

EFEITOS COLATERAIS ATRIBUÍDOS AO USO INDEVIDO E PROLONGADO DE BENZODIAZEPÍNICOS

Bianca Silva Nunes¹

Fernando Medeiros Bastos²

RESUMO: O uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos acentua de maneira clara seus efeitos colaterais, que podem ser evitados quando usados de maneira correta. O objetivo deste trabalho foi destacar os efeitos colaterais provocados pelo uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos, com base em uma revisão da literatura e suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Foram utilizados como fonte de estudo, informações de artigos das plataformas SCIELO e LILACS, além de livros, revistas e trabalhos científicos em sites de Universidades. Os benzodiazepínicos são medicamentos que em geral, têm rápido início de ação e são considerados seguros em relação a outros ansiolíticos pelo baixo risco de intoxicação, porém seu maior problema se deve a capacidade de causar dependência, devendo ser evitado seu uso prolongado. Portanto, o presente trabalho mostra de forma clara e objetiva os efeitos colaterais que os benzodiazepínicos provocam, servindo como meio de informação e alerta tanto para profissionais da saúde, quanto para os as pessoas que fazem o uso desses medicamentos, promovendo uso racional de benzodiazepínicos.

Palavras-chave: Benzodiazepínicos. Efeitos colaterais. Uso prolongado.

SIDE EFFECTS OF MISUSE AND PROLONGED USE OF BENZODIAZEPINES

ABSTRACT: Improper and prolonged use of benzodiazepines accent clearly its side effects, which can be avoided when used correctly. The objective of this study is to highlight the side effects of benzodiazepines for the improper and prolonged use based on a literature review and their pharmacological characteristics. They were used as a source of study, information articles of SCIELO LILACS and platforms, as well as books, magazines and scientific works in universities sites. Benzodiazepines are drugs that generally have fast beginning of action and are considered safe compared to other anxiolytic at low risk of poisoning, but its biggest problem is due to the ability to cause dependence and should be avoided prolonged use. Therefore, this study shows clearly and objectively the side effects that benzodiazepines cause, serving as a means of information and alert both health professionals and for the people who make use of these drugs, promoting rational use of benzodiazepines.

Keywords: Benzodiazepines. Side effects. Prolonged use.

1 INTRODUÇÃO

Ansiedade e distúrbio do sono são problemas comuns e crescentes na sociedade atual, visto que a sociedade moderna vivencia elevado nível de estresse, o que caracteriza um aumento na busca de substâncias que produzam sensação de prazer e bem estar físico e/ou mental, sendo os sedativos e hipnóticos uma das classes mais utilizadas com propriedade ansiolítica (FORSAN, 2010).

¹ Graduanda do 8º período do Curso de Farmácia da Faculdade Alfredo Nasser

² Farmacêutico, Mestre em Biologia na Área de Concentração de Biologia Molecular e Celular. Professor na Faculdade Alfredo Nasser.

Dentre as classes de medicamentos ansiolíticos, as que mais se destacam são os benzodiazepínicos (BDZs) e barbitúricos, sendo os BDZs medicamento de escolha para o tratamento dos estados de ansiedade e insônia por possuírem baixo índice de intoxicação quando comparados com os barbitúricos e elevado índice terapêutico (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Os benzodiazepínicos são fármacos depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) que possuem ação ansiolítica, sedativa, miorrelaxante e anticonvulsivante. Foram introduzidos no mercado na década de 1960, a partir da descoberta acidental do Clordiazepóxido, e desde então se tornaram um dos grupos de medicamentos com propriedades ansiolíticas mais prescritos em todo o mundo. Sua ação se deve a interação com os receptores do Ácido Gama Aminobutírico (GABA), um importante neurotransmissor inibitório no cérebro, onde os benzodiazepínicos atuam potencializando este efeito inibidor do GABA (AMARAL; MACHADO, 2012).

