

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Jéssica Gomes Gonçalves

**BENZODIAZEPÍNICOS: malefícios relacionados à prática da automedicação e à falta de orientação adequada em saúde**

Ouro Preto, MG

2019

Jéssica Gomes Gonçalves

**BENZODIAZEPÍNICOS: malefícios relacionados à prática da automedicação e à falta de orientação adequada em saúde**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Karina T. Santos Rúbio

Ouro Preto, MG

2019

G635b Gonçalves, Jéssica Gomes.  
Benzodiazepínicos [manuscrito]: malefícios relacionados à prática da automedicação e à falta de orientação adequada em saúde / Jéssica Gomes Gonçalves. - 2019.

44f.: il.: color; tabs; quadros.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Karina Taciana Santos Rúbio.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Psicotrópicos - Benzodiazepínicos. 2. Automedicação. 3. Ansiedade. 4. Insônia. I. Rúbio, Karina Taciana Santos. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 615.214

Catálogo: [ficha.sisbin@ufop.edu.br](mailto:ficha.sisbin@ufop.edu.br)



## MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia



ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA 457ª MONOGRAFIA DO CURSO DE FARMÁCIA DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO. Aos 12 dias do mês de julho de dois mil e dezenove, sexta-feira, realizou-se, a partir das 08 horas, na sala 01 da Escola de Farmácia, no Campus Morro do Cruzeiro, a sessão de defesa de monografia do candidato ao grau de Farmacêutico Generalista, **Jéssica Gomes Gonçalves**, matrícula **12.1.2221**, intitulada **“Benzodiazepínicos: malefícios relacionados à prática da automedicação e à falta de orientação em saúde adequada”**. A Banca Examinadora foi constituída pelo Prof. Dr. Wander de Jesus Jeremias (UFOP), pela Profa. Dra. Maria Elvira Poletti Martucci (UFOP) e pela orientadora Profa. Dra. Karina Taciana Santos Rúbio (UFOP). De acordo com o regulamento do Curso, a orientadora, presidente da banca, abriu a sessão, passando a palavra ao candidato, que fez a exposição do seu trabalho. Em seguida, foi realizada a arguição pelos examinadores na ordem registrada acima, com a respectiva defesa do candidato. Finda a arguição, a Banca Examinadora se reuniu, sem a presença do candidato e do público, tendo deliberado pela sua APROVADA, com a NOTA 8. Comunicou-se ao candidato que essa nota somente será liberada para a PROGRAD, após a entrega do exemplar definitivo de acordo com as normas estabelecidas pelo Sistema de Bibliotecas e Informação (Sisbin), Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), com as devidas correções sugeridas pela banca e com o aval escrito do orientador. Nada mais havendo para constar, a presente ata foi lavrada e após a leitura pública seguirá assinada pelos membros da Banca Examinadora e pela Presidente do Colegiado. Ouro Preto, 12 de julho de 2019.

Prof. Dra. Karina Taciana Santos Rúbio / orientadora

Prof. Dra. Maria Elvira Poletti Martucci

Prof. Dr. Wander de Jesus Jeremias

Profa. Dra. Glenda Nicioli da Silva  
Presidente do Colegiado de Farmácia

## AGRADECIMENTOS

*A Deus, pela vida e por estar sempre guiando meus passos e iluminando o meu caminho.*

*À Nossa Senhora das Graças por todas bênçãos concedidas.*

*Ao meu pai, por sempre sonhar junto comigo e não medir esforços para me ajudar a concretizar meus sonhos.*

*À minha mãe, por ser meu guia e minha força.*

*Aos meus irmãos por todo carinho e confiança.*

*Aos meus sobrinhos por serem luz nos dias difíceis.*

*À querida orientadora, Profa. Dra Karina, pela atenção e ensinamentos compartilhados.*

*Aos amigos queridos, em especial, Laís C, Laís O e Taísa por estarem acompanhando a minha jornada desde a infância e sempre torcendo pelo meu sucesso.*

*A todos que, de alguma forma, colaboraram para a realização deste trabalho, a minha gratidão.*

## RESUMO

Os benzodiazepínicos estão entre as drogas psicotrópicas mais comumente prescritas em todo mundo. Por possuírem efeitos ansiolíticos e hipnóticos são utilizados principalmente no tratamento da ansiedade e distúrbios do sono. Seu uso no controle dessas patologias pode ser visto como potencial para abuso, dependência, desenvolvimento de tolerância e prática de automedicação. Além disso, são medicamentos que estão associados a diversos efeitos adversos. Dessa forma, o objetivo desse trabalho é discutir sobre os riscos associados à automedicação com benzodiazepínicos e falta de orientação adequada em saúde, bem como sobre os malefícios atribuídos a tais práticas através de revisão exploratória da literatura. Para tal, foi realizada uma busca de artigos em bases de dados *online* a partir do cruzamento de palavras chaves relacionadas ao tema. Com a utilização da metodologia de revisão exploratória, foram selecionados e analisados estudos de grupo relacionados ao uso inadequado dos benzodiazepínicos e às principais variáveis que estão associadas a essa prática. Foram avaliados também os principais representantes dessa classe utilizados na prática clínica, com suas respectivas indicações terapêuticas, efeitos adversos e interações medicamentosas. As variáveis levantadas incluem o gênero que mais utiliza essa classe de fármacos, classe prescritora, indicações farmacológicas, tempo de uso da medicação, regularidade das consultas e faixa etária dos usuários. Os resultados mostram que a maioria dos pacientes que fazem o uso dos benzodiazepínicos pertencem ao sexo feminino sendo a classe prescritora mais frequente a dos clínicos gerais. As duas principais indicações terapêuticas relatadas incluem tratamento de ansiedade e insônia e, em ambos os casos, o tempo de uso é maior do que o estabelecido como adequado pela literatura sendo este, o maior motivo do uso inadequado desses medicamentos. Clonazepam e Diazepam são apontados como os representantes da classe mais prescritos na clínica. Além disso, adultos e idosos fazem uso desses medicamentos em maiores proporções quando comparados à faixas etárias menores.

**Palavras-chaves:** Benzodiazepínicos. Uso inadequado. Automedicação. Ansiedade. Insônia.

## ABSTRACT

Benzodiazepines are among the most commonly prescribed psychotropic drugs in the world. Because they possess anxiolytic and hypnotic effects they are mainly used in the treatment of anxiety and sleep disorders. Its use in controlling these pathologies can be seen as potential for abuse, addiction, development of tolerance and practice of self-medication. In addition, they are drugs that are associated with several adverse effects. Thus, the objective of this study is to discuss the risks associated with self-medication with benzodiazepines and lack of adequate health orientation, as well as the harm attributed to such practices through an exploratory literature review. For such purpose, a search of articles in online databases was performed from the intersection of key words related to the theme. Using the exploratory review methodology, we selected and analyzed group studies related to the inappropriate use of benzodiazepines and the main variables that are associated with this practice. We also evaluated the main representatives of this class used in clinical practice, with their respective therapeutic indications, adverse effects and drug interactions. The variables surveyed include the gender that most uses this class of drugs, prescribing class, pharmacological indications, time of medication use, regularity of consultations and age range of users. The results show that the majority of the patients who use the benzodiazepines are females, and being the general practitioners the most prescriber class. The two main therapeutic indications reported include anxiety and insomnia treatment and, in both cases, the time of use is higher than what is established as adequate by the literature and this is the major reason for the inappropriate use of these drugs. Clonazepam and Diazepam are named as the most prescribed class representatives in the clinic. In addition, adults and the elderly use these drugs in larger proportions when compared to younger age groups.

**Key-words:** Benzodiazepines. Inappropriate use. Self-medication. Anxiety. Insomnia.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais medicamentos benzodiazepínicos e suas indicações.....	19
Quadro 2 - Artigos selecionados para análise de dados dos resultados e discussões.....	23
Quadro 3 - Indicações terapêuticas, interações medicamentosas, efeitos adversos e orientações do clonazepam e diazepam .....	34



**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Efeitos da ansiedade no corpo .....	16
Figura 2 - Modelo de funcionamento do complexo do receptor BZD/GABA-A, sítio de ligação dos BZDs do GABA-A e o ionóforo de cloro. ....	19

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Sexo predominante no uso inadequado dos benzodiazepínicos .....	24
Tabela 2 - Representantes dos Benzodiazepínicos mais utilizados na clínica .....	25
Tabela 3 - Principais prescritores dos benzodiazepínicos .....	27
Tabela 4 - Principais indicações do uso de Benzodiazepínicos .....	28
Tabela 5 - Tempo de uso dos Benzodiazepínicos.....	30

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BZDs - Benzodiazepínicos

GABA - ácido gama-aminobutírico

ISRS - Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SNC - Sistema Nervoso Central

SUS - Sistema Único de Saúde

ABIFARMA –

OMS -

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
2.1 Objetivo geral .....	14
2.2 Objetivos específicos .....	14
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
3.1 Patologias associadas ao uso de benzodiazepínicos.....	15
3.2 Benzodiazepínicos e o desenvolvimento de tolerância e dependência associadas ao mau uso.....	17
3.3 Mecanismo de ação dos benzodiazepínicos.....	19
3.4 Efeitos colaterais mais comumente associados ao uso de benzodiazepínicos .....	20
3.5 Automedicação .....	20
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>21</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>23</b>
<b>5.1 Principais variáveis associadas ao uso inadequado dos benzodiazepínicos.....</b>	<b>23</b>
5.1.1 <i>Gênero predominante no uso inadequado dos benzodiazepínicos.....</i>	<i>23</i>
5.1.2 <i>Representantes da classe dos benzodiazepínicos mais utilizados .....</i>	<i>25</i>
5.1.3 <i>Classe médica que mais prescreve os benzodiazepínicos .....</i>	<i>27</i>
5.1.4 <i>Principais indicações do uso dos Benzodiazepínicos.....</i>	<i>28</i>
5.1.5 <i>Tempo de uso dos Benzodiazepínicos.....</i>	<i>29</i>
5.1.6 <i>Demais fatores associados ao uso inadequado dos benzodiazepínicos. ....</i>	<i>31</i>
<b>5.2 Principais benzodiazepínicos utilizados na clínica e suas respectivas indicações terapêuticas, interações medicamentosas, seus efeitos adversos e orientações.....</b>	<b>32</b>
<b>5.3 A importância da orientação adequada em saúde no uso dos benzodiazepínicos ..</b>	<b>38</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos são produtos que auxiliam na recuperação e manutenção da saúde, melhorando a qualidade de vida das pessoas. Apesar disso, seu uso inadequado e indiscriminado pode ocasionar riscos à mesma (DOMINGUES et al., 2017).

