



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CAMPUS DE ARARAQUARA
Curso de Graduação Farmácia

Alessandro de Paula Alves

**Padrão de uso de Benzodiazepínicos no Brasil: uma revisão
narrativa**

Araraquara, SP
2024

Alessandro de Paula Alves

**Padrão de uso de Benzodiazepínicos no Brasil: uma revisão
narrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista - UNESP "Júlio de Mesquita Filho", para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Cleopatra da Silva Planeta

Araraquara, SP
2024

A474p

Alves, Alessandro de Paula.

Padrão de uso de benzodiazepínicos no Brasil: uma revisão narrativa / Alessandro de Paula Alves. – Araraquara, 2024.
30 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Cleopatra da Silva Planeta.

1. Benzodiazepínicos. 2. Padrão de uso. 3. Dependência. 4. Uso terapêutico. 5. Saúde mental. 6. Uso racional. 7. Sedativo-hipnótico. I. Planeta, Cleopatra da Silva, orient. II. Título.

Alessandro de Paula Alves

**Padrão de uso de Benzodiazepínicos no Brasil: uma revisão
narrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Estadual Paulista – UNESP “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Data da defesa: 11 / 12 / 2024

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Cleopatra da Silva Planeta
UNESP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

Prof. Dr. Marcelo Tadeu Marin
UNESP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

Dr. Lucas Gomes de Souza
UNESP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

Dra. Daniela Baptista de Souza
UNESP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

Ma. Adrielly dos Santos
UNESP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

Agradecimentos

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, pela vida que Ele me proporcionou, pela saúde e por ter me ajudado até o presente momento.

Aos meus pais, Maria e David, por toda paciência, amor e carinho, pelos conselhos e sermões, por toda ajuda em todos esses anos, por terem sido minha fundação e refúgio, pela amizade e pelo lar de paz.

À minha irmã Vanessa e ao meu cunhado, Alexandre, pela companhia, companheirismo, amizade e incentivo, pela companhia, pelos ótimos conselhos, pelas risadas e pelos bons momentos.

À minha namorada e futura esposa, Ana Carolina, por todo amor, incentivo, compaixão e paciência, por ter sido um dos pilares do meu ser, pelos bons momentos e por toda a alegria compartilhada.

Ao meu amigo de longa data, Yuri, pelos quase 20 anos de amizade, pelas muitas risadas, companheirismo, todos os momentos juntos, pela presença e incentivo.

À minha orientadora, Profa. Dra. Cleópatra, pela honra de ter sido orientado por ela, pela disposição, pelas muitas e valiosas sugestões e comentários, assim como toda a ajuda e apoio durante essa etapa da minha vida.

Aos muitos amigos que fiz nessa jornada, colegas de sala de aula e colegas do serviço.

Às minhas gatas, Petit, Cake, Aika e Ruanita, e minha cachorrinha, Fofinha, que descansa em paz, por serem companheiras e ter nos ensinado a amar e cuidar.

Resumo

Benzodiazepínicos são fármacos que apresentam propriedades sedativas, ansiolíticas, miorrelaxantes e anticonvulsivantes, sendo indicados para o tratamento da insônia, epilepsia e são auxiliares no tratamento de transtornos de ansiedade e agitação associadas a transtornos psiquiátricos. Segundo um levantamento da FIOCRUZ realizado em 2015, aproximadamente 2 milhões de brasileiros consumiram benzodiazepínicos não prescritos entre 2014 e 2015, mas analisando diversos outros estudos, é perceptível que a maior parte dos consumidores de benzodiazepínicos consegue o medicamento mediante apresentação de receituário (dispensação lícita). Além disso, em 2020, com o início da pandemia, houve um aumento de aproximadamente 12% na venda de medicamentos psiquiátricos, incluindo os benzodiazepínicos. Esses fármacos apresentam efeitos adversos tais como a diminuição da atividade psicomotora, interação com outras drogas, como o álcool, e o desenvolvimento de tolerância e dependência. Dessa forma, o consumo elevado e inapropriado desses fármacos caracteriza um sério problema de saúde pública no país. O objetivo do presente trabalho é caracterizar o padrão de uso dos benzodiazepínicos no Brasil utilizando como metodologia a revisão narrativa da literatura.