De acordo com Medeiros (2004), é crescente o consumo de benzodiazepínicos em todo o mundo, prevalecendo seu uso em mulheres, como tratamento dos estados de ansiedade e em idosos, como indutor do sono. Mesmo apresentando relativa segurança, os BDZs, assim como todo medicamento, apresentam efeitos colaterais, como sonolência, falta de memória, diminuição da atividade psicomotora, entre outros que são mais comuns em doses normais de uso, sendo necessária uma atenção maior com o uso de BDZs em idosos, pois estes estão mais susceptíveis aos efeitos colaterais devido as suas alterações fisiológicas (CONSTANTE, 2008).

A grande preocupação é com os efeitos mais agressivos causados pelo uso indevido e/ou prolongado desses medicamentos, que quando usados em doses maiores que o recomendado e por um período maior que o necessário para o tratamento, gera problemas de tolerância, dependência e crises de abstinência durante a retirada desses medicamentos.

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. Fármacos com tempo de meia-vida menor e que possuem alta lipossolubidade conferem maior probabilidade de causar dependência e crises de abstinência (AMARAL; MACHADO, 2012).

Devido esses efeitos mais preocupantes que são provocados por uso indevido desses medicamentos, os benzodiazepínicos merecem uma atenção especial de profissionais da saúde, especialmente por parte de médicos que os prescrevem e farmacêuticos que os dispensam, que

devem orientar e alertar quanto aos efeitos danosos que esses medicamentos podem causar quando usados de maneira indevida, promovendo uso racional de medicamentos.

Portanto, este trabalho tem como objetivo destacar os principais efeitos colaterais decorrentes do uso indevido e prolongado dos BDZ, considerando suas características farmacológicas, baseando em uma revisão sistemática da literatura.

2 MÉTODOLOGIA

Para elaboração deste trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico, utilizando como descritores: Benzodiazepínicos, efeitos colaterais, uso prolongado e características farmacológicas, nos indexadores SCIELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e trabalhos científicos disponíveis em sites de Universidades, além de livros e revistas relacionados ao tema, publicados no período de 1999 à 2014. Como critérios de seleção foram considerados os artigos com dados bibliográficos que abordem os efeitos colaterais de benzodiazepínicos, bem como seu uso indevido e prolongado e outras informações específicas correlacionadas ao assunto. Em seguida, foi feita uma leitura analítica para ordenar as informações e identificar o objeto de estudo.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 História dos benzodiazepínicos

Em meados da década de 1950, foi sintetizado o primeiro benzodiazepínico, o clordiazepóxido, pelo doutor Leo H. Sternbach. Somente na década de 1960, após várias avaliações clínicas, o clordiazepóxido foi lançado no mercado, dando início a chamada “era dos benzodiazepínicos” (BERNIK, 1999).

Segundo Silva (2012), os benzodiazepínicos vieram substituindo os fármacos usados no tratamento de ansiedade, os sedativos- hipnóticos como meprobamato e barbitúricos. Ganham grande destaque pelo baixo risco de intoxicação e alto índice terapêutico, passando a ser os medicamentos de escolha para os transtornos de ansiedade.

Na década de 1970, os benzodiazepínicos 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, risco de dependência e uso prolongado. Em decorrência destes temas, na década de 1980, ocorre uma pequena queda nas prescrições desses medicamentos (BERNIK, 1999).

No início da década de 1990, organizações internacionais, como a OMS (Organização Mundial de Saúde) e o INCB (Internacional Narcotics Control Board), alertavam quanto ao uso indiscriminado, efeitos colaterais e falta de controle efetivo de medicamentos psicotrópicos, dando continuidade à diminuição do uso desses medicamentos (ORLANDI; NOTO, 2005).

Ao encontro desses fatos, a prescrição dos BDZs foi controlada a partir de 1998 através da Portaria 344/98, que regula a lista de medicamentos sujeitos a controle especial. Foram inseridos na lista B1 (medicamentos psicotrópicos), sujeitos a notificação de receita B (Cor azul), com validade de 30 dias após a data da prescrição, devendo conter os seguintes itens: identificação do emitente e do usuário, nome do medicamento ou da substância, quantidade e forma farmacêutica, dose por unidade posológica, posologia, data da emissão e assinatura do prescritor, sem qualquer rasura na receita (BARROS; TAVARES; PARTATA, 2009).