A acessibilidade aos medicamentos é um direito humano que está associado a uma rede de processos que inclui as indústrias químicas e farmacêuticas, agências reguladoras, os serviços de saúde públicos e privados e também o usuário dos mesmos. Esse acesso depende também da disponibilidade física desses medicamentos em farmácias e drogarias, do alcance geográfico dos usufruidores e disponibilidade dos produtos por fornecedores (OLIVEIRA et al., 2016).

O aumento da expectativa de vida, necessidade de diminuição dos transtornos relacionados às mudanças de humor, descoberta de novas patologias, tratamento de doenças de caráter crônico e agudo são causas relacionadas ao aumento no uso de medicamentos. Nos últimos anos, destacam-se também, enfermidades que envolvem variações climáticas e poluição do ambiente (ARRAIS et al., 2016).

Nas farmácias e drogarias brasileiras, a prática da automedicação é comum mesmo em doenças que precisam de exames laboratoriais e clínicos para diagnóstico. Entende-se por automedicação o uso inadequado e indiscriminado de medicamentos para tratar doenças sem uma correta orientação profissional (NAVES et al., 2010). Tal prática pode levar a efeitos indesejáveis como por exemplo, mascaramento de doenças evolutivas, enfermidades iatrogênicas e diversos efeitos adversos. Sendo assim, ela representa um problema que deve ser explorado e prevenido (BARROS; GRIEP; ROTENBERG, 2009).

A prática da automedicação que envolve o uso de benzodiazepínicos (BZDs), é objeto de discussão em saúde pública (CASTRO et al., 2012). Os BZDs são fármacos efetivos no tratamento de pacientes que desenvolvem ou apresentam ansiedade e/ou insônia. Seu uso não é recomendado por longos períodos de tempo, pois o risco de desenvolver efeitos adversos, tolerância e dependência existe. Mesmo em baixas doses, seu uso crônico pode levar ao desenvolvimento de reações indesejáveis manifestadas por tonturas, dores de cabeça, sonolência, quadros de ansiedade, distúrbios cognitivos e motores (NALOTO et al., 2016).

A partir da década de 1960, os BZDs foram liberados para consumo. Na tentativa de criar uma política que contivesse seu uso, entre as décadas de 1970 e 1980, suas características relacionadas à dependência e os efeitos colaterais que eles causam, passaram a

ser mais estudadas. Dessa forma restringiu-se a sua prescrição aos quadros de tratamento agudos de ansiedade e da insônia, na menor dosagem possível (NORDON; HUBNER, 2009).

Diante do exposto, este trabalho propõe uma revisão bibliográfica do tipo exploratória, que aborda os malefícios relacionados à prática da automedicação e à falta de orientação adequada sobre os benzodiazepínicos. O principal objetivo é relatar os riscos que estão associados a essa prática a partir de informações que demonstrem a necessidade da prescrição adequada desses fármacos. Para tal, a discussão foi baseada em casos clínicos publicados na literatura. Com isso, pretende-se auxiliar na diminuição do uso indiscriminado dessa classe de fármacos e apontar a importância da conscientização dos males à saúde que estes podem causar se usados de forma incorreta.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Discutir sobre os riscos associados à automedicação com benzodiazepínicos e falta de orientação adequada em saúde, bem como sobre os malefícios atribuídos a tais práticas através de revisão exploratória da literatura.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Revisar a farmacologia e a toxicologia dos benzodiazepínicos e as patologias associadas ao uso desta classe de fármacos;
- Discutir sobre os efeitos adversos atribuídos a esta classe de medicamentos;
- Discutir sobre os riscos atribuídos à automedicação com esta classe de fármacos;
- Discutir sobre as possíveis interações desses fármacos com as principais substâncias químicas comumente utilizadas simultaneamente.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Patologias associadas ao uso de benzodiazepínicos

Entre as drogas psicotrópicas mais comumente prescritas em todo mundo estão os benzodiazepínicos. Por possuírem efeito sedativo rápido, são utilizados principalmente no tratamento da ansiedade e insônia (SOUZA; OPALEYE; NOTO, 2013).

Calcula-se que 50 milhões de pessoas façam uso diário de BZDs, sendo a maior prevalência entre as mulheres acima de 50 anos, que apresentam problemas médicos e psiquiátricos crônicos. Os benzodiazepínicos são responsáveis por cerca de 50% de toda prescrição de psicotrópicos. No Brasil, estima-se que cerca de 3,3% da população adulta, faz o uso regular ou esporádico de BZDs (BAES; JURUENA, 2017). Segundo Cruz et al., (2006) calcula-se que o consumo desses medicamentos dobre a cada cinco anos.

Os BZDs são utilizados para tratamento da ansiedade devido a seus efeitos ansiolíticos e hipnóticos (SCHALLEMBERGER; COLET, 2016). Seu uso no controle da ansiedade e como medicamento coadjuvante no tratamento de outras patologias nos tratamentos médicos em geral e psiquiátricos pode ser visto como um potencial para abuso, dependência e tolerância (OLIVERA, 2009). A ansiedade é predominante em diagnósticos da área da psiquiatria. É uma antecipação de ameaça futura. Uma condição mental complexa, que leva a distúrbios de comportamentos físicos, psicológicos e comportamentais quando se tem uma reação a alguma ameaça (Figura 1) (NARDI; FONTONELLE; CRIPPA, 2012).



Figura 1 - Efeitos da ansiedade no corpo



Fonte: GATDA- Grupo de Apoio dos Distúrbios Alimentares e Ansiedade, 2016.

A ansiedade é considerada uma patologia quando se apresentam respostas exageradas em relação ao estímulo que leva à percepção de alguma ameaça. Essas situações diferem entre si dependendo das características pessoais e psicológicas de cada indivíduo e de como ele reage àquela situação de perigo. Sua causa geralmente é não específica, o que a torna um sentimento de angústia causado pela antecipação de ameaça (ROSA et al., 2012). A ansiedade, quando patológica, faz com que o paciente evite contato com as ameaças que lhe desencadeiam essas reações ansiosas (VIANNA; CAMPOS; FERNANDEZ, 2009).

Pode-se observar o efeito ansiolítico dos benzodiazepínicos em casos de ansiedade no primeiro mês de tratamento, sendo eficiente em até 50% dos pacientes. Em alguns casos há recaídas ao se suspender a medicação após esse tempo, havendo a necessidade de um prazo maior de tratamento. Comparado a outros fármacos que funcionam como ansiolíticos, os benzodiazepínicos atuam com predominância nos sintomas físicos da ansiedade e deve-se levar em consideração a farmacocinética de cada um deles para a escolha do melhor fármaco para cada caso (ANDREATINI; LACERDA; FILHO, 2001).

Os pacientes que sofrem de ansiedade queixam-se de insônia, principalmente em se iniciar o sono ou mantê-lo por toda a noite (LUCCHESI et al., 2005). A insônia para muitos pode significar somente uma dificuldade para adormecer e um transtorno da perda de sono. Porém, além do indivíduo ter dificuldade em iniciar e manter o sono, ele enfrenta problemas

associados a uma má qualidade de sono como menor concentração e produtividade, mudanças de humor, diminuição da energia, maior chance de cometer erros e irritabilidade. Existem alguns fatores que podem levar à pessoa desenvolver insônia: sexo, idade, depressão, ansiedade, falecimento de entes queridos, problemas com dinheiro, e também problemas de caráter físico como dor e utilização de alguns medicamentos. A normalização do sono geralmente ocorre após o fator estressante enfraquecer ou quando o indivíduo se adapta a ele, mas, em outros casos, a insônia pode se tornar crônica (MOLEN et al., 2014).

A insônia é o transtorno de sono mais comum da população. Por poder desenvolver a cronicidade, a psicofarmacologia está sempre em busca de um hipnótico ideal que apresente segurança para o paciente em tratamentos a longo prazo (CLAUDINO; MORAES; POYARES, 2010). A qualidade de vida e bem-estar psicológico têm um impacto negativo quando o indivíduo apresenta insônia crônica, ela pode agravar ou predispor outros problemas de saúde clínicos ou psiquiátricos (MARGIS, 2015).

O uso dos BZDs no tratamento de insônia e ansiedade não é aconselhável por mais de quatro semanas, porém, estudos apresentam casos de terapias com essa classe de fármaco por meses e até mesmo por anos, em alguns casos (SOUZA; OPALEYE; NOTO, 2013).

### **3.2 Benzodiazepínicos e o desenvolvimento de tolerância e dependência associadas ao mau uso**

Em 1955 foi descoberto o primeiro benzodiazepínico: o clordiazepóxido, sintetizado acidentalmente. Sua atividade farmacológica ainda não conhecida foi observada em um procedimento de triagem de rotina. Nas décadas de 1970 e 1980, os BZDs passaram a ser os medicamentos mais prescritos em todo o mundo para o tratamento dos transtornos de ansiedade e outras doenças que afetam o Sistema Nervoso Central (SNC), chamando atenção para seus efeitos colaterais e risco de dependência no uso prolongado (AZEVEDO; ARAÚJO; FERREIRA, 2016).

Já no final da década de 70, foi possível detectar os primeiros sinais do uso indiscriminado dos BZDs, o que contribuiu para a observação de efeitos nocivos à saúde do paciente. Devido ao crescente perfil de uso crônico, surgiram também preocupações em relação ao controle na liberação desses fármacos. Dessa forma, seu consumo é atualmente controlado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) pela PORTARIA N.º 344, DE 12 DE MAIO DE 1998 (ANVISA, 1998; OLIVEIRA; LOPES; CASTRO, 2015).

A Portaria 344/98 aprova o Regulamento Técnico sobre medicamentos e substâncias sujeitos a controle especial. O texto compõe as definições de conceitos relacionados a essas substâncias e medicamentos, assim como as obrigações legais relacionadas a produção, uso, transporte, comércio, prescrição e dispensação, além dos medicamentos serem classificados em listas de acordo com características comuns àqueles fármacos. Os fármacos só são dispensados mediante a apresentação da prescrição e a mesma fica retida na farmácia ou drogaria e a receita devolvida ao paciente deve estar devidamente carimbada, comprovando a dispensação (ANVISA, 1998). Os fármacos pertencentes a esta classe, apesar de apresentarem segurança quando comparados a outros medicamentos que são prescritos para terapêutica das mesmas patologias, podem levar ao desenvolvimento de tolerância e efeitos adversos. Além disso, apresentam capacidade de promover dependência e podem potencializar o efeito de outras substâncias depressoras do SNC, como o álcool. Assim, seu uso deve ser sempre acompanhado por um profissional da saúde, ou equipe multidisciplinar (TAMBURIN et al., 2017).