Palavras-chave: benzodiazepínicos; padrão de uso; dependência; uso terapêutico; saúde mental; uso racional; sedativo-hipnótico.

Abstract

Benzodiazepines are drugs that have sedative, anxiolytic, myorelaxant and anticonvulsant properties and are indicated for the treatment of insomnia, physical or psychological complaints related to anxiety syndrome, epilepsy and are an aid in the treatment of anxiety disorders and agitation associated with psychiatric conditions. According to a FIOCRUZ survey carried out in 2015, approximately 2 million Brazilians consumed non-prescribed benzodiazepines between 2014 and 2015, but analyzing several other studies, it is clear that most consumers of benzodiazepines obtain the drug by presenting a prescription (legal dispensation). In addition, in 2020, with the start of the pandemic, there was an increase of approximately 12% in the sale of psychiatric drugs, including benzodiazepines. These drugs have adverse effects such as decreased psychomotor activity, interaction with other drugs such as alcohol, and the development of tolerance and dependence. Thus, the high and inappropriate consumption of these drugs is a serious public health problem in Brazil. The aim of this study is to characterize the pattern of benzodiazepine use in Brazil using a narrative literature review as a methodology.

Keywords: benzodiazepines; pattern of use; dependence; therapeutic use; mental health; rational use; sedative-hypnotics.

Sumário

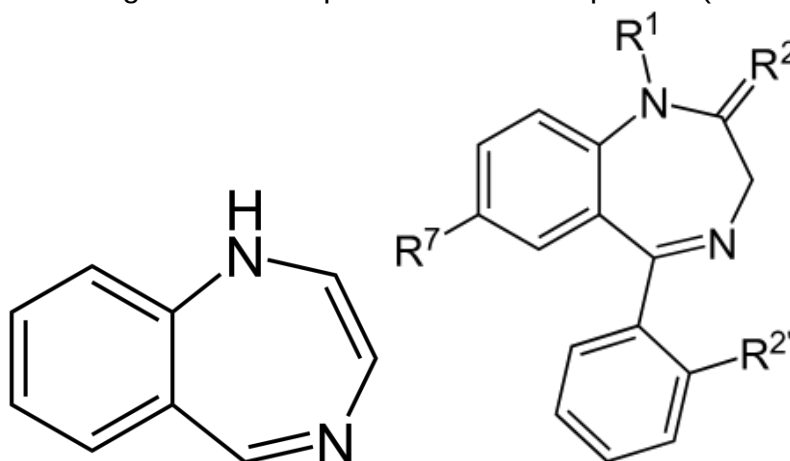
1	Introdução.....	8
1.1	História dos Benzodiazepínicos.....	8
1.2	Farmacodinâmica.....	10
1.21	Ácido Gama-aminobutírico e Seus Receptores.....	10
1.22	Usos terapêuticos: Ansiolítico e hipnótico.....	11
1.3	Farmacocinética.....	14
2	Objetivo.....	15
3	Metodologia.....	16
4	Resultados e Discussão.....	16
4.1	Período Pandêmico.....	22
5	Conclusão.....	25
	Referências.....	26

1. Introdução

1.1 História dos Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos (BZD) são um grupo de compostos químicos que têm em comum uma estrutura molecular que consiste em um anel de benzeno fundido a um anel de diazepina (Figura 1). Essa estrutura molecular confere aos BZDs suas propriedades sedativa, ansiolítica, relaxante muscular, anticonvulsivante e hipnótica (Katzung *et al.*, 2018).

Figura 1 - Estrutura da benzodiazepina (esquerda), base dos BZDs, e estrutura geral dos compostos benzodiazepínicos (direita).