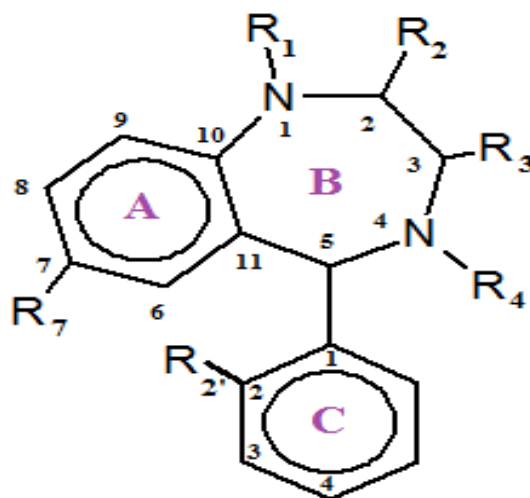
O final da década de 1990 e início dos anos 2000 foram marcadas por um aumento acentuado do uso de medicamentos BDZs. Uma pesquisa realizada pelo IMS Health, demonstrou o constante crescimento do uso de BDZs no Brasil, onde em 2004 o clonazepam ocupava o sexto lugar entre os 10 medicamentos mais vendidos no Brasil, e subiu para o segundo lugar em 2008 (AMARAL; MACHADO, 2012).

Os BDZs continuam ainda entre os medicamentos mais usados em todo o mundo, no Brasil ocupa o terceiro lugar de medicamentos mais prescritos, sendo que 5,6% da população já fizeram uso desses medicamentos alguma vez na vida (NORDON; HUBNER, 2009). Cerca de 50% de medicamentos psicotrópicos prescritos, são BDZs, prevalecendo o uso em mulheres acima de 50 anos, com problemas psiquiátricos crônicos (CALAIS et al., 2013).

3.2 Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos atuam potencializando a ação inibitória do neurotransmissor Ácido Gama Aminobutírico (GABA)

Seu nome é devido à presença do anel benzeno fundido com um de sete membros de 1.4 diazepina, sendo necessário um substituinte eletronegativo na posição 7 (R7) para o exercício da atividade sedativo-hipnótica, como mostra a figura 1 (AMARAL; MACHADO, 2012).

Figura 1 – Estrutura geral dos benzodiazepínicos

Fonte: SILVA, 2006

O tratamento dos transtornos de ansiedade é a principal indicação dos benzodiazepínicos, porém eles possuem ainda várias outras finalidades, algumas delas são: tratamento dos estados epiléticos, anestesia pré-operatória, insônia, tensão muscular e abstinência do álcool (SCHATZBERG; COLE; De BATTISTA, 2009).

A escolha do medicamento para cada finalidade terapêutica está relacionada com as características farmacológicas de cada um, envolvendo processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (MENDES, 2013). De acordo com Lacerda et al., (2004), a escolha do medicamento envolve ainda uma avaliação crítica do médico em relação a necessidade do paciente, com orientação clara da forma correta de uso, alertando sobre os possíveis efeitos colaterais.

3.3 Características Farmacológicas

3.3.1 Farmacocinética

Os BDZs apresentam variações em sua farmacocinética, desde a absorção até sua excreção, mas no geral todos são rapidamente absorvidos, independente da via de administração, isso é devido a sua alta lipossolubilidade, que é uma característica que confere ainda extensa distribuição pelos tecidos e fácil travessia pela barreira hematoencefálica, além disso, eles ainda ultrapassam a barreira placentária e são excretados no leite materno (RANG; DALE, 2007).