Quando se faz uso crônico de BZD, pode ser observada uma baixa na resposta farmacológica ao fármaco (tolerância). A tolerância está relacionada a alterações aos receptores destes fármacos. Essas alterações podem ser a diminuição do número de receptores ou uma modificação na via de transdução do sinal. Quando se faz a administração repetida do fármaco, ocorre um deslocamento da curva dose-resposta para a direita, assim, maiores doses e concentrações são necessárias para obter o mesmo efeito (SCHALLEMBERGER; COLET, 2016). Para efeitos hipnóticos, a tolerância se desenvolve dentro de dias a semanas e, para efeitos ansiolíticos dentro de semanas a meses. Isso explica o motivo dos pacientes geralmente aumentarem a dosagem ao longo do tempo sem orientação médica (GUINA; MERRIL, 2018). Além do uso prolongado, algumas características farmacológicas dos BDZs também são fatores que influenciam nos problemas de dependência e crise de abstinência, como tempo de meia-vida e lipossolubidade (NUNES; BASTOS, 2016).

O aumento do risco de desenvolver dependência está associado ao uso crônico de BZDs. Dependência, conhecida também como vício, é definida no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição como pelo menos três dos seguintes fatores: sintomas de abstinência, preocupação com o uso ou aquisição, uso apesar dos efeitos adversos, tolerância fisiológica, consumo de quantidades maiores desejo persistente ou tentativas frustradas de desistir; reduzidas atividades sociais, ocupacionais ou recreativas por causa do uso (CANHAM; GALLO; WASTILA, 2014).

Os BZDs merecem uma atenção especial dos profissionais da saúde, especialmente os médicos que os prescrevem e farmacêuticos que os dispensam. É necessário o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar que deve orientar e alertar os pacientes quanto aos efeitos danosos que esses fármacos podem causar, se utilizados de maneira indiscriminada (NUNES; BASTOS, 2016).

Os principais medicamentos benzodiazepínicos com suas respectivas indicações estão representados no Quadro 1.

Quadro 1 - Principais medicamentos benzodiazepínicos e suas indicações.

FÁRMACOS	INDICAÇÕES
Alprazolam	Ansiedade
Diazepam	Ansiedade, crises epiléticas, relaxamento muscular
Clonazepam	Convulsões, ansiolítico (mania aguda)
Flurazepam	Insônia
Lorazepam	Ansiedade, medicação pré-anestésica
Midazolam	Medicação pré-anestésica

Fonte: BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012, p.46 (com adaptações).

### 3.3 Mecanismo de ação dos benzodiazepínicos

O principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC) é o ácido gama amino-butírico (GABA). O complexo molecular receptor-benzodiazepínico gama amino-butírico é o receptor GABA do tipo A, e este apresenta uma ligação para os benzodiazepínicos (BZDs) em uma região específica (Figura 2) (AZEVEDO; ALOÉ; HASAN, 2004).

Figura 2 - Modelo de funcionamento do complexo do receptor BZD/GABA-A, sítio de ligação dos BZDs do GABA-A e o ionóforo de cloro.



Fonte: AZEVEDO; ALOÉ; HASAN, 2004.

Quando o GABA e seus agonistas se ligam ao receptor GABA-A há uma modificação da estrutura do receptor com abertura dos canais de cloro. Tal abertura leva a um aumento do influxo celular deste íon, resultando em uma rápida inibição sináptica e hiperpolarização de

membrana celular. Com isso, há uma diminuição da frequência dos disparos neuronais, levando um aumento da ação inibitória do GABA (BAES; JURUENA, 2017). O complexo GABA-A apresenta dois subtipos de receptores, o ômega tipo 1, que é relacionado aos efeitos cognitivos e hipnóticos dos BZDs e o ômega tipo 2, relacionado aos efeitos ansiolíticos, limiar de convulsão e relaxamento muscular principalmente. Inespecificamente, os BZDs ligam-se as subunidades ômega tipo 1 e 2 do GABA-A (SCHALLEMBERGER; COLET, 2016).

### **3.4 Efeitos colaterais mais comumente associados ao uso de benzodiazepínicos**

O uso dos benzodiazepínicos tem sido cada vez mais restrito devido aos efeitos colaterais causados por eles. Pacientes que fazem o uso de benzodiazepínicos devem ter orientação adequada na tentativa de diminuir o uso inadequado e incidência dos efeitos colaterais. Destacam-se como principais efeitos colaterais: dano à memória, diminuição da atividade psicomotora, tolerância, sonolência, dependência, interações com outras substâncias depressoras. Observa-se em alguns fármacos dessa classe, depressão e disritmia em certos pacientes (AUCHEWSKI et al., 2004).

Os efeitos adversos ligados aos BZDS podem estar relacionados ao longo ou curto prazo de uso. O BZDs seriam ideais se pudessem inibir somente a hiperatividade da amígdala (implicada na ansiedade), mas os receptores de GABA são amplamente distribuídos, justificando o ataque indiscriminado em todo o cérebro. Dessa forma, áreas do cérebro que já são hipoativas em transtornos de ansiedade, como o córtex pré-frontal (onde está implicado a desregulação do humor, incluindo depressão e ansiedade; desregulação comportamental incluindo desinibição e irritabilidade; e disfunção cognitiva incluindo desatenção e processamento cognitivo) e hipocampo (implicado em efeitos amnésicos e inibição da extinção do medo) é um grande problema. Sendo assim, a inibição global do SNC leva a efeitos adversos através de interações com todas as áreas do cérebro, incluindo deficiências sensoriais, de fala, motoras e respiratórias (GUINA; MERRIL, 2018).

### **3.5 Automedicação**

A automedicação é uma atividade usual em diferentes culturas e faixas etárias. As razões que levam a esta prática estão associadas a vários fatores como conhecimento prévio dos sintomas ou da enfermidade, a resistência do indivíduo em procurar ajuda médica e sua

relação diante da doença (GAMA; SECOLI, 2017). Essa prática pode levar ao surgimento de malefícios, como por exemplo, resistência e reações adversas a fármacos, interações medicamentosas com outras classes, dependência e toxicidade (ARRAIS et al., 2016).

Segundo a Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas (Abifarma), cerca de 20 mil pessoas, morrem todo ano no país, vítimas da automedicação (CASTRO et al., 2006). No Brasil, o principal responsável pela liberação de medicamentos à população e a comercialização de fármacos em drogarias e farmácias em geral, é o setor privado. Os hábitos do uso de medicamentos podem ser afetados de forma positiva por políticas nacionais quando favorecem regulamentações do suprimento de fármacos e proporcionam a utilização racional de medicamentos, quando estes são prescritos por profissionais habilitados. Em contrapartida, a publicidade e promoção de medicamentos que por vezes encoraja o uso irracional e dispensável de medicamentos influenciam de forma negativa (NAVES et al., 2010).

Autoridades de vários países se preocupam com a automedicação. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o índice de reações adversas a medicamentos é correspondente a mais de 10% das internações hospitalares (CASTRO et al., 2012). A crescente realização dessa prática está associada a fatores como sexo feminino, idade, alto nível de escolaridade e renda financeira, entendimento sobre medicamentos e também pelo não acesso ao serviço de saúde. A automedicação é um problema sério, e também de grande proporção. Para se diminuir ou eliminar essa prática, é fundamental a orientação e conscientização dos riscos associados a essa atividade (BARROS; GRIEP; ROTENBERG, 2009).

Dentre as formas pelas quais a automedicação pode ser praticada, destacam-se a reutilização das sobras dos medicamentos de tratamentos anteriores e compartilhamento dos medicamentos com outros integrantes da família ou círculo social (BECKHAUSER et al., 2010).

#### **4 METODOLOGIA**

Este é um trabalho de revisão realizado através de pesquisas nas bases de dados *online*, como PUBMED, SCIELO e CAPES. **Trata-se de revisão de bibliografia do tipo exploratória.** Os artigos selecionados se encontram em língua portuguesa ou inglesa.

As buscas foram limitadas a artigos científicos, publicados no período de 2004 a 2019, que contenham informações sobre a automedicação por benzodiazepínicos, tolerância, dependência e efeitos colaterais causados por essa classe específica de fármacos.

Foram utilizados os seguintes termos descritores, tanto em português quanto em inglês: automedicação, benzodiazepínicos, tolerância, dependência, mecanismo de ação, farmacologia, efeitos colaterais, prescrições medicamentosas e combinações desses termos.

Para levantamento de dados (estudos de caso) utilizados na elaboração dos resultados e discussões apresentados, foram selecionados 7 artigos na língua portuguesa e 1 na língua inglesa no período de 2014 a 2019, para avaliar as principais vertentes associadas ao uso inadequado dos benzodiazepínicos.

Primeiramente, foi realizada a leitura do resumo de cada artigo indicado. Posteriormente, os trabalhos selecionados foram lidos integralmente e aqueles que abordaram as características de toxicologia e farmacologia geral dos benzodiazepínicos vinculadas também à automedicação, foram selecionados.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionadas 8 publicações para fazer o levantamento de dados para a elaboração dos resultados e discussões do presente trabalho. O quadro 1 mostra as publicações selecionadas para análise dos dados, com respectivos autores, periódicos e anos de publicação.

Quadro 2 - Artigos selecionados para análise de dados dos resultados e discussões.

	<b>Título</b>	<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Ano</b>
1.	<b>Uso abusivo de benzodiazepínicos entre mulheres de 20 a 40 anos de Morada Nova-MG: Contribuições do farmacêutico no uso racional de medicamentos.</b>	APARECIDO; MATA	<b>Revista Brasileira de Ciências da Vida.</b>	2017
2.	<b>Uso Indiscriminado de Benzodiazepínicos por idosos atendidos na atenção primária de Felixlândia -MG.</b>	MATOSO; SOUZA	<b>Revista Brasileira de Ciências da Vida.</b>	2018
3.	<b>Uso de ansiolíticos: abuso ou necessidade?</b>	FAVERO; SOTO; SANTIAGO	<b>Visão Acadêmica</b>	2018
4.	<b>Estudo sobre uso irracional de benzodiazepínicos realizado em uma drogaria particular localizada na cidade de Ibaté- SP</b>	MARCO; NAVARRO; CONTIERI	<b>Revista Científica FHO</b>	2015
5.	<b>Avaliação de prescrição de benzodiazepínicos em uma drogaria da cidade de Sericita, MG</b>	GOMES; FONTES; FRANCO	<b>Revista de biologia e farmácia e manejo agrícola</b>	2014
6.	<b>Utilização de Benzodiazepínicos por usuários do Sistema Único de Saúde</b>	BEZERRA, et al	<b>Revista Simpac</b>	2017
7.	<b>Assessment of dependence and anxiety among: benzodiazepine users in a provincial municipality in Rio Grande do Sul, Brazil.</b>	SCHALLEMBERGER; COLET	<b>Trends Psychiatry Psychother</b>	2016
8.	<b>Características do uso e da dependência de benzodiazepínicos entre usuários: atenção primária à saúde</b>	SILVA., et al	<b>Revista Enfermagem UERJ</b>	2016

### 5.1 Principais variáveis associadas ao uso inadequado dos benzodiazepínicos

As Tabelas a seguir demonstram os principais fatores que norteiam o uso indiscriminado de BDZs entre os pacientes entrevistados nos estudos das publicações do Quadro 2.

