

Bruno Daniel Alves do Amaral  
Kaliana Larissa Machado

## **Benzodiazepínicos: uso crônico e dependência**

Bruno Daniel Alves do Amaral  
Kaliana Larissa Machado

## **Benzodiazepínicos: uso crônico e dependência**

Monografia apresentada à Especialização  
em Farmacologia

Orientadora: Profa. Dra. Lenita Brunetto Bruniera  
Co-orientadora: Profa. Esp. Fabiane Yuri Yamacita

Bruno Daniel Alves do Amaral  
Kaliana Larissa Machado

## **Benzodiazepínicos: uso crônico e dependência**

Monografia apresentada à Especialização  
em Farmacologia banca examinadora do  
Centro Universitário Filadélfia – Unifil para  
obtenção do título de Especialista.

Aprovada em: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

---

Profa. Dra. Lenita Brunetto Bruniera  
Centro Universitário Filadélfia - Unifil

---

Prof. Ms. Rosália Hernandes Fernandes Vivan  
Centro Universitário Filadélfia - Unifil

## **AGRADECIMENTO**

A Deus, por ter nos dado forças e iluminado nosso caminho para que pudéssemos concluir mais uma etapa de nossas vidas;

Aos nossos pais, que mesmo distantes, nos apoiaram e mostraram que somos capazes de chegar onde desejamos, sem dúvida foram as pessoas que deram o maior incentivo para conseguir concluir este trabalho;

À nossa orientadora, professora Fabiane Yuri Yamacita, pelo ensinamento e dedicação dispensados no auxílio à concretização dessa monografia;

Aos professores do curso, que se esforçaram para conseguirem passar seus conhecimentos;

Aos colegas de turma, que nos ajudaram durante os trabalhos fazendo do curso algo divertido;

Obrigado a todos vocês que participaram desta nossa etapa, pois direta ou indiretamente, nos fizeram crescer, tanto pessoalmente quanto profissionalmente.

AMARAL, Bruno Daniel A.; MACHADO, Kaliana Larissa; BRUNIERA, Lenita Brunetto; YAMACITA, Fabiane Yuri. **Benzodiazepínicos: uso crônico e dependência**. 30 Folhas. Monografia (Especialização em Farmacologia) – Centro Universitário Filadélfia – Unifil, Londrina, 2012.

## RESUMO

Com as mudanças de hábitos de vida da população é possível observar uma crescente procura por medicamentos que venham aliviar sintomas como estresse e ansiedade. Essa procura acentuada, juntamente com prescrições inapropriadas de profissionais pouco preparados contribuem para o crescente uso indevido de medicamentos da classe dos benzodiazepínicos (BZDs) aumentando a probabilidade de reações adversas, intoxicação e também dependência a esses fármacos. A ação dos BZDs ocorre devido à interação com receptores ácido gama-aminobutírico (GABA) do subtipo GABA-A provocando uma maior frequência de abertura de canais de cloretos responsáveis pela propagação dos estímulos dos neurônios pós-sinápticos. O uso crônico pode levar ao desenvolvimento de tolerância e dependência aos benzodiazepínicos. Este trabalho tem como objetivo avaliar o uso crônico e a consequente dependência aos benzodiazepínicos. Para elaboração do trabalho foi realizado um levantamento de dados científicos, baseando-se na análise de artigos e literatura relacionados ao assunto. Os artigos científicos em relação aos benzodiazepínicos foram obtidos por busca direta em bases de dados indexadas, utilizando as seguintes palavras-chaves e suas correspondentes em inglês: benzodiazepínicos, dependência, adicção. Não houve delimitação do período de publicação, porém tiveram preferência os artigos mais recentes. As bases pesquisadas foram Google Acadêmico, OvidSP, Scopus, Web of Knowledge, Scientific Eletronic Library Online (SciELO).

**Palavras-chaves:** Benzodiazepínicos. Uso crônico. Dependência.

AMARAL, Bruno Daniel A.; MACHADO, Kaliana Larissa; BRUNIERA, Lenita Brunetto; YAMACITA, Fabiane Yuri. **Benzodiazepines: chronic use and dependence**. 30 Pages. Monografia (Especialização em Farmacologia) – Centro Universitário Filadélfia – Unifil, Londrina, 2012.

### **ABSTRACT**

With the changing lifestyle of the population is possible to observe an increasing demand for drugs that may relieve symptoms such as stress and anxiety. This increased demand, with inappropriate prescriptions unprepared professionals contribute to the growing misuse of the drug class of benzodiazepines (BZDs) increasing the likelihood of adverse reactions, poisoning and also addiction to these drugs. The action of benzodiazepines is due to interaction with receptors gamma-aminobutyric acid (GABA) subtype of the GABA-A causing an increased frequency of opening of chloride channels responsible for the propagation of stimuli of postsynaptic neurons. Chronic use can lead to the development of tolerance and dependence to benzodiazepines. This study aims to evaluate the chronic use and subsequent addiction to benzodiazepines. To develop this study was a survey of scientific data, based on analysis of articles and literature related to the subject. The papers in relation to benzodiazepines were obtained by direct search in indexed databases, using the following keywords and their corresponding Portuguese: Benzodiazepines, dependence, addiction. There was no definition of the publication period, but had preferred the most recent articles. The bases were searched with Google Scholar, OvidSP, Scopus, Web of Knowledge, Scientific Electronic Library Online (SciELO).

**Keywords:** Benzodiazepine. Chronic use. Dependence

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Comparação entre os Critérios do DSM-IV e CID-10 para Dependência de Substancias.....	p. 19
<b>Quadro 2:</b> Comparação entre os Critérios do DSM-IV e CID-10 para Uso Nocivo de Substancias.....	p. 22

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2 METODOLOGIA</b>	<b>10</b>
<b>3 BENZODIAZEPÍNICOS</b>	<b>11</b>
<b>3.1 ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS</b>	<b>12</b>
<b>3.2 ASPECTOS FARMACODINÂMICOS</b>	<b>15</b>
<b>3.3 DEPENDÊNCIA E TOLERÂNCIA</b>	<b>16</b>
<b>3.4 SUPERDOSAGEM DOS MEDICAMENTOS BENZODIAZEPÍNICOS</b>	<b>21</b>
<b>3.5 USO INDEVIDO E ABUSO</b>	<b>22</b>
<b>4 ATENÇÃO FARMACÊUTICA</b>	<b>26</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>28</b>
<b>6 REFERÊNCIAS</b>	<b>29</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A mudança de hábitos de vida da população vem gerando uma crescente procura por medicamentos destinados a aliviar sintomas como estresse e ansiedade. Essa procura acentuada, juntamente com prescrições inapropriadas de profissionais pouco preparados contribuem para o crescente uso indiscriminado de medicamentos da classe dos benzodiazepínicos (BZDs), aumentando a probabilidade de reações adversas, intoxicações e também a dependência a esses fármacos.