De acordo com Bernik (1999), fármacos com alta lipossolubilidade, quando administrados por via oral, como o diazepam, possuem rápido início de ação, sendo mais indicados como indutores do sono. Já os BDZs que atingem o pico mais lentamente com uma queda gradual da concentração são medicamentos de escolha para crises convulsivas e transtornos de ansiedade, alguns exemplos são: clonazepam, nitrazepam, lorazepam e diazepam (quando administrado por via intravenosa, tem ação anticonvulsivante).

De acordo com Katzung, Masters e Trevor (2014), os benzodiazepínicos sofrem intenso metabolismo hepático, sendo necessário que ocorra biotransformação em metabólitos mais hidrossolúveis para que eles sejam eliminados, portanto, sua meia-vida de eliminação vai depender da sua taxa de transformação metabólica.

3.3.2 Farmacodinâmica

Os BDZs possuem cinco propriedades principais: sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes, sendo hoje, mais indicado para tratar os estados de ansiedade e insônia pela sua eficácia terapêutica (PINTO, 2013).

Seu mecanismo de ação baseia-se no aumento da atividade de um importante neurotransmissor inibitório no cérebro, o Ácido Gama Aminobutírico (GABA), atuando seletivamente nos receptores GABA_A, onde os BDZs vão se ligar a um sítio regulatório específico do receptor, diferente do sítio de ligação ao GABA, promovendo um aumento da frequência de abertura dos canais de cloreto e maior influxo de íons cloreto, hiperpolarizando os neurônios pós-sinápticos, inibindo a excitação celular (RANG; DALE, 2007).

O uso de um benzodiazepínico como medicamento de escolha no tratamento dos transtornos de ansiedade se deve a algumas vantagens que apresentam em relação a outros ansiolíticos, como: alto índice terapêutico; baixo risco de interações farmacológicas, devido a indução de enzimas hepáticas que aceleram o metabolismo impedindo que os fármacos permaneçam mais tempo no organismo causando possíveis interações entre eles; e seus efeitos sobre as funções cardiovasculares e autônomas são mínimos (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Como indutores do sono, os BDZs atuam reduzindo o tempo que se leva para dormir e aumentam a duração total do sono, porém esses efeitos tendem a cair quando esses medicamentos são usados por mais de duas semanas. Sua ação anticonvulsivante é dada principalmente pelo clonazepam, que possui longa duração e eficácia comprovada no tratamento de epilepsia. Já a sua atividade como relaxante muscular ocorre independente do seu efeito sedativo, através de uma ação central (RANG; DALE, 2007).

3.4 Principais medicamentos benzodiazepínicos

A escolha de um BDZ para determinado uso terapêutico vai depender basicamente do tempo de meia-vida que cada um apresenta (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Na tabela 1 são listados os principais BDZs com seu tempo de meia-vida e respectivas indicações.

Segundo Gonçalves (2012), além do tempo de meia-vida plasmática, o nível de afinidade da substância pelo seu receptor também deve ser levado em consideração na escolha do medicamento, pois interfere diretamente no tempo de duração da ação.

Na tabela 1 são listados os principais medicamentos benzodiazepínicos com suas respectivas meias-vidas e indicações.

Tabela 1- Principais medicamentos benzodiazepínicos

Fármacos	Meia-vida (horas)	Indicações
Alprazolam	12 +/- 2	Ansiedade
Clordiazepóxido	10 +/- 3,4	Ansiedade, abstinência alcoólica, pré medicação anestésica
Clonazepam	23 +/- 5	Convulsões, ansiolítico (mania aguda)
Diazepam	43 +/- 13	Ansiedade, crises epiléticas, relaxamento muscular
Flurazepam	74 +/- 24	Insônia
Lorazepam	14 +/- 5	Ansiedade, medicação pré- anestésica
Midazolam	1,9 +/- 0,6	Medicação pré- anestésica

Fonte: BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012, p.46

3.5 Efeitos colaterais dos BDZs

A segurança dos BDZs é comprovada pelo seu baixo risco de toxicidade, alto índice terapêutico e raros casos de overdose, que ainda podem ser revertidos devido à existência de um eficaz antagonista, o flumazenil, que neutraliza os efeitos de uma superdosagem. Entretanto, os seus efeitos colaterais são acentuados na maioria dos seus usuários, principalmente pelo uso inadequado desses medicamentos (NETO; AMARAL, 2009).