#### 5.1.1 Gênero predominante no uso inadequado dos benzodiazepínicos

Foram analisados seis artigos que apontavam em seus estudos a variável sexo associada ao uso inadequado dos BZDs.



Os autores observaram em suas respectivas pesquisas que o gênero que mais faz o uso dos BZDs são as mulheres. Isso pode ser observado na Tabela 1, que demonstra que as maiores porcentagens relacionadas ao maior consumo de BZDs, são relacionadas ao sexo feminino.

Tabela 1 - Sexo predominante no uso inadequado dos benzodiazepínicos.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>n</b>	<b>% sexo masculino</b>	<b>% sexo feminino</b>
APARECIDO; MATA	2017	40	0	100,0
MATOSO; SOUZA	2018	44	30	70,0
FAVERO; SOTO; SANTIAGO	2018	32	43,7	56,3
MARCO; NAVARRO; CONTIERI	2015	53	20,7	79,3
SCHALLEMBERGER; COLET	2016	42	23,8	76,2
SILVA., et al	2016	219	25,1	74,9

Como visto na Tabela 1, as mulheres são as principais usuárias dos benzodiazepínicos. No estudo de Filho et al. (2011) a população feminina representou cerca de 88,89% dos usuários de BZDs, o estudo de Silva et al (2015) a população feminina atingiu 74,9% da amostra e a pesquisa realizada por Alvarenga et al (2014), 81,81% dos indivíduos pesquisados também pertenciam ao sexo feminino.

A predominância do uso de BZDs pelo sexo feminino está relacionada a muitos fatores, dentre eles, o de que as mulheres, por serem mais cuidadosas com a saúde, procuram com mais regularidade por atendimento médico. As mulheres tem maior facilidade em apresentar seus problemas, e assim, desenvolvem uma melhor relação médico-paciente. Essa relação aumenta a possibilidade de os médicos identificarem os seus problemas de saúde (FILHO et al., 2011). Além disso, os profissionais de saúde abordam de forma diferente os sintomas de ansiedade e outros transtornos mentais entre os gêneros. Sendo assim, as patologias são diagnosticadas mais facilmente nas mulheres, o que leva a um maior número de prescrições desses medicamentos para o sexo feminino (LUNA et al., 2000). Esse maior consumo dos BZDs pelas mulheres pode estar associado também, à maior prevalência de depressão e sintomas de ansiedade no sexo feminino (FIRMINO et al., 2012). Este uso indiscriminado e descontrolado de BZDs, principalmente pelas mulheres, está crescendo gradativamente e é intensificado por problemas cotidianos (MENDONÇA et al., 2008).

Aparecido; Mata (2017) realizaram um estudo somente com pessoas do sexo feminino, onde todas elas alegaram o uso de BDZs para auxílio da manutenção do sono e ansiedade

aguda. No estudo de Matoso; Souza (2018), tem-se a prevalência de mulheres idosas usuárias de BZD's (70%) quando comparado aos idosos do sexo masculino (30%). E segundo FILHO et al. (2011) estudos indicam que existe relação entre idade e gênero com o consumo de BZDs. As mulheres idosas estão mais vulneráveis a problemas emocionais e psicológicos, além de utilizarem com maior frequência os serviços de saúde. A maior frequência do uso destes medicamentos com o aumento da idade, pode estar associado a transtorno do sono, depressão e doenças neurológicas degenerativas que são mais frequentes com o aumento da idade (FIRMINO et al., 2011).

Na literatura nacional e internacional, é unânime a afirmativa de que o consumo desses medicamentos ocorre em maior proporção pelo sexo feminino. Essa prática das mulheres consumirem tais fármacos diariamente demonstra certo desconhecimento sobre os efeitos adversos que eles podem trazer à saúde a longo prazo (ALVES, 2017).

### 5.1.2 Representantes da classe dos benzodiazepínicos mais utilizados

São vários os representantes da classe dos benzodiazepínicos, mas estudos mostram que os mais utilizados na clínica são clonazepam, diazepam, bromazepam e alprazolam (Tabela 2).

No estudo de Aparecido, Mata (2017), em uma amostra de 40 pacientes, 65% relataram fazer o uso do clonazepam. Matoso, Souza (2018) relatou que 47% dos 44 pacientes utilizam clonazepam e 23% diazepam. Ainda nas pesquisas de Bezerra et al (2016), Marco, Navarro, Contierri (2015) e Schalleberger e Colet (2016) o clonazepam também é o benzodiazepínico mais utilizado.

Tabela 2 - Representantes dos Benzodiazepínicos mais utilizados na clínica.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Benzodiazepínico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
APARECIDO; MATA	2017	Clonazepam	40	65,0
		Outros		20,0
		Bromazepam		10,0
		Alprazolam		5,0
MATOSO; SOUZA	2018	Clonazepam	44	47,0
		Diazepam		23,0
		Bromazepam		18,0
		Alprazolam		5,0
		Lorazepam		5,0
MARCO; NAVARRO; CONTIERI	2015	Cloxozolam	53	2,0
		Clonazepam		27,7
		Alprazolam		25,2
		Bromazepam		20,2

		Diazepam		18,5
		Lorazepam		8,4
		Clonazepam		50,0
BEZERRA et al	2016	Diazepam	101	46,0
		Clonazepam e Diazepam		4,0
SCHALLEMBERGER; COLET	2016	Clonazepam	49	52,4
		Diazepam		33,3

A Tabela 2 mostra que o clonazepam é o benzodiazepínico mais utilizado na clínica. Conforme a ANVISA (2012), das três primeiras posições no ranking dos cinco ativos mais prescritos no Brasil, o clonazepam foi o BDZ mais consumido entre os anos de 2007 e 2010. Essa classe de ansiolíticos possui uma margem de segurança significativa e menor capacidade de provocar depressão acentuada do sistema nervoso central (SNC) (OLIVEIRA; LOPES; CASTRO, 2015). Sendo assim, há alta indicação e aceitação entre os prescritores. Porém, essa ação pode acarretar uso abusivo dessa classe medicamentosa (SILVA; OLIVEIRA, 2012). Os dados da Tabela 3 corroboram com o estudo de Silva, Batista, Assis (2013) onde demonstraram que o clonazepam foi mencionado como o BZD mais utilizado indevidamente por 52,0% das pessoas, o bromazepam por 14,6%, e o diazepam por 13,3%. No estudo feito por Bezerra, Bonzi, Lima (2018) os BZDs mais utilizados na pesquisa também foram: Clonazepam (38,9%), Diazepam (26,6%) e Bromazepam (20,7%). Porém, nos estudos de Telles Filho et al. (2011), Alvarenga et al. (2014) e Lira et al. (2014), o diazepam se apresenta como o fármaco predominantemente utilizado, seguido do clonazepam. A, assim como em um estudo realizado em 2012 por Firmino e colaboradores, onde o diazepam aparece com 59,7% das prescrições e o clonazepam com 40,2% numa amostra de 1866 prescrições.

A repetição do clonazepam e diazepam ocupando primeiro e/ou segundo lugares em diversos estudos podem ser justificados pelo fato de pertencerem ao RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais). São medicamentos disponíveis e ofertados aos usuários do SUS (Sistema Único de Saúde) através de Políticas de Assistência Farmacêutica (FILHO et al., 2011; FIRMINO et al., 2014).

É de extrema importância lembrar que esses fármacos só podem ser dispensados mediante prescrição médica correta. As notificações de receitas do tipo B (receita azul) são as receitas de controle especial para a prescrição de medicamentos das lista B1 e B2 da portaria 344/98, onde as prescrições mais comumente observadas são referentes aos benzodiazepínicos e anorexígenos. As mesmas têm validade de 30 dias contados a partir de sua emissão, sendo proibida a dispensação do fármaco após esse período de tempo (ANVISA, 1998).

### 5.1.3 Classe médica que mais prescreve os benzodiazepínicos

A avaliação quanto à especialidade dos prescritores apontou um maior número de prescrições feitas por clínicos gerais. Em todos os estudos observa-se que os clínicos gerais são os médicos que mais prescrevem os benzodiazepínicos como pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3 - Principais prescritores dos benzodiazepínicos.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Classe prescritora</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
APARECIDO; MATA	2017	Clínico Geral	40	61,4
		Clínico Geral		47,0
MATOSO; SOUZA	2018	Psiquiatra	44	30,0
		Neurologistas		14,0
		Cardiologistas		9,0
		Clínico Geral		47,0
FAVERO; SOTO; SANTIAGO	2018	Psiquiatra	32	25,0
		Neurologista		15,6
		Ginecologista,		
		cardiologista, geriatra e		
		gastroenterologista		3,1
SCHALLEMBERGER; COLET	2016	Clínico Geral	49	76,2
		Neurologista		28,6

Esses dados observados na Tabela 3 estão em concordância com uma pesquisa realizada por Torres et al (2014), com o objetivo de analisar o uso de substâncias psicotrópicas e a especialidade médica do prescritor, a pesquisa mostrou que a maioria (31,4%) era clínico geral, 10,8% neurologistas e 7,1% psiquiatras. Isto pode estar associado ao fato de que grande número de atendimentos realizados no âmbito da Atenção Primária à Saúde é realizado por clínicos gerais, e pelo fato de as especialidades relacionadas à saúde mental ser de responsabilidade dos neurologistas e psiquiatras. No trabalho de Lira et al (2014) foi identificado que 66,2% das prescrições foram feitas também pelos clínicos gerais ou por médicos não especializados nas áreas de psiquiatria e neurologia. Porém, segundo Firmino e colaboradores (2012) é relatado que os principais prescritores de BZDs para os idosos são os clínicos gerais (80,1%), seguidos de cardiologistas (10,9%) e neurologistas (4,3%). Curiosamente, os psiquiatras que deveriam ser os prescritores de maior prevalência, foram responsáveis somente por 0,2% das prescrições. Profissionais que não são especializados geralmente apresentam dificuldades em diagnosticar doenças mentais, ou não encaminham os pacientes para os devidos especialistas. Dessa forma, os clínicos gerais estabelecem o tratamento e o prolongam de forma inadequada (FIRMINO et al., 2012).