Os Benzodiazepínicos (BZDs) são fármacos que possuem a capacidade de deprimir o Sistema Nervoso Central (SNC), sendo considerado o grupo mais utilizado no tratamento da ansiedade e insônia. Os principais efeitos dessa classe são: redução da ansiedade, sedação, relaxamento muscular, amnésia anterógrada e efeito anticonvulsivante. A história dos BZDs iniciou-se em 1961 com a descoberta acidental do Clordiazepóxido e rapidamente tornaram-se os fármacos mais prescritos no mundo (RANG, DALE, 2007). Por serem considerados medicamentos eficazes, relativamente seguros e com boa tolerância, conquistaram a classe médica e despertaram o interesse da população (BERNIK, 1999). A ação dos BZDs ocorre devido à interação com receptores ácido gama-aminobutírico (GABA) e só produzem efeito se o sistema GABAérgico estiver íntegro e essa ação, dependente do GABA, faz com que sejam mais seguros do que outras classes, como os barbituratos, por ter um índice terapêutico maior (SEIBEL, TOSCANO, 2000).

Por serem uma classe de medicamento segura, muitos médicos, principalmente clínicos gerais, prescrevem os BZDs aos seus pacientes e na maioria das vezes não fornecem as informações necessárias quanto aos efeitos adversos e riscos do uso crônico destes fármacos o que vem acentuando e tornando preocupante o número de casos de dependência devido ao uso abusivo. O conceito de que essas drogas possuem potencial para ser abusada não vem dos dias atuais, apenas com vinte anos após o lançamento, seu uso, tanto na medicina geral como na psiquiatria teve um aumento significativo, sendo que no final da década de 1970 essas drogas já ocupavam a posição de mais prescritas no mundo para o tratamento das doenças que afetavam o SNC (BERNIK, 1999). Porém recentes estudos mostram que o abuso desta classe ainda pode estar em ascensão. Em pesquisa divulgada recentemente realizada pelo IMS Health demonstrou que o Rivotril®

(Clonazepam) foi o segundo medicamento mais consumido no Brasil em 2008, sendo que em 2004 ele aparecia em sexto lugar. Essa pesquisa só corrobora o aumento do consumo dos BZDs.

Ultimamente, situações como dificuldade da humanidade em tolerar situações de estresse, prescrições inadequadas e grande aceitação devido à acentuada eficácia dos ansiolíticos contribuíram para o aumento de casos relacionados ao uso abusivo de BZDs, tendo como conseqüência disso dependência e problemas relacionados (SILVA, 2006; LACERDA et. al., 2003).

O fenômeno de dependência aos benzodiazepínicos está relacionado com a farmacocinética, como a alta lipossolubilidade e a meia-vida biológica. O uso prolongado, ultrapassando períodos de seis meses, pode levar a manifestação da síndrome de abstinência, que ocorre geralmente de um a onze dias após a retirada do medicamento, tornando mais difícil para os pacientes a interrupção do tratamento. Normalmente os sintomas pioram entre o quinto e o sexto dia de abstinência e desaparecem em quatro semanas (RANG, DALE, 2007; SEIBEL, TOSCANO, 2000).

Tendo em vista os problemas que podem ser gerados devido ao uso incorreto dessas drogas, este trabalho tem como objetivo geral avaliar, através de uma revisão bibliográfica, o uso crônico e a conseqüente dependência aos benzodiazepínicos e como objetivos específicos:

- Pesquisar aspectos farmacológicos da classe dos Benzodiazepínicos
- Avaliar o aumento do consumo de benzodiazepínicos
- Descrever a conseqüência do uso crônico dos Benzodiazepínicos
- Descrever o potencial de dependência dos Benzodiazepínicos
- Descrever a importância da atenção farmacêutica para promover o uso racional de medicamentos

## **2 METODOLOGIA**

Para elaboração do trabalho será realizado um levantamento de dados científicos, baseando-se na análise de artigos e literatura relacionados ao assunto. Os artigos científicos em relação aos benzodiazepínicos foram obtidos por busca direta em bases de dados indexadas, utilizando as seguintes palavras-chaves e suas correspondentes em inglês: benzodiazepínicos, dependência, adicção. Não houve delimitação do período de publicação, porém terão preferência os artigos mais recentes. As bases pesquisadas foram Google Acadêmico, OvidSP, Scopus, Web of Knowledge, Scientific Eletronic Library Online (SciELO).

### 3 BENZODIAZEPÍNICOS

Estima-se que 50 milhões de pessoas façam uso diário de benzodiazepínicos e são responsáveis por metade das prescrições de psicotrópicos, sendo o consumo crescente entre mulheres e idosos (NASTASY, RIBEIRO e MARQUES, 2008; CARVALHO, 2006). Esses dois perfis predominantes de usuários se devem ao fato da dificuldade de atingir o limiar do sono em idosos e a procura constante pelo alívio de sintomas de ansiedade por mulheres de meia idade. Um trabalho realizado em São Paulo relata que alguns médicos se referiram a medicação como algo que leva a falsa impressão de resolver o problema dessas mulheres e mostra que a própria entrevistada afirma fazer uso dos BZD como medida profilática, a fim de evitar a ansiedade ocasionada por situações de estresse (ORLANDI, NOTO, 2005).

Segundo o V Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes de Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras, realizado pelo CEBRID/UNIFESP (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicoativas) os ansiolíticos ocuparam o 3º lugar com 4,1%, com predomínio do consumo do sexo feminino (OGA, 2008).

Os BZD são drogas de ação direta do SNC que desempenham ações como relaxante muscular, hipnótico, sedativo, anticonvulsivante, bloqueador neuromuscular em doses elevadas (COELHO et. al., 2006). Foram lançados comercialmente no início da década de 1960 e são considerados drogas que revolucionaram o tratamento de transtornos de ansiedade. Sintetizados pelo doutor Leo H. Sternbach, em meados da década de 1950, receberam essa denominação devido a sua estrutura central consistir em um anel benzeno fundida com um de sete membros de 1,4-diazepina. Assim como em outras descobertas científicas, no desenvolvimento do primeiro BZD ocorreu a criação acidental de um elemento, o clordiazepóxido, cuja estrutura original atribuída à molécula mudou inesperadamente durante o processo de síntese (BERNIK, 1999).

