, no Brasil, ainda não há formulação comercial e os pacientes precisam realizar a manipulação em farmácia especializada (PENTAGNA, 2022).

6 CONCLUSÃO

Ao analisar a literatura acerca do tema proposto podemos evidenciar que o uso dos benzodiazepínicos na população em geral e especialmente em idosos vem crescendo nos últimos anos. A literatura atual traz cada vez mais evidências do potencial iatrogênico dos Benzodiazepínicos. A potencialização da atividade dos receptores GABA através do agonismo da medicação exerce efeitos sedativos, hipnóticos, ansiolíticos e anticonvulsivantes.

Os efeitos colaterais dessa classe de medicamentos estão associados à piora do declínio cognitivo, a redução da mobilidade física que decorre em alguns casos no aumento do risco de quedas e fraturas, além de mascarar eventuais transtornos psiquiátricos suprimidos pelo uso do medicamento.

Além disso, a referida classe, é representada por fármacos que afetam o sistema nervoso central, podendo causar dependência, taquifilaxia e síndromes de abstinência, além de possuir interações medicamentosas significativas.

Os benzodiazepínicos de meia vida curta em tese seriam os mais recomendados para a população idosa no tratamento da insônia e ansiedade e de maneira temporária. Ocorre, no entanto, que na maioria dos casos apenas o Clonazepam e o Diazepam estão disponíveis no Sistema Único de Saúde, ambos com tempo de ação prolongado. Os antidepressivos, os antagonistas H1, a melatonina, anticonvulsivantes análogos do GABA além de TCC e terapias alternativas, também atuam no manejo dos mesmos sintomas, tendo menor potencial iatrogênico e são alternativas ao uso dos benzodiazepínicos.

Além disso, nota-se uma fragilidade na assistência à saúde pública brasileira, a qual as alternativas não farmacológicas são pouco utilizadas por funcionarem de forma escassa e morosa na maioria das vezes e por exigir um acompanhamento multidisciplinar contínuo e próximo, muitas vezes incerto na assistência básica, seja por falta de capacitação e oferta, como por sobrecarga do sistema. Além de suas evidências serem pouco difundidas entre os médicos, sendo, portanto, opções inexploradas. Também é importante citar a necessidade de mais estudos a respeito das alternativas farmacológicas ao uso dos BZDs e sua eficácia, para que assim essa classe possa ser melhor substituída quando necessário.

Essa realidade faz com que a avaliação médica precise ser cada vez mais criteriosa sobre a real necessidade de prescrição, devendo ser avaliado os riscos e os benefícios do uso da medicação. Sintomas ansiosos, insônia e agitação podem ser manejados pelo médico assistente de diversas maneiras e com atuação multidisciplinar, devendo o uso do benzodiazepínico ser destinado apenas a casos refratários e de difícil controle.

A assistência ao paciente idoso precisa ser holística, envolvendo intervenções psicológicas e sociais, promovendo educação do paciente com relação aos hábitos de vida saudáveis, bem como a educação sobre as alterações fisiológicas da terceira idade. Desta forma, o uso dos benzodiazepínicos em idosos deve ser feito com cautela e apenas quando medidas menos iatrogênicas forem realizadas sem sucesso.

REFERÊNCIAS

1. AIRAGNES, G. et al. **Benzodiazepine misuse in the elderly: risk factors, consequences, and management.** Current psychiatry reports, v. 18, n. 10, p.1-9, 2016.
2. ALVIM, M. M. et al. **Study on medication prescription in the elderly population: benzodiazepine use and potential drug interactions.** Caderno saúde coletiva, 2021.
3. ALVIM, M. M. et al. **Prevalência e fatores associados ao uso de benzodiazepínicos em idosos da comunidade.** Rev. Bras. Geriatr. Gerontol, p. 463-474, 2017.
4. AMARI, D. T. et al. **Falls, healthcare resources and costs in older adults with insomnia treated with zolpidem, trazodone, or benzodiazepines.** BMC geriatrics, v. 22, n.1, p. 484, 2022.
5. ANDRADE, M.F.; ANDRADE, R.C.G.; SANTOS, V. **Prescrição de psicotrópicos: avaliação das informações contidas em receitas e notificações.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 40, p. 471-479, 2004.
6. ATCHISON, K. et al. **Non-pharmacologic and pharmacologic treatments for anxiety in long-term care: a systematic review and meta-analysis.** Age and Ageing, 2022.
7. BERNIK, M. A.; SOARES, M.B.M.; SOARES, C.N. **Benzodiazepínicos padrões de uso, tolerância e dependência.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 48, p. 131-137, 1990.
8. BORGES, E. **Orientação para a Prescrição, Comércio e Dispensação de Substâncias e Medicamentos Sujeitos a Controle Especial.** Farmácia Nacional, 2008.