Prescrições realizadas por clínicos gerais e outros médicos não especialistas em saúde mental, podem estar associadas ao fato de não estarem preparados para prescrever os BZDs. O não conhecimento do percentual de dependentes de BZDs, gravidade do uso e efeitos adversos, e consultas médicas no intuito de só renovar as receitas, podem estar associados a essas prescrições (AUCHEWSKI, 2004).

O médico prescritor tem grande responsabilidade na terapia farmacológica, e a falta de amplo conhecimento sobre os benzodiazepínicos pode provocar sérios problemas de saúde ao paciente. Dessa forma, prescritores como psiquiatras e neurologistas que são especialistas na área, são os mais recomendados a prescreverem essa classe de fármacos, uma vez que eles apresentam um maior conhecimento (APARECIDO; MATA, 2017). Além disso, prescrição realizada por outros profissionais colabora para um possível erro no diagnóstico e uso desnecessário e indevido de medicamentos de ação central, favorecendo o uso irracional e não controlado dos medicamentos psicotrópicos em geral (SILVA et al., 2016). De acordo com Silva e Rodrigues (2014) o clínico geral é a classe médica que mais atua em saúde mental no Brasil, o que nos remete a um consumo acentuado e desnecessário desses fármacos.

#### 5.1.4 Principais indicações do uso dos Benzodiazepínicos

As duas principais patologias observadas na literatura associadas ao uso dos benzodiazepínicos são insônia e ansiedade. A Tabela 4 apresenta que alguns autores mostram exatamente que as maiores porcentagens de prescrições dos BZDs são no tratamento dessas patologias.

Tabela 4 - Principais indicações do uso de Benzodiazepínicos.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Indicação</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
MATOSO; SOUZA	2017	Insônia	44	57,0
		Ansiedade		29,0
		Depressão		14,0
FAVERO; SOTO; SANTIAGO	2018	Insônia	32	62,5
		Depressão		53,1
		Ansiedade		43,8
BEZERRA et al	2017	Insônia	101	33,0
		Depressão		31,0
		Insônia		25,0
		Epilepsia e luto		11,0
SCHALLEMBERGER; COLET	2016	Insônia	49	71,4
		Ansiedade		28,6
SILVA et al.	2016	Insônia	249	49,1

De acordo com a Tabela 4, somente no estudo realizado por Bezerra e colaboradores (2017), a porcentagem de pacientes com ansiedade sobressaiu à porcentagem daqueles com insônia. Nos demais estudos, a principal indicação do uso dos BZDs é a insônia. Esses resultados corroboram com outros estudos. Lira e colaboradores (2014) apresentaram em seus resultados que 42,6% dos BZDs eram indicados como hipnóticos/sedativos, seguido de ansiolíticos em 41,2%, 8,8% no tratamento pra depressão, 5,9% para tratamento anticonvulsivante e 1,5% para alívio de dor. Esses resultados podem ser confirmados também por Firmino e colaboradores (2012) e Silva e colaboradores (2015), nos quais foram apontados os principais usos de BZDs no tratamento de insônia seguido de ansiedade. O trabalho de Forsan (2010), mostra que existem dois perfis de usuários crônicos de BZDs. No primeiro encontramos indivíduos de meia idade predominantemente do sexo feminino que buscam o efeito ansiolítico desses medicamentos. E no outro, estão idosos que buscam principalmente pelo efeito hipnótico da medicação. Essas categorias também são apresentadas em estudos internacionais por Yanmei (1996), Bernick (1999) e King (1994). Segundo Nunes e Bastos (2016), os BDZs são medicamentos de escolha para o tratamento dos estados de ansiedade e insônia devido seu baixo índice de intoxicação quando comparados com os barbitúricos e por apresentarem elevado índice terapêutico. Os BZDs agem rapidamente e em prescrições iniciais, são seguros e apresentam efeitos previsíveis (ALVIM et al., 2017).

O uso do BZD como indutores do sono reduz o tempo que se leva para dormir e aumenta a duração total do sono, porém, esses efeitos tendem a diminuir quando esses fármacos são usados por mais de duas semanas (NUNES; BASTOS, 2016).

O uso de BZDs no tratamento da depressão como é apontado pelos estudos de Matoso e Souza (2017), Favero; Soto e Santiago (2018) e Bezerra e colaboradores (2017) pode ser justificado pelo fato de ser comum no início do tratamento da depressão, a presença de sintomas como ansiedade e insônia. Porém, as evidências científicas recomendam o uso de benzodiazepínicos como coadjuvantes no tratamento da depressão somente nas primeiras quatro semanas do início do tratamento, não sendo recomendado seu uso prolongado devido a efeitos adversos (NALOTO et al., 2016).

#### *5.1.5 Tempo de uso dos Benzodiazepínicos*

Os benzodiazepínicos são medicamentos que não devem ser utilizados por longos períodos de tempo, e a Tabela 5 mostra que alguns autores trazem em suas pesquisas que os BZDs tem sido utilizados por tempo prolongado.

Tabela 5 - Tempo de uso dos Benzodiazepínicos.

Autor	Ano	Tempo	N	%
APARECIDO; MATA	2017	Até 1 ano	40	35,0
		1-5 anos		40,0
		+ de 5 anos		25,0
MATOSO; SOUZA	2018	0-6 meses	44	7,0
		1-3 anos		16,0
		4-6 anos		20,0
		7-10 anos		20,0
		+ de 11 anos		37,0
SCHALLEMBERGER; COLET	2016	1-5 anos	49	61,9

De acordo com a tabela acima, identificamos que os BZDs tem sido de certa forma utilizados por tempo prolongado. O uso crônico desses fármacos caracteriza um dos maiores problemas relacionados ao consumo inadequado destas substâncias (SILVA et al., 2016). No estudo de Nordon e colaboradores (2010) pode ser verificado que 67% dos pacientes fazem uso de BZDs por mais de três anos e somente 14% fazem uso até cinco meses. Lira e colaboradores (2014) observaram que 95,5% das pessoas utilizavam o medicamento por um ou mais anos, com uma média de uso de 4 anos, sendo a menor utilização de um mês e a maior treze anos. Em estudo realizado por Filho e colaboradores (2011), 85% dos pacientes utilizavam a medicação há mais de um ano. Em conformidade com esses resultados, no estudo de Silva, Batista e Assis (2013) 84% dos pacientes faziam uso de BZDs a mais de seis meses.

De acordo com a Tabela 5 pode-se observar que a maioria dos pacientes são usuários crônicos de BZDS. Pessoas que utilizam o medicamento por tempo superior a seis meses são consideradas usuárias crônicas (SILVA et al., 2016). São considerados fatores de risco para desenvolvimento de tolerância e dependência, tratamentos superiores a seis meses. O uso dos BZDs não é indicado por mais de quatro semanas uma vez que deve se considerar a perda de sua função, necessitando de doses maiores, os efeitos adversos que podem surgir com o tempo, dano das atividades psicomotoras e cognitivas e maior suscetibilidade a acidentes (FIRMINO et al., 2012; LIRA et al., 2014).

Quando se faz o uso de BZDs que ultrapassem de 4 a 6 semanas, usuários podem desenvolver tolerância, abstinência e dependência. Sendo assim, é recomendado que o seu emprego seja no menor período possível, com a menor dose necessária, afim de evitar problemas maiores. Entretanto, pode ocorrer a necessidade de alguns pacientes prolongarem o tratamento. Em casos assim os benefícios dos BZDs, quando utilizados corretamente, superam os seus riscos (BAES; JURUENA; 2017).

Segundo a Diretriz Brasileira de Psiquiatria (2008), 50% dos pacientes que utilizam BZDs por mais de um ano, tem maior risco de apresentar síndrome de abstinência, acidentes, overdoses (principalmente quando associado a outros psicotrópicos), tentativa de suicídio e redução na capacidade de trabalho. Quanto mais tempo se usa o BZD, maiores são as chances de desenvolver síndrome de abstinência e mais difícil é pra cessar o seu uso. A retirada desses fármacos deve ser feita de forma gradual e não repentina. É ideal que sua retirada seja feita em um período de 6 a 8 semanas (NUNES; BASTOS, 2016).

#### *5.1.6 Demais fatores associados ao uso inadequado dos benzodiazepínicos.*

Ainda nos artigos selecionados (Quadro 2), foram relatados outros fatores associados ao uso inadequado dos BZDS, tais como: faixa etária, orientação médica e farmacêutica sobre o uso desses medicamentos, e regularidade das consultas médicas.

Quando se trata de faixa etária, foi observado nos artigos selecionados que o uso inadequado dessa classe de fármacos é maior em faixas etárias mais altas. No estudo de Favero, Soto e Santiago (2018), 87,6% dos usuários compreendiam entre 31-70 anos, sendo que somente 12,4% dos pacientes tinham entre 10-30 anos. Na pesquisa de Marcos, Navarro e Contieri (2014) a faixa etária mais comumente associada ao uso dos BZDs está acima dos 45 anos. Schalleberger, Colet (2016) mostrou também no seu estudo que 47,6% dos entrevistados possuíam idades acima de 60 anos e 40,5% de 46-59 anos. Segundo Firmino et al. (2011) essa maior frequência do uso destes medicamentos com o aumento da idade pode estar associada a doenças neurológicas degenerativas, depressão e maiores transtornos de sono. Além disso, em pessoas adultas, o estresse do dia a dia, em seu ambiente de trabalho e na vida pessoal leva a um maior número de transtornos e conseqüente maior uso da medicação pra lidar com os problemas.

O critério Beers (listagem dos medicamentos considerados inapropriados e/ou pouco seguros para serem administrados em geriatria) recomenda que os BZDs sejam evitados em idosos, principalmente os de meia-vida longa, uma vez que estes demoram mais tempo para



serem eliminados do organismo, dessa forma, são mais susceptíveis a provocarem efeitos adversos (NALOTO et al., 2016)

Em relação a orientação em saúde adequada sobre o uso dos BZDs, o estudo de Aparecido e Mata (2017) mostrou que 40% das mulheres tiveram orientação adequada e 60% não receberam orientação quanto ao uso e os possíveis efeitos adversos atribuídos aos BZDs. No estudo de Matoso e Souza (2018) 57% dos pacientes foram orientados quanto a forma correta de utilizar a medicação e efeitos adversos dos BZDs, 32% não receberam orientações adequadas e 11% relataram que nem sempre recebem as devidas informações. Sabe-se que a orientação adequada sobre os riscos dos BZDs é de grande importância para o uso correto desses medicamentos, uma vez que, se essas substâncias forem utilizadas de forma indevida e muito frequente, podem causar dependência e a abstinência (DIAS et al., 2011). Estudos realizados em outros países também sugerem a relevância de informação por parte dos usuários. Em uma pesquisa na Áustria apenas 2% dos pacientes afirmaram receber orientações relevantes dos prescritores, enquanto 66% alegaram não terem recebido nenhum tipo de informação quanto a medicação. Essa falta de esclarecimento parece facilitar a cronicidade do uso, uma vez que os usuários não avaliam os riscos aos quais se submetem (LENHART; BUYSSSED, 2001).