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Em 1955, o químico da Hoffmann-La Roche, Leo Sternbach, sintetizou o primeiro benzodiazepínico, o clordiazepóxido. Em 1960, a Hoffmann-La Roche o comercializou como Librium® e buscou modificações moleculares para aumentar a atividade, o que resultou no diazepam (Valium®) que foi lançado em 1963. A pesquisa teve como objetivo encontrar uma nova classe de fármacos que pudessem ser usados como sedativos e ansiolíticos, visando substituir os barbitúricos que apresentavam muitos efeitos adversos e alta toxicidade, embora alguns barbitúricos ainda sejam utilizados atualmente (ex. Gardenal®) (Junkes *et al.*, 2024).

O primeiro BZD sintetizado o clordiazepóxido, apresentou efeito sedativo considerado surpreendente e poucos efeitos adversos, representando um sucesso na pesquisa inicial de Sternbach. Devido à aceitação quase que imediata na comunidade médica, houve um incentivo às indústrias farmacêuticas a estudar e desenvolver compostos similares, resultando em diversos fármacos nas décadas seguintes, como por exemplo, o Diazepam (Valium®). Os novos compostos apresentaram tempos de meia vida diferentes, possibilitando diversas indicações terapêuticas, atendendo uma gama de pacientes mais ampla. Alguns exemplos são o clonazepam, de longa duração, o alprazolam, de duração intermediária, e o triazolam, de curta duração (Junkes *et al.*, 2024).

Contudo, ficou evidente que, embora fossem eficazes e seguros, os BDZs poderiam causar dependência e abstinência, devido ao uso crônico, e dessa forma também poderiam ser consumidos abusivamente. Diversos autores publicaram suas preocupações quanto ao risco/benefício, solicitando restrições ao uso e liberação destes medicamentos (Lader, 1978; Lader, 1994; Tyrer *et al.*, 1983)

O alívio da ansiedade, desinibição e euforia, além da melhora do sono, colaboraram para o uso indevido desses medicamentos. Diante disso, surgiu a necessidade de controlar a dispensação dos BZDs (Katzung *et al.*, 2018). No Brasil, os benzodiazepínicos são classificados como Listagem B1 e requerem receituário especial do tipo “B” para serem dispensados (Brasil, 2019).

Os BDZs podem causar dependência caracterizada pela presença uma ou mais das seguintes condições: tolerância, sintomas de abstinência, comportamentos de busca de BDZs, uso contínuo apesar de efeitos prejudiciais (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 2014). A tolerância é a resposta fisiológica de diminuição da eficácia dos medicamentos ao longo do tempo, sendo necessário o aumento da dosagem para se obter o efeito desejado. No caso dos BZDs a síndrome de abstinência é caracterizada por aumento de ansiedade, insônia e, em casos graves, convulsões. A gravidade dos sintomas apresentados é dependente do tempo de uso e da dosagem utilizada e é diferente entre os vários compostos pertencentes aos BZDs. Por exemplo, fármacos que possuem meia vida curta podem provocar abstinência até mesmo no intervalo entre as doses (Katzung *et al.*, 2018; Pétursson, 1994).

1.2 Farmacodinâmica

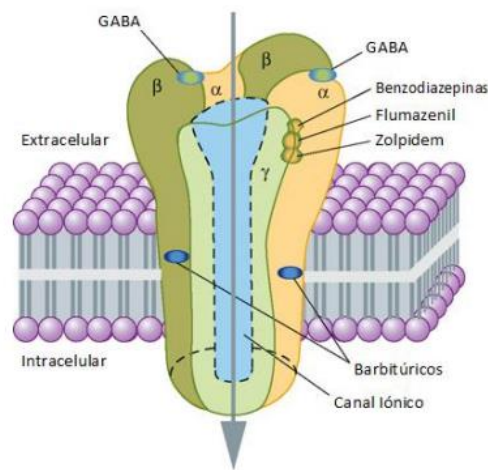
1.2.1 Ácido Gama-aminobutírico e Seus Receptores