Milhares de compostos vêm sendo desenvolvidos, e cerca de 20 estão disponíveis para uso clínico. São muito semelhantes em suas ações farmacológicas. De um ponto de vista clínico, as diferenças de comportamento farmacocinético entre diferentes BZD podem ser consideradas mais importantes que as diferenças de perfil de atividade (RANG, DALE 2007).

Os BZD vieram com o intuito de substituir outros fármacos utilizados anteriormente para ansiedade como os barbituratos, já que os mesmos não atenuavam a ansiedade na maioria dos pacientes sem o efeito de sedação, que acabava afetando a capacidade intelectual e motora. Além disso, os barbituratos apresentavam possibilidades de abuso e dependência, assim como riscos de superdosagem, que ocorriam em doses bem próximas da faixa terapêutica. Esses problemas provocaram grande insatisfação, o que gerou uma crescente busca por substâncias ansiolíticas mais seguras e não-sedantes. Essa classe ficou conhecida por sua eficácia ansiolítica e hipnótica juntamente ao seu baixo risco de efeitos colaterais que pudessem levar a riscos de vida ou toxicidade na superdosagem (BERNIK, 1999).

### **3.1 Aspectos Farmacocinéticos**

As diferenças de início, intensidade e duração de efeitos entre os BZD podem ser explicadas por suas propriedades farmacocinéticas. Os benzodiazepínicos são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, atingindo uma concentração plasmática de pico em cerca de uma hora. Eles podem ser administrados por via oral, transmucosa, intravenosa e intramuscular. A absorção pode ser influenciada por alimentos, terapia associada e por fármacos que alteram o pH gástrico (OGA, 2008; FUCHS, WANNMACHER, 2010; GOLAN, 2009). Quando a administração ocorre pela via intramuscular a velocidade de absorção é influenciada por outros fatores. O clordiazepóxido e o diazepam apresentam absorção lenta e errática por esta via de administração, tendo picos de concentração plasmática inferiores aos obtidos pela via oral. Já o lorazepam possui absorção mais confiável, rápida e completa e o midazolam, por ser hidrossolúvel, é rapidamente absorvido e bem tolerado por esta via (BERNIK, 1999).

A lipossolubilidade é uma característica importante dos benzodiazepínicos, os quais possuem uma boa distribuição tecidual e atravessam a barreira hematoencefálica com facilidade, pois é ela quem determina a velocidade de absorção, a rapidez e a extensão da distribuição do fármaco. Compostos mais lipofílicos, como o diazepam, possuem um início de ação mais rápido sendo mais indicados como indutores do sono enquanto que os BZD que atingem um pico de ação mais lentamente, com declínio gradual da concentração, são mais indicados

como ansiolíticos e anticonvulsivantes (OGA, 2008; FUCHS, WANNMACHER, 2010). Os BZD podem ainda, atravessar a barreira placentária levando a chances de anomalias congênitas e problemas neonatais. Passam para o leite materno ocasionando sedação no recém-nascido. (BERNIK, 1999)

A maioria dos BZD liga-se altamente às proteínas plasmáticas, variando de 70% para o alprazolam a quase 99% para o diazepam. Essa característica faz com que fatores que levam a um aumento da fração livre, como estados carenciais, ocasionem uma intensificação do efeito farmacológico. E a quem a meia-vida determina a duração e intensidade de possíveis sintomas de abstinência (OGA, 2008; SEIBEL, TOSCANO, 2001; CHARNEY, MIHIC, HARRIS, 2003).

Os BZD de uso clínico apresentam grande variação quanto à duração da ação e podem ser divididos em compostos de ação ultracurta, curta, média e longa e esta classificação está diretamente ligada ao tempo de meia-vida dos fármacos como mostra a Tabela 1. Apesar dessa divisão, atualmente já se sabe que o grau de afinidade com o receptor também pode interferir na duração da ação (RANG, DALE, 2007; VANTOUR, ARZUAGA, 2010; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2008).

TABELA 1- Características dos benzodiazepínicos no homem

Fármaco(s)	Meia-vida do composto de origem (h)	Metabólito ativo	Meia-vida do metabólito (h)	Duração total da ação	Uso(s) principal(ais)
Triazolam, <sup>a</sup> midazolam	2-4	Derivado hidroxilado	2	Ultracurta (< 6 h)	Hipnótico O midazolam é usado como anestésico intravenoso
Zolpidem <sup>b</sup>	2	Não há	-	Ultracurta (~ 4 h)	Hipnótico
Lorazepam, oxazepam, temazepam, lormetazepam	8-12	Não há	-	Curta (12-18 h)	Ansiolítico, hipnótico
Alprazolam	6-12	Derivado hidroxilado	6	Média (24 h)	Ansiolítico, antidepressivo
Nitrazepam	16-40	Não há	-	Média	Hipnótico, ansiolítico
Diazepam, clordiazepóxido	20-40	Nordazepam	60	Longa (24-48 h)	Ansiolítico, relaxante muscular O diazepam é usado via intravenosa, por anticonvulsivante
Flurazepam	1	Desmetilflurazepam	60	Longa	Ansiolítico
Clonazepam	50	Não há	-	Longa	Anticonvulsivante, ansiolítico (especialmente mania)

Fonte: Rang e Dale, 2007

A biotransformação dos BZD ocorre principalmente no fígado, pela ação das isoenzimas pertencentes ao sistema do citocromo P450, em especial as isoenzimas CYP3A4 e CYP2C19. Essas isoenzimas também estão envolvidas no metabolismo de muitos antidepressivos, o que torna preocupante em casos de uso concomitante dessas drogas, pois pode ocorrer diminuição da taxa de metabolização levando a maiores efeitos de ambas, aumentando assim o risco de acidentes (OGA, 2008; SEIBEL, TOSCANO, 2001; CHARNEY, MIHIC, HARRIS, 2003; BERNIK, 1999).

De acordo com a biotransformação, os BZD podem ser divididos em quatro grupos (SEIBEL, TOSCANO, 2001):

- Os compostos pró-nordiazepam, que são geralmente formados por N-dealquilação e são metabolizados por hidroxilação, como por exemplo, o bromazepam e o diazepam;
- Os compostos de grupo do oxazepam, que são metabolizados por conjugação a um ácido glicurônico, como por exemplo, o oxazepam e o lorazepam;
- Os derivados NO<sub>2</sub>-benzodiazepínicos, como por exemplo, o clonazepam e o flunitrazepam;
- Os triazolo-benzodiazepínicos, que possuem vias de metabolização específica, como por exemplo, o alprazolam.