Uma outra maneira de evitar o uso inadequado e automedicação dos BZDs, são as devidas consultas médicas no tempo correto para o acompanhamento do paciente durante o tratamento com BZDs. Essas consultas devem ser de qualidade e não podem consistir em mera renovação da prescrição sem avaliação crítica da necessidade e da relação risco-benefício da continuidade do uso do BZDs (SILVA; OLIVEIRA, 2012). Foi observado no estudo de Aparecido e Mata (2017) que 32,5% das mulheres entrevistadas realizam consultas regulares em períodos regulares, mas 27,5% delas adquirem renovação de receituário sem consultas. Já no estudo de Matoso e Souza (2018) a maior parte da amostra dos pacientes entrevistados (39%) não vai a consultas regulares para fazerem o acompanhamento correto da terapia farmacológica, 35% afirmaram ir às consultas e 27% as vezes fazem o acompanhamento médico.

## **5.2 Principais benzodiazepínicos utilizados na clínica e suas respectivas indicações terapêuticas, interações medicamentosas, seus efeitos adversos e orientações.**

Como foi observado na Tabela 3 (Tópico 5.1.2), os dois principais BZDs utilizados na clínica são: clonazepam e diazepam. A partir de dados do RENAME (2010), foi elaborado um

quadro que aponta as principais indicações terapêuticas, interações medicamentosas, efeitos adversos e orientações desses representantes das classes.

Quadro 3 - Indicações terapêuticas, interações medicamentosas, efeitos adversos e orientações do clonazepam e diazepam.

<b>CLONAZEPAM</b>	
<b>Indicações Terapêuticas</b>	Distúrbio epilético, transtornos de ansiedade, transtornos de humor.
<b>Efeitos Adversos</b>	Aumento da secreção salivar e/ou bronquial com risco de problemas respiratórios, amnésia, ataxia, disartria, sonolência, concentração difícil, fadiga, fraqueza muscular, distúrbios de coordenação, labilidade emocional, reação paradoxal (agressividade, ansiedade), vertigem, depressão respiratória, cefaleia. Desenvolvimento prematuro de características sexuais secundárias, disfunção sexual. Síndrome da boca ardente. Incontinência urinária. Urticária, prurido, perda de cabelo reversiva, mudanças na pigmentação da pele. Distúrbios visuais. Trombocitopenia.
<b>Interações Medicamentosas</b>	Amiodarona (antiarrítmico): risco aumentado de toxicidade. Analgésicos opioides, barbitúricos (ansiolíticos): risco de depressão respiratória. Carbamazepina (antiepilético), nevirapina (antirretroviral), teofilina (antiasmático): podem diminuir concentração plasmática e efeito do clonazepam. Desipramina (antidepressivo tricíclico): tem sua efetividade reduzida. Ritonavir (antiretroviral): aumento da concentração plasmática de clonazepam e toxicidade associada (sedação excessiva, confusão).
<b>Orientações ao paciente</b>	Pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora. Alertar para risco de quedas em idosos. Alertar para não ingerir bebidas alcoólicas. Orientar para não suspender tratamento abruptamente. Informar mulheres em idade fértil quanto aos riscos.
<b>DIAZEPAM</b>	
<b>Indicações Terapêuticas</b>	Adjuvante na anestesia geral (fase de pré-anestesia), tratamento do estado de mal epilético, ansiedade generalizada e insônia transitória (tratamento de curta duração).
<b>Efeitos Adversos</b>	Alterações na salivação, náusea, vômito, obstipação, diarreia. Depressão respiratória decorrente de doses elevadas e/ou uso parenteral, sedação, ataxia, tonturas, confusão, hipotensão, amnesia, vertigem, cefaleia, reações paradoxais (irritabilidade, excitabilidade, agressividade, alucinação), distúrbios do sono (insônia rebote), tremor, dependência. Neutropenia, anemia, pancitopenia, trombocitopenia física. Arritmia cardíaca. Reações cutâneas. Distúrbios visuais. Mudança na libido. Retenção ou incontinência urinária, fraqueza muscular.
<b>Interações Medicamentosas</b>	Álcool, analgésicos opioides (risco de depressão respiratória), anestésicos, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, barbitúricos, inibidores enzimáticos (antibióticos macrolídeos, antifúngicos azólicos, buprenorfina, fluvoxamina, isoniazida, omeprazol, propofol, troleandomicina), fosamprenavir (aumento do risco de sedação ou depressão respiratória): podem aumentar o efeito e a toxicidade do diazepam. Ginkgo biloba, rifampicina, rifapentina, teofilina: podem reduzir o efeito do diazepam em caso de uso concomitante.
<b>Orientações ao paciente</b>	Alertar aos idosos para tomar precauções para evitar quedas. Orientar para a exigência de cautela com atividades que exijam atenção. Reforçar para não ingerir bebidas alcoólicas. Informar mulheres em idade fértil quanto aos riscos e desaconselhar o uso do medicamento na gravidez.

Fonte: Elaborado pela autora a partir de dados do RENAME-2010 (2019).

Ao observar o Quadro 3, constatamos que as principais indicações terapêuticas são as mesmas encontradas nos artigos do Quadro 2, onde os resultados se encontram na Tabela 4. Além disso, outros autores também afirmam que as principais indicações dos benzodiazepínicos são no tratamento da ansiedade e transtornos de sono (ORLANDI, NOTO., 2005; FIRMINO et al., 2012; SILVIA et al., 2013; NUNES; BASTOS 2016).

Apesar de os BZDs apresentarem uma segurança comprovada devido ao seu baixo risco de toxicidade e raros casos de overdose (que podem ser revertidos caso ocorra), os seus

efeitos colaterais são acentuados em grande parte dos seus usuários, principalmente pelo uso inadequado desses fármacos (NUNES; BASTOS, 2016).

Os efeitos adversos dos BZDs mais comumente apresentados pela literatura são sedação, fraqueza muscular, ataxia. Podem ainda incluir vertigem, dor de cabeça, depressão, fala arrastada, alterações na libido, tremores, retenção ou incontinência urinária, alterações da salivação, amnésia, distúrbios visuais e gastrintestinais (AUCHEWSKI et al., 2004). Outro fator preocupante é o uso dos BZDs concomitante com o álcool. Em casos de consumo de altas doses podem ocorrer complicações sérias, que incluem depressão respiratória grave e até morte (WELTER, 2012).

Ainda em relação aos efeitos adversos, é importante destacar que os BZDs atravessam barreira placentária expondo o feto aos seus riscos associados. Isso leva a chances de desenvolvimento de anomalias congênitas e problemas neonatais como depressão respiratória leve no recém-nato. Além disso, alguns medicamentos desta classe podem ser excretados no leite materno (OLIVEIRA; LOPES; CASTRO, 2015).

Em consequência do seu perfil farmacodinâmico e farmacocinético, os BZDs interagem farmacologicamente com diferentes grupos de medicamentos como pode ser observado na Quadro 3. Em função do efeito depressor dos BZDs no SNC, interações farmacodinâmicas potencialmente perigosas podem ocorrer quando existe associação com outros medicamentos que podem levar à depressão respiratória e que podem levar à sedação. Interações farmacocinéticas também colaboram para a potencialização dos efeitos depressores dos BZDs, alguns fármacos aumentam ou diminuem as concentrações plasmáticas deles (SADOCK & SADOCK, 2007; GUIMARÃES, 2010; SILVA, 2010).

No caso de se administrar concomitantemente dois medicamentos ansiolíticos que apresentam funções farmacológicas similares no organismo, essa associação pode resultar na potencialização dos efeitos, nos caso específico dos BZDs, aumento da depressão do SNC (BASILE & BASILE, 2002; BAXTER, 2010; BRUNTON et al., 2012). SI Dessa forma, a administração desses medicamentos quando simultânea, promove um aumento da sedação, levando a um comprometimento das funções motoras e cognitivas (BASILE & BASILE, 2002; BAXTER, 2010).

As interações farmacológicas com os antipsicóticos se dá uma vez que eles são, de forma generalizada, antagonistas de dopamina, e por efeito aditivo intensificam a depressão do SNC acentuando os efeitos de sedação, diminuindo atividade motora e aumentando o risco de depressão respiratória (VIEL; PAES; SANTOS, 2014). Os anti-histamínicos, bloqueiam receptores H1 no SNC, e em virtude também do efeito aditivo, podem prejudicar as atividades

motoras, gerando tonturas, zumbidos, fadiga e cansaço. Os antidepressivos tricíclicos, assim como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) interagem com os BZDs promovendo aumento dos níveis plasmáticos e dos efeitos dos BZDs no organismo, uma vez que elas inibem as enzimas metabólicas CYP2C19 E CYP3A4. Essas enzimas são responsáveis pelo metabolismo hepático dos BZDs (FONSECA, 2008; BRUNTON et al., 2012).

Associações de benzodiazepínicos com antiepiléticos, devem ser consideradas, visto que os efeitos resultantes dessas interações podem promover a depressão respiratória e o coma (FONSECA, 2008). Estudos descritos na literatura mostram que o ácido valpróico, em associação aos benzodiazepínicos é capaz de deslocar esses medicamentos das proteínas plasmáticas, aumentando a fração livre destes no plasma, o que favorece o seu processo de distribuição e conseqüentemente o seu efeito farmacológico (FONSECA, 2008). O fenobarbital, em associação aos benzodiazepínicos também se mostra capaz de potencializar os seus efeitos por atuar intensificando as correntes de cloreto para o interior do neurônio induzidas pelo GABA e prolongando o tempo em que esses canais de cloreto permanecem abertos. Já a carbamazepina, diferentemente dos demais antiepiléticos, diminui a eficácia desses fármacos, atuando como um indutor da enzima metabólica CYP3A4. Dessa forma, ela acelera o processo de biotransformação e eliminação dos benzodiazepínicos (SADOCK & SADOCK, 2007; FONSECA, 2008; BRUNTON et al., 2012).