9. CARVALHO, A. et al. **O ano da promoção do uso racional de benzodiazepínicos**. *Uso racional de psicofármacos*, n. 01, v. 01, 2006.
10. DIAS, R. S. **Plano de ação para reduzir o uso indiscriminado de Benzodiazepínicos na Estratégia de Saúde da Família Bela Vista em São João Del Rei-MG**. 2017.
11. FALCI, D. et al. **Uso de psicofármacos prediz incapacidade funcional entre idosos**. *Rev. Saúde Pública*, v. 53, n. 21, 2019.
12. FEGADOLLI, C.; VARELA, N.M.D.; CARLINI, E.L.A. **Uso e abuso de benzodiazepínicos na atenção primária à saúde: práticas profissionais no Brasil e em Cuba**. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 35, 2019.
13. FIORELLI, K. et al. **A recomendação de benzodiazepínicos no Brasil: uma análise da literatura**. *ABCS Ciências da Saúde*, v. 42, n. 1, 2017.
14. FIRMINO, K. F. et al. **Factors associated with benzodiazepine prescription by local health services in Coronel Fabriciano, Minas Gerais State, Brazil**. *Cad. Saúde Pública*, v.27. n.6, p. 1223-1232, 2008.
15. FORSAN, M. A. **O uso indiscriminado de benzodiazepínicos: uma análise crítica das práticas de prescrição, dispensação e uso prolongado**. Campos Gerais-MG, 2010.
16. FREIRE, M. **Benzodiazepines utilization in Brazilian older adults: a population-based study**. *Revista Saúde Publicidade*, V.56, 2022.
17. GUIMARÃES, A. C.O. **Uso e abuso dos benzodiazepínicos: revisão bibliográfica para os profissionais de saúde da atenção básica**.
Universidade Federal de Minas Gerais.Faculdade de Medicina. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva. Belo Horizonte, 2013.
18. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)**.
Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil, 2016.

19. LEONARDI, J. **Benzodiazepínicos e seus efeitos no sistema nervoso central.** Revista Saúde em Foco, v. 9, p. 684-690, 2017.
20. LOPES, L. et al. **Utilização de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos em domicílio.** Artigo Ciência e saúde coletiva, v. 9, p. 684-690, 2016.
21. MARKOTA, M. et al. **Benzodiazepine use in older adults: dangers, management, and alternative therapies.** Mayo Clinic Proceedings. p. 1632-1639. 2016.
22. 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, p. 152-158, 2009.
23. NOTO, A. R. et al. **Análise da prescrição e dispensação de medicamentos psicotrópicos em dois municípios do Estado de São Paulo.** Revista Brasileira de Psiquiatria , v. 24, p. 68-73, 2002.
24. NUNES, B. **Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos.** Saúde & Ciência em Ação. v. 2, n. 2, p. 71-82, 2016.
25. OLIVEIRA, A. **Aumento da utilização de benzodiazepínicos entre idosos mais velhos: Projeto Bambuí.** Revista Brasileira de Epidemiologia, V. 23, 2020.
26. 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, p. 896-902, 2005.
27. PENTAGNA, A. et al. **What's new in insomnia? Diagnosis and treatment.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 80, p. 307-312, 2022.
28. QUARANTINI, L. C. et al. **Ansiolíticos Benzodiazepínicos.** Psicofarmacologia Clínica; 3 ed. Rio de Janeiro, MedBook, p. 261- 272, 2011.

29. ROTH, T. et al. **Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia.** Sleep Med, v. 7, n. 4, p. 312–318. 2006
30. SILVA, K. **Avaliação da prescrição de benzodiazepínicos em uma farmácia magistral da cidade de Paranavaí (PR).** Revista Saúde e Pesquisa. v.7, p. 423- 434, 2014.
31. SOUZA, A. **Contextos e padrões do uso indevido de benzodiazepínicos entre mulheres: Um estudo qualitativo.** 2011.
32. SYS, J. et al. **Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review.** European Journal of Clinical Pharmacology, v. 76, p. 363-381, 2020.
33. WANG, L. et al. **A network meta-analysis of the long-and short-term efficacy of sleep medicines in adults and older adults.** Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 131, p. 489-496, 2021.