Muitos são convertidos a metabólitos ativos, como o N-desmetildiazepam (nordazepam), cuja meia-vida de eliminação é superior a 50 horas, e isso ocasiona efeitos cumulativos e ressacas longas quando administrados repetidamente (RANG, DALE, 2007).

Durante a seleção do BZD devem ser levadas em consideração as queixas dos pacientes. Pacientes com dificuldade de iniciar o sono, mas que não possuem dificuldade para mantê-lo devem ser tratados com benzodiazepínicos com o início rápido e meia-vida curta como o triazolam. Já um de efeito mais prolongado como o flurazepam, pode ser empregado ao paciente que apresenta insônia matinal ou necessita também de efeito ansiolítico durante o dia. Outros benzodiazepínicos, como o diazepam e o alprazolam, são utilizados para aliviar a ansiedade grave e crônica, bem como a ansiedade associada a algumas formas de depressão e esquizofrenia. Já a preparação do paciente para procedimentos invasivos, o midazolam é frequentemente utilizado com sedativo e amnésico de início rápido e

ação curta. Os benzodiazepínicos facilitam o início do sono e também aumentam a duração global do sono (FUCHS, WANNMACHER, 2010; GOLAN, 2009).

Os metabólitos dos benzodiazepínicos são excretados preferencialmente pela urina na forma de glicuronídeos ou metabólitos oxidados, e em menor concentração nas fezes. Uma pequena porcentagem é eliminada de forma inalterada na urina (OGA, 2008; GOLAN, 2009).

### **3.2 Aspectos Farmacodinâmicos**

Os BZDs atuam como moduladores alostéricos positivos interagindo com os receptores ácido gama-aminobutírico (GABA) do subtipo GABA-A que estão localizados no córtex, cerebelo e estruturas límbicas e que são formados por cinco unidades diferentes de proteína (duas unidades alfa, duas beta e uma gama) e funcionam aumentando o influxo de íons cloro provocando hiperpolarização da membrana e diminui a excitabilidade neuronal (OGA, 2008; GOLAN,). Os BZD se ligam especificamente na porção alfa do receptor formando um complexo entre o receptor de GABA e o canal de cloreto, aumentando a afinidade do GABA pelo receptor GABA-A provocando uma maior frequência de abertura de canais de cloreto resultando em hiperpolarização da membrana, inibindo a excitação celular. A estrutura do receptor GABA está representado pela Figura 1 (RANG,DALE 2007, OGA, 2008). Eles atuam como agonistas alostéricos fracos. Os BZD só produzem efeito se o sistema GABAérgico estiver íntegro e essa ação, dependente do GABA, faz com que sejam mais seguros do que outras classes, como os barbituratos, que ativam diretamente o canal de cloreto e causam depressão respiratória, além de apresentarem um maior índice terapêutico (SEIBEL, TOSCANO 2000; OGA, 2008; GOLAN, 2009).

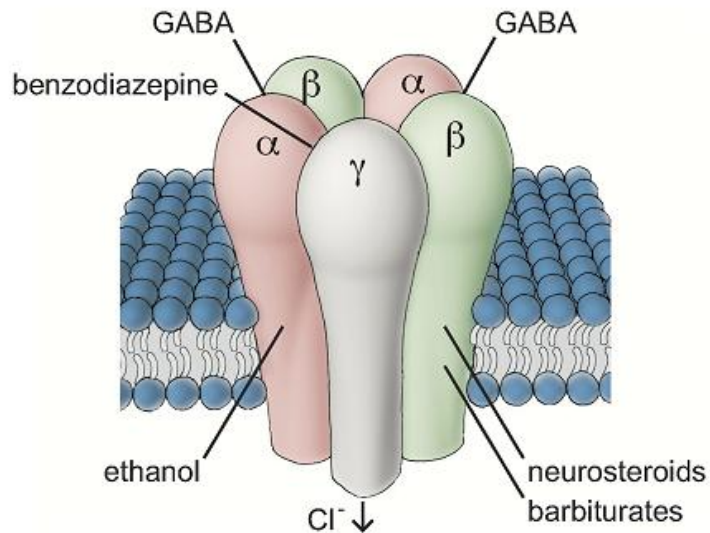
Os benzodiazepínicos exercem um efeito ansiolítico através da inibição das sinapses no sistema límbico, uma região do SNC que controla o comportamento emocional e que se caracteriza por uma elevada densidade de receptores GABA-A (GOLAN, 2009).

O uso crônico de BZD pode levar ao desenvolvimento de tolerância, quanto maior tempo de uso e a dose, maior o risco de desenvolver tolerância. Ela ocorre devido a mecanismos que envolvem neuroalterações como modificações de receptores BZD, na ligação de GABA ao seu receptor e em mudanças na



neurotransmissão de noradrenalina ou serotonina em sistemas onde o GABA interage (SEIBEL, TOSCANO 2000).

Figura 1: Estrutura do receptor GABA



Fonte: UUSI-OUKARI e KORPI, 2010

Ultimamente, situações como dificuldade da humanidade em tolerar situações de estresse, hábitos de prescrições inadequadas, a introdução massiva de novas drogas, a pressão propagandística da indústria farmacêutica e a grande aceitação devido a acentuada eficácia dos ansiolíticos contribuíram para o aumento de casos relacionados ao uso abusivo de BZD, tendo como consequência disso dependência e outros problemas relacionados (SILVA, 2006; LACERDA et. al, 2003).

### 3.3 Dependência e Tolerância

O fenômeno de dependência aos benzodiazepínicos está relacionado com a farmacocinética, como a alta lipossolubilidade e capacidade de se distribuir pelo tecido cerebral, a meia-vida biológica e os seus efeitos cumulativos. Quanto maior a lipossolubilidade e menor a meia-vida, maior será o potencial de dependência da droga. A intensidade da síndrome de abstinência também possui relação com as propriedades farmacocinéticas dos benzodiazepínicos. Um fármaco de ação lenta, distribuição lenta, com alta taxa ligação às proteínas plasmáticas e de demorada

biotransformação geralmente originam sintomas de abstinência menos intensos. Provavelmente por causa da adaptação fisiológica do organismo (OGA, 2008).