Existem na literatura outras importantes associações entre diferentes classes de fármacos com benzodiazepínicos que podem potencializar sua ação depressora. Medicamentos como espironolactona, agente poupador de potássio, omeprazol e ranitidina, utilizados no tratamento da úlcera péptica e refluxo gastroesofágico, por inibirem as enzimas metabólicas CYP3A4, podem promover o aumento de seus níveis plasmáticos e causar ataxia e fraqueza muscular por deprimir diferentes regiões encefálicas do SNC (BASILE & BASILE, 2002; BAXTER, 2010; BRUNTON et al., 2012). A losartana, um antagonista dos receptores de angiotensina II, a clonidina, um antiadrenérgico e o captopril, um inibidor da ECA, prescritos concomitantemente com os benzodiazepínicos, também podem potencializar o efeito depressor desses fármacos por diminuir a atividade noradrenérgica. Anticolinérgicos centrais, por bloquearem os receptores muscarínicos em nível central e periférico e impedir a recaptação de dopamina pelos terminais nervosos, são capazes de promover sedação e confusão mental, assim como os benzodiazepínicos (SILVA, 2010; BRUNTON et al., 2012).

As interações farmacológicas do clonazepam quando associados a outras classes terapêuticas podem se manifestar de diferentes formas. Alguns medicamentos podem diminuir a concentração plasmática do clonazepam (ex: carbamazepina, nevirapina, teofilina), dessa forma pode ser necessária aumentar as doses do clonazepam. A desipramina, um antidepressivo tricíclico se utilizada concomitantemente com o clonazepam pode ter a sua efetividade reduzida. Medicamentos antiarrítmicos (ex: amiodarona) podem apresentar risco aumentado de toxicidade (fala indistinta, confusão, enurese). Se esses sintomas forem observados, é indicado que se reduza as doses do clonazepam. Analgésicos opioides (ex: meperidina, codeína, morfina e fentanila) e barbitúricos (ex: fenobarbital, tiopental) podem levar ao risco de depressão respiratória quando associados ao uso do clonazepam. Assim, deve-se acompanhar os níveis séricos de clonazepam e se atentar para sinais e sintomas de toxicidade como sedação, tontura e confusão (RENAME, 2010).

Se tratando das principais interações medicamentosas do Diazepam com outras classes de fármacos devemos considerar que uma possível associação com álcool, analgésicos opioides, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, inibidores enzimáticos (antibióticos macrolídeos, antifúngicos azólicos, buprenorfina, omeprazol) aumentam o risco de sedação ou depressão respiratória. Isso ocorre uma vez que eles podem aumentar o efeitos e a toxicidade do diazepam. Nesses casos, é considerável a substituição do diazepam por outro benzodiazepínico. *Ginkgo Biloba* (medicamento indicado para vertigens e zumbidos), rifampicina, rifanpetina e teofilina, podem reduzir o efeito do diazepam em caso de uso concomitante, podendo ser necessário aumentar a dose de diazepam pra manter seu efeito terapêutico (RENAME, 2010).

### 5.3 A importância da orientação adequada em saúde no uso dos benzodiazepínicos

Os BZDs constituem o grupo de medicamentos psicotrópicos mais consumido no mundo, sendo tanto prescritos quanto utilizados de forma indiscriminada (OLIVEIRA; LOPES; CASTRO, 2015).

Podemos identificar na literatura que são inúmeros os obstáculos ao uso racional dos BZDs uma vez que existe a prática da automedicação, falta de informação adequada aos pacientes sobre esses medicamentos, ampla variedade dos representantes da classe, vendedores que não obedecem a legislação nacional dispensando medicamentos sem a receita controlada ou com receituário adulterado, além dos problemas com as prescrições. Todas essas práticas contribuem para uso inadequado dos benzodiazepínicos, cujas consequências podem ser graves para a saúde da população (OLIVEIRA et al., 2010).

Dessa forma, a orientação adequada em saúde no uso dos benzodiazepínicos é de extrema importância na tentativa de diminuir os malefícios atribuídos a esses fármacos na saúde dos usuários. Assim, é importante prover adequada informação sobre seus riscos, forma e tempo corretos de uso, alerta sobre os efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas, no caso dos pacientes encontrarem-se em outros tratamentos farmacológicos. As orientações fornecidas pelo farmacêutico se tornam essenciais já que em muitos casos o paciente chega à drogaria para adquirir o medicamento sem informação sobre o que foi prescrito pelo médico, não tendo conhecimento do nome do medicamento que irá utilizar, menos ainda do tempo de tratamento (OLIVEIRA; LOPES; CASTRO, 2015).

O farmacêutico desempenha papel fundamental no uso racional de medicamentos, uma vez que ele é o elo entre o prescritor e o paciente em uso de BDZs. Responsável pela dispensação dos medicamentos, o farmacêutico possui conhecimento específico e amplo sobre esses fármacos. Sendo assim, essa responsabilidade é intransferível a qualquer profissional presente na farmácia. Conferência de receituário, orientação sobre efeitos adversos e farmacológicos, possíveis interações, horários e forma correta de administração, busca por melhor qualidade de vida, uso de terapias não farmacológicas com a finalidade de potencializar ou substituir o tratamento farmacológico são contribuições do farmacêutico a fim de controlar o uso abusivo de BDZs.

## 6 CONCLUSÃO

O crescente uso de benzodiazepínicos e a busca cada vez maior por substâncias que aliviem os sintomas de ansiedade e insônia vem provocando grande preocupação quanto à ausência de informação sobre as consequências do seu uso prolongado, e do uso desnecessário destes fármacos, que mesmo sendo controlados por receita especial, ainda apresentam problemas pelo seu uso indevido.

A insônia e a ansiedade são transtornos que vêm acometendo uma parcela significativa da população, o que pode ser evidenciado pela procura, cada vez mais frequente de substâncias que tem capacidade de amenizar ou até mesmo eliminar provisoriamente, tais alterações. Isso tem refletido e portanto gerado preocupação, levando-se em consideração que são inúmeros, os indivíduos que desconhecem as informações sobre os possíveis efeitos inesperados, causados pelo uso inadequado dos BZDs.

Diante das principais vertentes associadas ao mau uso dos benzodiazepínicos, e acerca dos seus principais efeitos adversos e interações medicamentosas discutidas no referente trabalho, pode-se concluir que é de grande importância, que as pessoas que fazem o uso de terapias medicamentosas com benzodiazepínicos, devem ser orientadas e alertadas quanto aos seus possíveis efeitos colaterais ocasionados por tais medicamentos. Sendo indispensável a atuação do médico, quanto do profissional farmacêutico, como provedores de informações e orientação de forma adequada, quanto aos riscos, efeitos adversos e interações medicamentosas que essa classe de fármacos pode proporcionar.



## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Ansiolíticos são destaque em boletim da Anvisa.** Online, 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998.

ALVARENGA, Jussara Mendonça et al. **Chronic use of benzodiazepines among older adults.** Revista de Saúde Pública, [s.l.], v. 48, n. 6, p.866-872, 2014.

ALVES, T. M. Gênero e saúde mental: algumas interfaces. **Working Paper.** v.2 n.3 p.1-22 Universidade do Minho, Campus de Gualtar, 2017.

ALVIM, Mariana Macedo et al . **Prevalência e fatores associados ao uso de benzodiazepínicos em idosos da comunidade.** Rev. bras. geriatr. gerontol., Rio de Janeiro , v. 20, n. 4, p. 463-473, ago. 2017 .

ANDREATINI, Roberto; LACERDA, Roseli Boerngen; FILHO, Dirceu Zorzetto. **Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras.** Revista Brasileira Psiquiatria, Curitiba, PR, Brasil, 2001 v 23(4), p 233-42.

APARECIDO, Joice Gonçalves; MATA, Liliane Cunha Campos da. **Uso abusivo de benzodiazepínicos entre mulheres de 20 a 40 anos de Morada Nova de Minas-MG: Contribuições do Farmacêutico no uso racional de medicamentos.** Revista Brasileira de Ciências da Vida, 2017 [S.l.], v. 5, n. 1.

ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado et al. **Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados.** Revisra Saúde Pública; v50 (2):13s, p 327-345, 2016.

AUCHEWSKI, Luciana et al. **Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos.** Rev Brasileira Psiquiatria. Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Paraná. Curitiba (PR); 26 (1): p 24-36, 2004.

AZEVEDO, Alexandre Pinto de; ALOÉ, Flávio; HASAN, Rosa. **Hipnóticos.** Revista Neurociências, [S.I.] v 12. 2004.

AZEVEDO, José Pimentel de; ARAÚJO, Aurigena Antunes de; FERREIRA, Maria Ângela Fernandes. **Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras.** Rev Ciência & Saúde Coletiva. [S.I.]; 21(1): p 83-90, 2016.

BAES, Cristiane von Werne; JURUENA, Mário Francisco Juruena. **Psicofarmacoterapia para o clínico geral.** Medicina (Ribeirao Preto. Online), v. 50, n. supl1., p. 22-36, 2017.

BARROS, Aline Reis Rocha; GRIEP, Harter Rosane; ROTENBERG, Lúcia. **Automedicação entre os trabalhadores de hospitais públicos.** Revista Latino-am Enfermagem. [S.I] 2009, 17(6).

BASILE, AC; BASILE, RP. **Medicamentos neuropsiquiátricos e suas interações**. In: Oga S, Basile AC, Carvalho MF. Guia Zanini- Oga de Interações medicamentosas. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 49-121.

BAXTER, K. **Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management**. 9<sup>a</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.

BECKHAUSER, Gabriela Colonetti et al. **Medication use in Pediatrics: the practice of self-medication in children by their parentes**. Rev Paul Pediatr;28(3), p 262-268, 2010.

BERNIK, MA et al. **Perfil de uso e abuso de benzodiazepínicos em pacientes psiquiátricos e não psiquiátricos**. J Bras Psiq; 40(4);p: 191-198;1999.

BEZERRA, Daniel Sarmiento; BONZI, André Ricardo Bezerra; LIMA, Ana Karla Bezerra da Silva. **Mulheres e o uso/abuso de benzodiazepínicos: analisando suas implicações**. Revista Temas em Saúde. Volume 18, Número 3. João Pessoa, 2018

BEZERRA, Everton Rodrigues et al. **Utilização dos Benzodiazepínicos por usuários do Sistema Único de Saúde**. Revista Simpac. [S.I.] 2017, 13(03).

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CANHAM, Sarah L; GALLO, Joseph; WASTILA, Linda Simone. **Perceptions of Benzodiazepine Dependence Among Women Age 65 and Older**. Journal of Gerontological Social Work, [S.I.], 2014. 57(8), p. 872–888.