De acordo com Constante (2008), os efeitos colaterais dos BDZs se apresentam em três situações diferentes:

- Doses terapêuticas normais: sonolência, confusão mental, amnésia e falta de coordenação motora são os principais efeitos que se manifestam em doses terapêuticas normais, que afetam principalmente as habilidades manuais do indivíduo.
- Superdose em: em casos de superdosagem aguda, os BDZs provocam sono prolongado, mas sem depressão grave da respiração, sendo este um dos fatores que os tornam menos perigosos que outros ansiolíticos.
- Uso prolongado: o uso prolongado dos BDZs causa tolerância, sendo necessário ajuste de dose para eficácia terapêutica, e dependência, o que dificulta a retirada do medicamento.

3.6 Uso indevido e prolongado

Por apresentarem certa segurança em relação a outros ansiolíticos, ocorre maior uso indevido por parte do paciente, que muitas das vezes faz o uso de doses maiores que a prescrita pelo médico, o que pode gerar tolerância ao medicamento, sendo necessário cada vez mais aumento de dose para que se tenha o efeito esperado (ORLANDI; NOTO 2005).

Os BDZs são medicamentos que devem ser usados somente por um curto período de tempo, quando ultrapassam períodos de 4 a 6 semanas, podem provocar tolerância, dependência e crises de abstinência. Outra opção para quem necessita do uso de medicamentos por longo período de tempo para tratamento de ansiedade, fobia social e transtorno do pânico são os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), como a fluoxetina, paroxetina e sertralina, que são antidepressivos que também apresentam propriedades ansiolíticas (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO FILHO, 2001).

O uso de BDZs em idosos merece uma atenção maior, pois nessa fase os riscos de intoxicação são acentuados devido às alterações fisiológicas que os idosos sofrem, interferindo diretamente na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos (NETTO; FREITAS; PEREIRA, 2012). De acordo com Ferreira et al., (2014), é recomendado o uso de BDZs de ação intermediária ou curta em idosos, como o oxazepam, alprazolam e lorazepam, com avaliação periódica e tempo de tratamento pré-definido, evitando os efeitos colaterais por uso prolongado. O uso de BDZs de duração mais longa (diazepam, clonazepam e flurazepam) deve ser evitado em idosos, pois estes necessitam de intenso metabolismo hepático.

3.7 Dependência e crise de abstinência

Além do uso prolongado, as características farmacológicas e a lipossolubilidade dos BDZs também são fatores que influenciam no processo de dependência. Os BDZs com tempo de meia-vida menor, (oxazepam, lorazepam e alprazolam) e que possuem alta lipossolubilidade apresentam maior potencial de dependência. Quanto maior o tempo de uso dos BDZs, mais difícil será a interrupção do tratamento e maior será a chance de manifestação da síndrome de abstinência (AMARAL; MACHADO, 2012).

A interrupção do uso dos BDZs não deve ser feita abruptamente, pois aumenta os riscos de dependência e crise de abstinência. A retirada deve ser gradual, com diminuição da dose e alterações na posologia (NETO; AMARAL, 2009). De acordo com Pinto (2013), a retirada dos BDZs gasta cerca de 6 a 8 semanas e deve passar pelas seguintes etapas:

1-Avaliação de sinais e sintomas de tolerância ou dependência

2-Iniciar desmame gradual da medicação

3-Redução de 25% da dose por semana, associando com algum antidepressivo, juntamente com acompanhamento psicossocial

4-Avaliação de sinais e sintomas de abstinência

5-Reavaliar o paciente, reconsiderando o diagnóstico com nova proposta terapêutica.