O mecanismo de ação dos BDZs envolve interação com os receptores GABAérgicos, mais especificamente o receptor GABA-A, no sistema nervoso central. O ácido gama-aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central e é sintetizado a partir do ácido glutâmico, através da ação da enzima glutamato descarboxilase. O GABA atua ligando-se a receptores específicos, conhecidos como receptores GABAérgicos, localizados nas membranas celulares dos neurônios. Ao ligar-se aos receptores GABA-A o neurotransmissor causa a abertura de canais iônicos específicos, permitindo a entrada de íons cloreto (Cl^-) nas células neuronais, isso resulta na hiperpolarização dos neurônios e, conseqüentemente, na geração de potencial de ação inibitório. A ativação do canal iônico pela ligação do GABA ao receptor está também relacionada às subunidades que compõem o receptor. O receptor GABA-A é estruturalmente composto por cinco subunidades. Atualmente, já foram descritos 16 subtipos de subunidades, sendo elas: $\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , θ , and π (Katzung *et al.*, 2018). Embora existam inúmeras combinações de cinco subunidades diferentes, um receptor GABA-A necessariamente deve conter subunidades α e β (exemplificado na figura 2), além de uma outra subunidade diferente (γ , δ , ϵ , θ ou π). As subunidades $\gamma 2$, em conjunto com as $\alpha 1-3,5$, compõem receptores sensíveis aos BDZs (Gomes *et al.*, 2019).

Os benzodiazepínicos atuam por meio da modulação alostérica positiva do receptor GABA-A, aumentando a afinidade entre o receptor e o GABA, o que provoca aumento da ligação do neurotransmissor ao seu sítio de ligação, isso leva ao aumento da abertura dos canais iônicos, hiperpolarização de neurônios pós-sinápticos e a potencialização do efeito inibitório do GABA no SNC, resultando na redução da atividade neuronal, com conseqüente redução dos sintomas de ansiedade, insônia e convulsões (Katzung *et al.*, 2018; Bernik *et al.*, 1990).

Estudos utilizando ratos em que, uma mutação genética foi introduzida às subunidades α , a fim de tornar os receptores insensíveis ao diazepam, foram capazes de esclarecer o papel individual de cada subunidade α . Estes estudos demonstraram que as ações sedativa, a amnésia anterógrada, e os efeitos anticonvulsivantes estão relacionadas aos receptores GABA-A que possuíam subunidades $\alpha 1$, enquanto que os receptores que continham subunidades $\alpha 2$ são mediadores da ação ansiolítica, a ação miorrelaxante, por sua vez, estava relacionada aos receptores que continham subunidades $\alpha 3$ e $\alpha 5$. O desenvolvimento da tolerância à ação sedativa das BZDs se mostrou ligada aos receptores contendo subunidades $\alpha 5$, enquanto que propriedades que provocavam dependência estavam ligadas aos receptores com subunidades $\alpha 1$ (Gomes *et al.*, 2019).

Figura 2 - Receptor GABA-A. Apresenta as 5 subunidades do receptor e os sítios de ligação do GABA e dos fármacos moduladores deste receptor.



Fonte: Lopes, 2019. Disponível em:
https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43304/1/MICF_Francisco_Lopes.pdf.

1.2.2 Usos terapêuticos: Ansiolítico e hipnótico

A ansiedade está relacionada à avaliação de risco de uma ameaça em potencial e envolve incerteza em relação à antecipação de uma situação ameaçadora. Ela é desencadeada por sinais menos explícitos e mais generalizados e é caracterizada por um estado mais difuso de angústia com sintomas de hiperexcitação e preocupação

sem sentido. Os transtornos de ansiedade incluem cinco subtipos principais de transtornos debilitantes: transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de ansiedade social (TAS); fobia social e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Em pacientes com ansiedade, estímulos neutros ou apenas ligeiramente aversivos podem levar a hiperexcitação, angústia emocional e tentativas de escapar ou evitar a situação indutora de ansiedade (Gomes *et al.*, 2019).

Como descrito anteriormente, subunidades específicas do GABA estão envolvidas nos efeitos ansiolíticos dos BDZs e são consideradas responsáveis por mediar esses efeitos em estudos pré-clínicos. Portanto, essas informações indicam possibilidades para o desenvolvimento de fármacos mais seletivos, abrindo caminhos para estudos adicionais sobre a função dos diversos subtipos de receptores GABA-A na fisiopatologia da ansiedade (Gomes *et al.*, 2019).