O uso prolongado, ultrapassando períodos de seis meses, pode levar a manifestação da síndrome de abstinência, que ocorre geralmente de um a onze dias após a retirada do medicamento, tornando mais difícil para os pacientes a interrupção do tratamento. Os sintomas mais frequentes incluem: tremores, taquicardia, sudorese, disforia, cefaléia, ansiedade intensa, agitação, insônia e alterações do padrão do sono, vertigens, distúrbios gastrointestinais, anorexia, entre outros. Normalmente os sintomas pioram entre o quinto e o sexto dia de abstinência e desaparecem em quatro semanas. Ela deve ser diferenciada dos sintomas de rebote, que se caracterizam pelo retorno dos sintomas anteriores só que de maneira exacerbada (RANG, DALE, 2007; SEIBEL, TOSCANO, 2000; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2008).

Deve ser enfatizado que a tolerância que é a primeira manifestação do uso crônico e a síndrome de abstinência são fenômenos resultantes de adaptações fisiológicas reversíveis, que ocorrem como uma consequência natural da exposição a um fármaco e que não implicam em dependência. Já o termo dependência, atualmente tem sido definido como uma síndrome comportamental, caracterizada pela perda de controle (compulsão) sobre o consumo do fármaco (fissura) mesmo com intensos prejuízos individuais e sociais. É considerada uma doença crônica, incurável e sujeita a recaída, até mesmo anos após a abstinência (OGA, 2008; STAHL, 2010).

A dependência pode ser física ou psicológica, sendo que na maioria das vezes são observadas as duas. O grau de dependência varia de um paciente para outro e pode ser influenciada por fatores como idade, problemas pessoais e/ou familiares, trabalho, predisposição genética entre outros (MOREIRA FILHO, ALBERTINO, 2000).

A dependência é um conjunto de fenômenos fisiológicos onde o indivíduo é levado a um estado de uso compulsivo do fármaco ou droga, de maneira incontrolável (fissura). Ela geralmente ocorre com pacientes em tratamento prolongados por mais de seis meses, o maior risco de desenvolvimento de dependência ocorre pelo uso prolongado de doses maiores do que as terapêuticas. O dependente se isola do contato com a família, amigos, tem dificuldade no trabalho e na escola, podendo se envolver com o crime e o sistema de justiça criminal. Para

o dependente, a prioridade na vida passa a ser a obtenção da droga, mesmo tendo que correr vários riscos para alcançar esse objetivo. A dependência possui um componente genético significativo, é estimado que 40-60% da vulnerabilidade à dependência pode ser atribuída a fatores genéticos (STAHL, 2010).

A capacidade do fármaco em estimular o usuário em sua obtenção e uso é chamada de potencial de reforço. O poder reforçador de algumas drogas psicoativas é um dos fatores mais importante do seu potencial de abuso. Muitos comportamentos são reforçados positivamente e negativamente, dependendo do usuário uma mesma substância pode ser considerada um reforçador negativo ou positivo. Três sistemas cerebrais estariam envolvidos nas propriedades reforçadoras das drogas: o dopaminérgico, o opióide e o gabaérgico (SEIBEL, TOSCANO, 2001).

A dependência é uma complexa doença cerebral. A prevenção à dependência e seu tratamento requer efetivamente a compreensão de fatores biológicos, genéticos, sociais, psicológicos e ambientais que levam o indivíduo a dependência (OGA, 2008). O Quadro 1 compara os critérios do DSM-IV e CID-10 para Dependência de Substâncias.

O primeiro fenômeno que se observa com o uso crônico dos benzodiazepínicos é o desenvolvimento da tolerância, cuja velocidade de instalação varia para diferentes efeitos. A tolerância ocorre quando a administração repetida de uma droga provoca um desvio da curva de dose-resposta para a direita, de modo que seja necessária uma maior dose (concentração) da droga para produzir o mesmo efeito. Os efeitos da sedação são os primeiros a serem atenuados; efeitos anticonvulsivantes são reduzidos mais lentamente e efeitos ansiolíticos demoram mais para desaparecer. O risco maior de tolerância ocorre com uso de doses maiores do que as terapêuticas e por longos períodos de tempo (GOLAN, 2009).

Quadro 1 – Comparação entre os Critérios do DSM-IV e CID-10 para Dependência de Substâncias.

Critérios do DSM-IV para Dependência de Substância	Critérios da CID-10 para Dependência de Substâncias
<p>Um padrão de uso disfuncional de uma substância, levando a um comprometimento ou desconforto clinicamente significativo, manifestado por três (ou mais) dos seguintes sintomas, ocorrendo durante qualquer tempo, num período de 12 meses:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tolerância, definida por um dos seguintes critérios               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. necessidade de quantidades nitidamente aumentadas de substâncias para atingir intoxicação ou o efeito desejado</li> <li>b. efeito nitidamente diminuído com o uso contínuo da mesma quantidade da substância</li> </ol> </li> <li>2. Abstinência, manifestada por um dos seguintes critérios               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. síndrome de abstinência característica da substância</li> <li>b. a mesma substância (ou outra bastante parecida) é usada para aliviar ou evitar sintomas de abstinência</li> </ol> </li> <li>3. A substância é frequentemente usada em grandes quantidades, ou por período maior do que o intencionado</li> <li>4. Um desejo persistente ou esforço sem sucesso de diminuir ou controlar a ingestão da substância</li> <li>5. Grandes períodos de tempo utilizados em atividades necessárias para obter a substância, usá-la ou recuperar-se de seus efeitos</li> <li>6. Reduzir ou abandonar atividades sociais, recreacionais ou ocupacionais por causa do uso da substância</li> <li>7. Uso continuado da substância, apesar do conhecimento de ter um problema físico ou psicológico ou recorrente que tenha sido causado ou exacerbado pela substância.</li> </ol>	<p>O diagnóstico de dependência deve ser feito se três ou mais dos seguintes são experienciados ou manifestados durante o ano anterior</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Um desejo forte ou senso de compulsão para consumir a substância</li> <li>2. Dificuldades em controlar o comportamento de consumir a substância em termos de início, término ou níveis de consumo</li> <li>3. Estado de abstinência fisiológica, quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, como evidenciado por: síndrome de abstinência característica para a substância, ou o uso da mesma substância (ou de uma intimamente relacionada) com a intenção de aliviar ou evitar os sintomas de abstinência</li> <li>4. Evidência de tolerância, de tal forma que doses crescentes da substância psicoativa são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas</li> <li>5. Abandono progressivo de prazeres alternativos em favor do uso da substância psicoativa: aumento da quantidade de tempo necessário para obter ou tomar a substância ou recuperar-se de seus efeitos</li> <li>6. Persistência no uso da substância, a despeito de evidência clara de conseqüências manifestamente nocivas, tais como dano ao fígado por consumo excessivo de bebidas alcoólicas, estados de humor depressivos conseqüentes a períodos de consumo excessivo.</li> </ol>

Na tolerância com benzodiazepínicos, ocorre uma tolerância do tipo funcional, cujos mecanismos envolvem alterações de número ou sensibilidade dos receptores, modificações no acoplamento de GABA ao seu receptor ou mudanças na neurotransmissão noradrenérgica ou serotonérgica em sistemas em que o GABA interage (OGA, 2008; MARIZ e SILVA, 2006).