Segundo Gonçalves (2012), os sintomas da crise de abstinência começam de 2 a 3 dias após a retirada dos BDZs de meia-vida curta (alprazolam), e de 5 a 10 dias após a retirada dos BDZs de meia-vida longa (diazepam). Os sintomas podem ser físicos e/ou psíquicos:

Físicos: tremores, sudorese, palpitações, letargia e náuseas.

Psíquico: insônia, irritabilidade, dificuldade de concentração, inquietação, agitação, convulsões e alucinações.

A meia vida de fármacos BDZs é um fator relevante também para caracterizar as diferenças dos sintomas de abstinência. Fármacos com tempo de meia-vida longa apresentam poucos sintomas, por sua eliminação lenta do organismo, como diazepam, clonazepam e flurazepam. Já os fármacos com meia-vida curta ou intermediária, como lorazepam, oxazepam e alprazolam provocam mais sinais de abstinência por sua rápida eliminação, fazendo com que o organismo sinta essa eliminação mais abrupta (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

3.8 Interações farmacológicas

A ação depressora no SNC provocada por benzodiazepínicos pode ser potencializada quando associado com outras substâncias que desempenham essa mesma ação, como álcool, barbitúricos e analgésicos opióides. Tonturas mais graves, desibinição e depressão respiratória grave são os principais efeitos que podem ocorrer com a administração concomitante de BDZs e outras substâncias que afetam o SNC (SILVA, 2012).

De acordo com Lieberman e Tasman (2006), as principais interações medicamentosas com BDZs promovem:

- Diminuição da absorção: antiácidos e alimentos
- Aumento dos efeitos no SNC: anti-histaminicos, analgésicos opióides, antidepressivos tricíclicos, álcool e barbitúricos
- Diminuição dos efeitos no SNC: metilxantinas (cafeína, teofilina)
- Aumento do metabolismo: carbamazepina, rifampina e corticosteróides
- Diminuição do metabolismo: cimetidina, antifúngicos, eritromicina e anticoncepcionais orais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O crescente uso de benzodiazepínicos devido à busca cada vez maior por medicamentos que aliviem os sintomas de estresse e ansiedade gera uma preocupação quanto à falta de informação sobre as conseqüências do uso crônico desses medicamentos, que mesmo sendo controlados por receita especial, ainda apresentam problemas pelo seu uso indevido.

O presente trabalho destacou que os efeitos colaterais de benzodiazepínicos podem se manifestar mesmo em doses terapêuticas normais, porém quando usados de forma indevida e/ou prolongada esses efeitos são acentuados gerando como principal problema a dependência e crises de abstinência durante a tentativa de retirada desses medicamentos.

Diante disso, pode-se concluir que é de grande relevância que as pessoas que fazem o uso de benzodiazepínicos devem ser alertadas e orientadas quanto aos possíveis efeitos colaterais desses medicamentos, sendo essencial a participação de profissionais médicos e farmacêuticos como provedores de informação e orientação da forma correta de uso, bem como os males que estes medicamentos provocam.