CASTRO, Gustavo Loiola Gomes et al. **Uso de Benzodiazepínicos como automedicação: consequências do uso abusivo, dependência, farmacovigilância e farmacoepidemiologia**. R. Interd. [S.I.] v.6, n.1, p.112-123, 2012.

CLAUDINO, Sukys Lucia et al. **Novos sedativos hipnóticos**. Rev Brasileira Psiquiatria, São Paulo (SP), Brasil. vol 32, nº 3, set 2010.

CRUZ A.V. et al. **Uso crônico de diazepam em idosos atendidos na rede pública em Tatuí-SP**. Rev Ciênc Farm Básica Apl;27(3):259-267, 2006.

DIAS, Juliana Rodrigues Ferreira et al. **Fatores predisponentes ao uso próprio de psicotrópicos por profissionais de enfermagem**. Rev Enferm UERJ. 19(3):445-51, 2011.

DOMINGUES, Paulo Henrique Faria et al. **Prevalence and associated factors of self-medication in adults living in the Federal District, Brazil: a cross-sectional, population-based study**. Rev Epidemiologia e Serviços de Saúde. [S.I.]2017, 2(26) p. 319-330

FÁVERO, Viviane Rosset; SATO, Marcelo del Omo; SANTIAGO, Ronise Martins. **Uso de ansiolíticos: Abuso ou necessidade?** Revista Visão Acadêmica, Curitiba 2017, v.18, n.4.

FERRARI, Carlos Kusano Bucalen et al. **Falhas na prescrição e dispensação de medicamentos psicotrópicos: Um problema de Saúde Pública.** Rev Ciênc Farm Básica Apl.;34(1):109-116, 2013.

FILHO, Paulo Celso Prado Telles et al. **Utilização dos Benzodiazepínicos por idosos de uma estratégia de saúde da família: implicações para enfermagem.** Escola Anna Nery Revista de Enfermagem

FIRMINO, Karleyla Fassarelo; et al. **Utilização de benzodiazepínicos no Serviço Municipal de Saúde de Coronel Fabriciano, Minas Gerais.** Ciênc. Saúde coletiva. Rio de Janeiro, V. 17, n. 1, 2012.

FONSECA AL. **Medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central. In: Interações medicamentosas.** São Paulo: EPUB; 2008. p.37-76.

FORSAN, Maria Aparecida. **Uso indiscriminado de benzodiazepínicos: uma análise crítica das práticas de prescrição, dispensação e uso prolongado.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais, 2010.

GAMA, Abel Santiago Muri; SECOLI, Regina Silva. **Automedicação em estudantes de enfermagem do Estado do Amazonas – Brasil.** Rev Gaúcha Enferm, [S.I] 2017, 38(1).

GUIMARÃES, FS. **Hipnóticos e ansiolíticos.** In: Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p.711-27.

GUINA, Jeffrey; MERRILL, Brian. **Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives.** Journal of Clinical Medicine, [S.I] p. 7-17, 2018.

KACIROVA, Ivana et al. **Utilization of Therapeutic Drug Monitoring During Withdrawal Period.** Medicine [S.I], v 95, n 9, 2016.

KING, MB. **Long-term benzodiazepine users-a mixed bag.** Addiction. 89: p 1367-1370, 1994.

KURTZ, Steven P et al. **Benzodiazepine Dependence among Young Adult Participants in the Club Scene Who Use Drugs.** J Psychoactive Drugs, [S.I] 2017; 49(1): p.39–46.

LENHART, Susan E; BUYASSE, Daniel J. **Treatment of Insomnia in Hospitalized Patients.** Annals Of Pharmacotherapy, [s.l.], v. 35, n. 11, p.1449-1457,2001.

LIRA, Aline Cavalcante de; et al. **Perfil de usuários de benzodiazepínicos no contexto da Atenção Primária à Saúde.** Rev. APS. 2014.

LUCCHESI, Ligia Mendonça. **O sono em transtornos psiquiátricos.** Rev Brasileira de Psiquiatria [S.I]. 2005;27(Supl I): p. 27-32.

MARCO, Bianca Aparecida de; NAVARRO, Fernanda Flores; CONTIERI, Natália Bertini. **Estudo sobre o uso irracional de benzodiazepínicos realizado em uma drogaria particular localizada na cidade de Ibaté-SP.** Revista Científica da FHO|UNIRARARAS. 2015, v. 3, n. 2.

MARGIS, Regina. **A psicoterapia cognitiva e comportamental no tratamento da insônia: um olhar além de modelos e técnicas.** Rev Debates Psiquiatr. 5:22-7, 2015.

MATOSO, Karina Fernandes Costa; MOURA, Pauline Cristiane. **O uso indiscriminado de benzodiazepínicos por idosos atendidos na atenção primária de Felixlândia, Minas Gerais.** Revista Brasileira de Ciências da Vida, [S.I.] 2018, v. 6, n. 3.

MENDONCA, R. T. et al. **Medicalização de mulheres idosas e interação com consumo de calmantes.** Revista Saúde soc. São Paulo, v. 17, n. 2, p. 95-106, 2008.

MOLEN, Yara Fleury et al. **Insomnia: psychological and neurobiological aspects and non-pharmacological treatments.** Arq Neuropsiquiatr; 72(01):63-71, 2014.

NALOTO, Daniele Cristina Comino et al. **Prescription of benzodiazepines for adults and older adults from a mental health clinic.** Ciência & Saúde Coletiva, [S.I] 2016; 4(16) p. 1267-1276.

NARDI, Antônio E; FONTENELLE, Leonardo F; CRIPPA, José Alexandre S. **Novas tendências em transtornos de ansiedade.** Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 2012; 1(34).

NAVES, Janeth de Oliveira Silva et al. **Automedicação: uma abordagem qualitativa de suas motivações.** Ciência & Saúde Coletiva, 2010; 1(15): p. 1751-1762.

NORDON, David Gonçalves; HUBNER, Carlos von Krakauer. **Prescrição de benzodiazepínicos por clínicos gerais.** Centro de Ciências Médicas de Biológicas de Sorocaba. Diagn Tratamento. 2009;14(2): p. 66-9.

NUNES, Bianca Silva; BASTOS, Fernando Medeiros. **Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos.** Saúde e ciência em ação, v.3, n.1, p.71-82, 2016.

OLIVERA, Mauricio V. **Dependencia a benzodiazepinas en un centro de atención primaria de salud: Magnitud del problema y orientaciones para el manejo integral.** Rec Chil Neuro- Psiquiatira; 47(2):132-137, 2009.

OLIVEIRA, Joana Darc Lima de.; LOPES, Lisiane Amim Mota.; CASTRO, Geane Freitas Pires de. **Uso indiscriminado dos benzodiazepínicos: a contribuição do farmacêutico para um uso consciente.** Revista Transformar. 7. ed. p. 214-226, 2015.

OLIVEIRA, Maria Auxiliadora et al. **Access to medicines for chronic diseases in Brazil: a multidimensional approach.** Revista Saúde Pública, 2016;50 (2) p.327-345.

ORLANDI, Paula; NOTO, Ana Regina. **Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo.** Rev. Latino-Am. Enfermagem, Ribeirão Preto, v. 13, n. spe, p. 896-902, Oct. 2005

ROSA, Marine Raquel Diniz da et al. **Zumbido e ansiedade: uma revisão da literatura.** Rev. CEFAC,14(4):742-754, 2012.

SADOCK, B. J., & SADOCK, V. A. **Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica** (9a ed.). Porto Alegre: Artmed, 2007.

SCHALLEMBERGER, Barden Janaína; COLET, Christiane de Fatima. **Assessmnt of dependence and anxiety among benzodiazepine users in a provincial municipality in Rio Grande do Sul, Brazil.** Trends in Psychiatry and Psychotherapy. [S.I.] 2016; 38(2): p 63-70.

SILVA, Rafaelly Oliveira; BATISTA, Leônia Maria; ASSIS, Temilce Simões de. **Análise do perfil de uso de benzodiazepínicos em usuários de um hospital universitário da Paraíba.** Rev. Bras. Farm. v.94, n.1, p.59-65, 2013.

SILVA, Eliane Regina Biasi da; OLIVEIRA, Karla Renata de. **Study of the use and promotion of rational use of benzodiazepines in a drugstore in the city of São Luiz Gonzaga – RS.** Revista Brasileira de Farmácia. 93(2): p 153-160, 2012.

SILVA, Vanessa Pereira et al. **Perfil epidemiológico dos usuários de benzodiazepínicos na atenção primária à saúde.** Rev. Enferm. Cent. O. Min. 2015.

SILVA, K. D.; RODRIGUES, R. **Avaliação da Prescrição de Benzodiazepínicos em uma Farmácia Magistral da cidade de Paranavaí (PR).** Saúde e Pesquisa. Maringá, v. 7, n. 3, 2014.

SILVA, P. **Farmacologia.** 8 ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

SILVA, Vanessa Pereira, et al. **Características do uso e da dependência de benzodiazepínicos entre usuários: atenção primária à saúde.** Revista Enfermagem UERJ Rio de Janeiro, 2016; 24(6):p.6. 2016

SOUZA, Ana Rosa Lins de; OPALEYE, Emérita Sátiro; NOTO, Ana Regina. **Contextos e padrões do uso indevido de benzodiazepínicos entre mulheres.** Ciência & Saúde Coletiva. 2013; 18(4):p 1131-1140.

TAMBURIN, Stefano et al. **Determinants of Quality of Life in High-Dose Benzodiazepine Misusers.** International Journal of Environmental Research and Public Health. 14, 38, 2017.

TORRES, M.L.D. et al. **Prescrição de psicotrópicos e especialidade médica: estudo em uma farmácia comercial no município do Maranhão.** Revista Científica do ITPAC, v.7, n.4, Pub.4, 2014.

VIANNA, Renata Ribeiro Alves Barboza; CAMPOS, Angela Alfano; FERNANDEZ, Jesus Landeira. **Transtornos de ansiedade na infância e adolescência: uma revisão.** Revista Brasileira de Terapias Cognitivas, v 5(1), 2009.

VIEL, Amanda Martins et al. **Interações medicamentosas potenciais com benzodiazepínicos em prescrições médicas de pacientes hospitalizados.** Rev Ciênc Farm Básica Apl.;35(4) p:589-596, 2014.

YANMEL, W et al. **An epidemiological survey on use and abuse of antianxiety drugs among Beijing residents.** Chinese Med J; 109(10) p:801-806, 1996.

WELTER, Ana Carolina. **Usos e efeitos dos benzodiazepínicos na visão de usuários.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal Santa Catarina, p38. 2012.