Mudanças neurofisiológicas são as primeiras respostas à ocupação crônica dos receptores de benzodiazepínicos, pois os receptores têm a capacidade de se adaptar, especialmente quando há exposição crônica ou excessiva a eles. O mecanismo efetor que acopla o sítio de ligação dos receptores de benzodiazepínicos e o complexo receptor de GABA canal de cloreto é alterado, reduzindo a eficácia do agonista e aumentando a eficácia do agonista inverso. O uso prolongado desgastaria o acoplamento do receptor BZD com o complexo receptor GABA/canal de cloreto, provavelmente por mudança alostérica (OGA, 2008; STAHL, 2010; MARIZ, SILVA, 2006).

A dessensibilização é ainda outro estado do canal iônico controlado por ligantes mostrado. A dessensibilização do complexo receptor GABA-A/canal de cloreto pode ser provocado pela exposição prolongada a agonistas e pode ser um meio de os receptores se protegerem da estimulação excessiva, resultando em diminuição da potencialização gabaérgica pelo diazepam e similares. O agonista, ao agir num canal iônico controlado por ligantes, induz primeiro uma alteração na conformação do receptor que abre o canal; porém com a presença contínua do agonista, leva, com o tempo, a outra alteração da conformação em que o receptor basicamente para de responder ao agonista, mesmo que este ainda esteja presente. Considera-se então que esse receptor esteja dessensibilizado. O estado de dessensibilização pode ser inicialmente revertido de maneira relativamente rápida pela remoção do agonista. Entretanto, se o agonista permanecer muito mais tempo, por uma questão de horas o receptor é convertido do estado de dessensibilização simples para o de inativo (STAHL, 2010; MARIZ, SILVA, 2006).

O médico não deve esperar o paciente preencher todos os critérios de dependência para começar a retirada da medicação, porque os pacientes em uso de benzodiazepínicos não se encaixam nos critérios clássicos de dependência. Essa dependência pode ocorrer mesmo em doses terapêuticas. A melhor maneira de lidar com a dependência é retirar gradualmente a medicação ou substituir por um fármaco de meia-vida maior, como por exemplo, o diazepam que é absorvido rapidamente e

possui um metabólito de longa duração. O melhor local para tratamento de usuário crônico de BZD é o ambulatorial, onde deve haver tratamento por meio de medidas farmacológicas e também não farmacológicas como um acompanhamento psicológico. Esse apoio psicológico tem que ser mantido após a retirada completa do medicamento para evitar que o paciente tenha uma recaída (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA 2008).

### **3.4 Superdosagem dos medicamentos Benzodiazepínicos**

A superdosagem de BZD não causa graves conseqüências devido ao seu alto índice terapêutico, quando ocorre ingestão de doses superiores as usuais os principais sintomas são ataxia e sono, sem depressão respiratória. A maioria dos pacientes com intoxicação aguda por BZD necessitam somente ficarem em observação e medidas de suporte até que a depressão do SNC desapareça (SEIBEL, TOSCANO 2000).

A êmese não é indicada na intoxicação por BZD. A lavagem gástrica é indicada em até uma hora após a ingestão, e o carvão ativado pode ser utilizado se o uso da substância tiver sido recente (SEIBEL e TOSCANO 2000).

O quadro clínico se agrava quando há associação com outros sedativos como álcool e barbituratos, essa associação pode ser fatal devido à depressão respiratória grave (RANG, DALE 2007).

O medicamento utilizado no caso de superdosagem para reverter o caso de depressão respiratória é o flumazenil (Lanexat®) que é imidazobenzodiazepínico e se comporta como um antagonista específico dos benzodiazepínicos com ação direta nos receptores gabaérgicos em SNC que compete pela ocupação dos sítios de alta afinidade dos benzodiazepínicos nos receptores GABA-A. Possui a capacidade de reverter todos os efeitos centrais dos BZD, mas não altera o efeito provocado por outros agentes depressores, ele foi descoberto em 1981. O uso de flumazenil não é indicado se houver ingestão concomitante com antidepressivos tricíclicos, cocaína (que pode induzir convulsões) ou em pacientes que utilizam os benzodiazepínicos como terapia anticonvulsiva (RANG, DALE 2007; SEIBEL, TOSCANO 2000; CHARNEY, MIHIC, HARRIS, 2003; GOLAN, 2009).

Após a administração do antídoto o paciente retorna à consciência em 15 a 30 segundos após a administração do flumazenil e o seu potencial tóxico é mínimo, mesmo em altas doses (SEIBEL, TOSCANO, 2000).

### 3.5 Uso Indevido e Abuso

O fato dos BZD possuírem uma elevada eficácia terapêutica além da segurança propiciou uma rápida aderência pela classe médica e passaram a ser usados de forma indevida ou abusiva (ORLANDI, NOTO, 2005; BERNIK, 1999). Em pouco tempo esse reconhecimento pelos BZD como o medicamento ideal para o alívio do stress e tensões diárias fez com que os clínicos gerais começassem a fazer prescrições indiscriminadas, rotineiras e por longo prazo, tornando-se um dos medicamentos mais consumidos no mundo (BERNIK, 1999). O quadro 2 mostra a comparação entre os critérios do DSM-IV e CID-10 para uso nocivo de substâncias.

Quadro 2 – Comparação entre os Critérios do DSM-IV e CID-10 para Uso Nocivo de Substâncias.

#### Critérios do DSM-IV para Uso Nocivo de Substâncias

A. Padrão de uso disfuncional de uma substância, levando a um compromisso ou desconforto clinicamente significativo, manifestado por um ou mais dos seguintes sintomas:

1. Uso constante da substância, resultando no fracasso em cumprir obrigações no trabalho, na escola ou em casa
2. Uso constante da substância em situações fisicamente comprometedoras
3. Problemas legais constantes relacionados com o uso da substância
4. Uso contínuo da substância, apesar de ter um problema social ou interpessoal persistente ou constante, ou que seria exacerbado pelos efeitos da substância

B. Nunca preencher os critérios para dependência desta substância.

Fonte: [http://www.psiquiatriageral.com.br/farmacoterapia/diagnostico\\_dep\\_quimica.htm](http://www.psiquiatriageral.com.br/farmacoterapia/diagnostico_dep_quimica.htm)

Atualmente eles continuam sendo utilizados de modo indiscriminado tanto por psiquiatras como por médicos de outras especialidades, muitos influenciados pelo marketing agressivo da indústria farmacêutica (NASTASY, RIBEIRO e MARQUES, 2008; MENDONÇA, 2005). Estudos internacionais indicam que uma em

cada 10 pessoas faça uso regular dessa classe de medicamentos, sendo que a maioria possui prescrições de clínicos gerais e não de médicos da área da saúde mental (SEIBEL, TOSCANO, 2000; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2008).