REFERÊNCIAS

- AMARAL, B. D. A.; MACHADO, K. L. **Benzodiazepínicos: uso crônico e dependência**. 30 f. Monografia (Especialização em farmacologia), UNIFIL -Centro Universitário Filadélfia, Londrina, 2012. Disponível em: <web.unifil.br/pergamum/vinculos/000007/000007_A_8.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2015.
- ANDREATINI, R.; BOERNGEN- LACERDA, R.; ZORZETTO FILHO, D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 23, n.4, p.233-42, 2001. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/rbp/v23n4/7172.pdf>. Acesso em: 8 set. 2015.
- BARROS, A. M.; TAVARES, R. R.; PARTATA, A. K. A importância do farmacêutico no controle e dispensação de benzodiazepínicos. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.2, n.4, p. 13-16, 2009 Disponível em: <www.itpac.br/arquivos/Revista/24/2.pdf>. Acesso em 15 set. 2015.
- BERNIK, M. A. **Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência**. 4. Ed. São Paulo: Edusp, 1999, 242 p.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2012, 2112 p.
- CALAIS, G. S. P.; GARCIA, G. C. RONCHINI, M. A. K.; PEREIRA, R. F.; LIMA, S. O.; CALDEIRA, T. R. Transtornos de ansiedade. **Saúde e Economia**, Ano 5, n. 10, 2003 Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7ba7468042d57c75ad4caf348b3626d1/saude_economia+10+2013.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 30 ago. 2015.
- CONSTANTE, J. O. **O perfil de uso de benzodiazepínico por usuários de uma unidade de estratégia de saúde da família de uma cidade do sul de Santa Catarina**. Disponível em: <www.bib.unesc.net/biblioteca/sumario/00003E/00003E2B.pdf>. Acesso em: 21 set. 2015.
- FORSAN, M. A. **O uso indiscriminado de benzodiazepínicos: uma análise crítica das práticas de prescrição, dispensação e uso prolongado**. 25 f. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família), UFMG-Universidade Federal de Minas Gerais, Campos Gerais, 2010. Disponível em <<https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/0649.pdf>> . Acesso: 30 ago. 2015.
- GONÇALVES, A. L. **Abuso de benzodiazepinas nos transtornos de ansiedade**. 2012. Disponível em: <www.psicologia.pt/artigos/textos/TL0352.pdf> . Acesso em: 20 set. 2015.
- KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014, 1205 p.
- LACERDA, R. B. et al., Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.26, n.1, p.24-31, 2004. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/rbp/v26n1/a0_8v26n1.pdf>. Acesso em: 25 set. 2015.
- LIEBERMAN, J. A.; TASMAN, A. **Manual de medicamentos psiquiátricos**. 1. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2006, 280 p.

MEDEIROS, P. V. **Prescrição de benzodiazepínicos em centro de atenção primária a saúde na cidade de Florianópolis**. Disponível em: <[HTTPS://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/118035/207861.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/118035/207861.pdf?sequence=1)> . Acesso em: 18 abr. 2015.

MENDES, K. C. C. **O uso prolongado de benzodiazepínicos – uma revisão de literatura**. 26f. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) - Núcleo de Educação em Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Pompéu, 2013. Disponível em: <<https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/4077.pdf>>. Acesso em: 12 set. 2015.

NETO, M. A. S.; AMARAL, G. A. **Análise e caracterização de benzodiazepínicos**. Barra do Garças-MT, 2009 Disponível em: <www.univar.edu.br/revista/downloads/benzodiazepinicos%20.pdf>. Acesso em: 18 set. 2015.

NETTO, M. U. Q.; FREITAS, O.; PEREIRA, L. R. L. Antidepressivos e benzodiazepínicos: estudo sobre o uso racional entre usuários do SUS em Ribeirão Preto-SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v.33, n.1, p.77-81, 2012. Disponível em: <serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien-Farm/article/viewFile/1777/1777>. Acesso em: 25 set. 2015.

NORDON, D.G; HUBNER, C.K. Prescrição de benzodiazepínicos por clínicos gerais. **Diagnóstico e Tratamento**, São Paulo, v.14, n.2, p.66-9, 2009.

ORLANDI, P.; NOTO, A. R. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto v.13, n. especial, p. 896-902, 2005 Disponível em: <www.scielo.br/pdf/rlae/v13nspe/v13nspea18>. Acesso em 30 ago. 2015.

PINTO, C. A. **Abordagem do uso indiscriminado de benzodiazepínicos em idosos no município de Lajinha-MG**. 23f. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) Núcleo de Educação em Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Governador Valadares, 2013. Disponível em: <<https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/4523.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2015.

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

SCHATZBERG, A. F.; COLE, J. O.; DEBATTISTA, C. **Manual de psicofarmacologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

SILVA, R. S. **Atenção farmacêutica ao uso indiscriminado de benzodiazepínicos**. 52f Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) Curso de Farmácia, Centro Universitário Estadual da Zona Oeste, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <www.uezo.rj.gov.br/tccs/ccbs/roberto-soares.pdf>. Acesso em: 25 set. 2015.