As evidências de possíveis riscos a saúde fizeram com que a postura da sociedade em relação aos BZD fosse modificada passando do auge do entusiasmo nos anos 70 para a restrição do uso a partir da década seguinte (NOTO, ORLANDI, 2005).

No Brasil, mais de três dezenas desses fármacos constam na Lista B1 e estão sujeitos à notificação de receituário B, conforme Portaria SVS/MS 344, de 12 de maio de 1998 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde. Mesmo com a criação de norma para regular a venda de medicamentos psicotrópicos, ainda assim os pacientes adquirem ilegalmente esses medicamentos a partir de receitas adulteradas, falsificadas, rasuradas e vencidas (BRASIL, 1998; OGA, 2008; MENDONÇA, 2005).

Outra preocupação séria é o uso indevido de benzodiazepínicos por profissionais de saúde. Há pelo menos dois motivos para o maior risco de adicção em profissionais de saúde que usam medicamentos indevidamente. Em primeiro lugar, o acesso ao medicamento é mais fácil. Depois, eles podem acreditar erroneamente que, como conhecem os efeitos da droga, podem controlar seu uso com maior facilidade (GOLAN, 2009).

Um estudo epidemiológico observou que ao longo dos anos houve uma mudança no padrão das prescrições, tendo um aumento da proporção de prescrições destinadas a usuários crônicos, o que sugere uma tendência ao consumo crônico e diminuição de novas prescrições (BERNIK, 1999). Esse fato pode ser explicado pelas prescrições indevidas, fornecidas, na maioria das vezes, por profissionais pouco preparados. Os usuários procuram o médico já no intuito de obter o medicamento específico e não para ser avaliado, muitas vezes por indicação de vizinhos e colegas. Esses usuários utilizam várias estratégias e artifícios para obtenção do medicamento, como por exemplo, diversas queixas somáticas e vagas, supervalorização dos sintomas, insistência que nenhum outro medicamento irá funcionar e até mesmo ameaças veladas ou ainda procuram médicos conhecidos, normalmente familiares ou colegas de trabalho, pois sabem que nesta situação



provavelmente seu pedido não será negado (ORLANDI, NOTO, 2005; BERNIK, 1999).

Entre as principais explicações dos clínicos para os motivos da prescrição, relatadas em vários estudos internacionais, está a falta de tempo que os impede de dar outras orientações nos casos de insônia e ansiedade, a subestimação da quantidade de pacientes que fazem uso dos BZD ou a gravidade deste uso tanto quanto seus efeitos colaterais. Um estudo colocou como maior motivo de prescrição o fato dos BZD diminuírem o limiar de tolerância ao mal estar emocional causado pela vida atual. Em outro estudo foi mostrado que os clínicos gerais iniciavam a prescrição para que seus pacientes descansassem de seus problemas ou para reduzir seus problemas. Por fim, a prescrição poderia ser um modo de manter um bom relacionamento com o paciente, tendo em vista de que muitos médicos tinham medo das conseqüências devido à negação da prescrição (NORDON, HUBNER, 2009).

Estudos mostram que algumas situações auxiliam no início e manutenção do uso crônico desses medicamentos. Fatores como baixo custo e até mesmo a distribuição gratuita dessa medicação por programas governamentais (a alta prevalência do consumo de Diazepam e Clonazepam no Brasil pode ser explicada pelo Programa Nacional de Assistência Farmacêutica que distribui esses dois medicamentos gratuitamente), sem medidas de controle, somadas as falhas no processo de dispensação, permitem uma facilidade ao acesso. Porém não há dúvidas que o principal problema é a prescrição indevida.

A falha durante a prescrição e a falta de informação aos usuários pode trazer conseqüências como diminuição da atividade psicomotora, prejuízo na memória, tolerância e dependência e potencialização do efeito depressor em casos de uso concomitante com outras drogas depressoras do SNC. O uso prolongado, mesmo em doses baixas, pode induzir a prejuízos persistentes nas funções cognitivas e psicomotoras (LACERDA, 2004).

Nos idosos as conseqüências ficam ainda mais acentuadas, podendo levar ao maior risco de quedas e fratura de fêmur, risco de eventos coronarianos e doenças cerebrovasculares e até mesmo induzir a um maior risco respiratório, sendo bem estabelecida a relação do aumento de óbitos de pacientes com síndrome de apnéia do sono e uso de BZD (COELHO et. al, 2006).

Tendo em vista todos os problemas que podem ser ocasionados pelo uso crônico dos BZD fica evidente a necessidade de um melhor conhecimento das características desse subgrupo de risco pela classe médica para então poder dirigir suas prescrições de maneira eficaz. A OMS, em um relatório, considerou que o uso de substâncias psicoativas é potencialmente danoso à saúde e afirma que o conhecimento dos fatores que influenciam o início e continuação do uso é incompleto (HUF, LOPES, ROZENFELD, 2000).

#### 4 ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Considerando o código de ética Farmacêutica Brasileiro, o papel do profissional Farmacêutico é atuar com respeito à vida humana buscando sempre o benefício do paciente (CFF, 2004). A Atenção Farmacêutica consiste no principal método dos dias atuais para atingir tal finalidade.

A Atenção Farmacêutica é definida como um modelo de prática farmacêutica e compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades biopsicossociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde (BRASIL, 2004). Esse serviço tem como responsabilidade zelar pelo bem estar do paciente, trabalhando de forma a evitar que sua qualidade de vida seja comprometida, o que o torna um compromisso de extrema importância, já que os eventos adversos são considerados uma patologia emergente sendo responsáveis por grandes perdas de ordem financeira e de vida (VIEIRA, 2007).

Diante dos problemas ocasionados pelo mau uso de BZD se faz necessário uma maior atuação profissional dos farmacêuticos a fim de amenizar os riscos que podem vir a ser ocasionados. O farmacêutico deve avaliar e orientar os pacientes em relação à farmacoterapia indicada pelo médico, analisando suas necessidades e detectando problemas relacionados ao tratamento. Para isso os profissionais devem sempre estar atualizando seus conhecimentos e manter a responsabilidade sobre seus atos.

A prática da Atenção Farmacêutica envolve fatores como educação em saúde, orientação farmacêutica, dispensação, atendimento farmacêutico, e seguimento farmacoterapêutico, além dos registros das atividades, mensuração e avaliação dos resultados (IVAMA, 2002).

O uso racional dos BZD é sem dúvida um fator necessário para que sejam evitados problemas futuros. Como profissional de saúde, o farmacêutico pode colaborar com o usuário trabalhando em conjunto com a classe médica. O usuário terá maior resolução de seus problemas se a receita obtida no consultório atender a

racionalidade terapêutica, para isso o farmacêutico deve avaliar não só a receita, mas o histórico do usuário. O diálogo com o paciente pode detectar problemas como consumo de dose superior a prescrita, geralmente por falha do efeito desejado, caso que aumentaria a chance do surgimento de efeitos colaterais do BZD como sonolência, ataxia e hipotensão. A mudança do horário da medicação também pode trazer riscos, já que não são recomendadas atividades que exijam esforço mental e completa atenção, tal como dirigir e outras atividades que exijam coordenação motora, provocando imprevistos devido aos efeitos indesejados. A informação quanto ao uso correto tanto quanto os possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas são cruciais durante o ato de dispensação dos BZD.

Além disso, o farmacêutico pode trabalhar na comunidade para que esta esteja informada quanto aos riscos dessa medicação e seu uso desnecessário, fazendo-os perceber que o que é bom pra alguém nem sempre será o melhor pra ele, e a melhor saída para o bem estar é avaliação médica e não as indicações de amigos e familiares.

De um modo geral a intervenção do farmacêutico na terapia com BZD pode reduzir internações, custos, melhorar as prescrições e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida dos usuários que necessitam fazer uso dessas drogas.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Está claro que o uso de benzodiazepínicos nos dias atuais atingiu um número preocupante. A busca por medicamentos que aliviem os sintomas de estresse e ansiedade do dia a dia tem gerado um uso crônico trazendo como principal consequência a dependência. Essa dependência tem como resultado o comprometimento de comportamento do usuário, principalmente os relacionados à busca, aquisição e consumo da droga assim como mudanças fisiológicas, referentes à alteração do funcionamento do organismo, em especial do sistema nervoso central, que acarreta no surgimento de sintomas de abstinência. Nesse sentido, um melhor conhecimento sobre a ação dessas drogas como causadoras de dependência química, assim como uma melhor participação do profissional farmacêutico, juntamente com a classe médica, podem contribuir significativamente prevenindo efeitos danosos e possibilidades de interações farmacológicas, desenvolvendo novos recursos terapêuticos e diagnósticos e programando ações preventivas e eficazes, fundamentadas no fornecimento de informações sobre o modo correto de utilizar esses fármacos assim como os males que os mesmos podem acarretar para a saúde.

## 6 REFERÊNCIAS

ALBERTINO, Sérgio; MOREIRA FILHO, Pedro Ferreira Moreira. Benzodiazepínicos: atualidades. **Revista Brasileira de Medicina - Otorrinolaringologia**. v.7, n.1, p.25-7, abr. 2000.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. **Projeto Diretrizes: abuso e dependência dos benzodiazepínicos**. Rio de Janeiro, 2008. 10 p.

BERNIK, Márcio Antonini. **Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência**. 1.ed. São Paulo: Edusp, 1999.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 344, de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília, DF. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/344\\_98.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/344_98.htm)>. Acesso em: 20 jun. 2012

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338, de 2004. Aprovar a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Brasília, DF. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/resol\\_cns338.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/resol_cns338.pdf)>. Acesso em: 21 jun. 2012

CHARNEY Dennis S.; MIHIC, S. John; HARRIS, R. Adron. **Hipnóticos e Sedativos**. In: GILMAN, Alfred Goodman; HARDMAN, Joel G.; LIMBIRD, Lee E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p. 303-337

COELHO, Fernando Morgadinho Santos et al. Benzodiazepínicos: uso clínico e perspectivas. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo: Moreira Jr, v. 63, n. 5, p. 196-200, Mai. 2006.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Resolução nº 417, de 2004. Código de Ética da Profissão Farmacêutica. Brasília, DF.

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1282 p.

GOLAN et. al. **Princípios de Farmacologia**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 914 p.

HUF, Gisele; LOPES, Claudia de Souza; ROZENFELD, Suely. O uso prolongado de benzodiazepínicos em mulheres de um centro de convivência para idosos. **Cad. Saúde Pública** vol. 16, no.2, 2000. Disponível em <<http://www.scielo.org/pdf/csp/v16n2/2085.pdf>>

IVAMA, A.M. Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta. Brasília: **Organização Pan-Americana de Saúde**, 2002. Disponível em <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf>>

LACERDA, Roseli Boerngen et al. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. 26(1):24-31, 2004. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v26n1/a08v26n1.pdf>>. Acesso em 01 dez. 2011

MENDONÇA, Reginaldo Teixeira; CARVALHO, Antonio Carlos Duarte. O Consumo de Benzodiazepínicos por Mulheres Idosas. **Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**. Ribeirão Preto, v.1, n.2, 2005

NORDON, David Gonçalves; HUBNER, Carlos Von Krakauer. Prescrição de benzodiazepínicos por clínicos gerais. **Diagn Tratamento**. 2009;

OGA, Seizi. **Fundamentos de toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. 474 p.

ORLANDI, Paula; NOTO, Ana Regina. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.13, s. spe, out. 2005

RANG H.P.; DALE M.M. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

SEIBEL, Sérgio Dario; JÚNIOR, Alfredo Toscano. **Dependência de Drogas**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2001.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

STAHL, Stephen M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 710 p.

UUSI-OUKARI, Mikko; KORPI, Esa R.; Regulation of GABA<sub>A</sub> Receptor Subunit Expression by Pharmacological Agents. **Pharmacological Reviews**, v.62, n.1, 2010.

VANTOUR, Ana Lopez et al. Uso y abuso de lãs benzodiazepinas. **Medisan** v.14 n.4, 2010. Disponível em < <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029->

VIEIRA, Fabíola Sulpino. **Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde**. Ciência & Saúde Coletiva. 12(1):213-220, 2007. Disponível em < <http://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/0966.pdf>>. Acesso em: 01 dez. 2011.