Azevedo *et al.* (2004) descrevem que os hipnóticos têm como objetivo aliviar os sintomas da insônia aguda e melhorar o desempenho diurno. Os hipnóticos de meia vida curta são indicados para insônia inicial, enquanto os de meia vida intermediária e longa devem ser usados para insônias de manutenção ou terminal. Segundo Katzung *et al.* (2018), os efeitos hipnóticos envolvem depressão mais acentuada do sistema nervoso central do que a sedação. A depressão gradual, dependente da dose, da função do sistema nervoso central é uma característica da maioria dos sedativos-hipnóticos. Por definição, todos os sedativos-hipnóticos induzem ao sono se forem administradas em doses suficientemente altas.

Os efeitos dos BDZs sobre os estágios do sono dependem de vários fatores, incluindo o fármaco específico, a dosagem e a frequência de sua administração. Tanto Katzung *et al.* (2018), quanto Azevedo *et al.* (2004), afirmam que os efeitos gerais dos BDZs sobre os padrões do sono normal são: a diminuição na latência do início do sono (tempo para adormecer); o aumento da duração do estágio 2 do sono NREM (Non-rapid Eye Movement); a diminuição da duração do sono REM (Rapid Eye Movement); e diminuição da duração do estágio 4 do sono NREM de ondas lentas. O início mais rápido do sono e o prolongamento do estágio 2 são efeitos presumivelmente úteis do ponto de vista clínico. Entretanto, a interrupção deliberada do sono REM causa

ansiedade e irritabilidade, seguidas de aumento rebote no sono REM (aumento da intensidade, frequência e duração desta etapa do sono). Um padrão semelhante de rebote de REM pode ser detectado após a interrupção abrupta do tratamento medicamentoso com sedativos-hipnóticos mais antigos, especialmente quando os medicamentos com curta duração de ação (por exemplo, triazolam) são usados em altas doses. Apesar da redução no sono de ondas lentas, não há relatos de distúrbios na secreção de hormônios hipofisários ou adrenais quando os BZDs são usados como hipnóticos (Katzung *et al.*, 2018).

Araújo *et al.* (2023) reitera que muitos dos consumidores dos BZDs não necessitam deles e a maioria sequer faz acompanhamento psiquiátrico. Ademais, nem todos os indivíduos podem fazer uso destes fármacos, por exemplo, aqueles que possuem histórico de abuso de substâncias. Katzung *et al.* (2018), afirmam que algumas pessoas abusam dos BDZs por seus efeitos euforizantes, mas na maioria das vezes o abuso ocorre com o de outras substâncias, por exemplo, para atenuar a ansiedade durante a abstinência de opioides ou etanol. O alívio percebido da ansiedade, a euforia, desinibição e a promoção do sono levaram ao uso indevido e compulsivo de praticamente todos os sedativos-hipnóticos por indivíduos vulneráveis.

Embora os benzodiazepínicos sejam amplamente utilizados como medicamentos ansiolíticos e sedativos, eles também têm um potencial de abuso significativo e podem levar à dependência. Além disso, o uso prolongado de benzodiazepínicos pode levar a efeitos adversos colaterais indesejáveis, como sonolência diurna, confusão, ataxia e amnésia anterógrada (Bernik *et al.*, 1990; Tyrer *et al.*, 1993; Lader, 1978). Portanto, é importante usar benzodiazepínicos apenas sob supervisão médica e seguir as instruções cuidadosamente para minimizar o risco de efeitos colaterais e dependência.

Após a interrupção abrupta desses fármacos, pode ocorrer a síndrome de abstinência caracterizada: ansiedade, irritabilidade, estresse, insônia, sudorese, agitação, náusea, dores no corpo e até mesmo convulsões. Recomenda-se que a retirada desses fármacos seja feita de forma gradual, diminuindo a dosagem lentamente com acompanhamento de profissional médico (Araújo *et al.*, 2023)

Segundo o III Levantamento Nacional Sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira realizado pela Fundação Oswaldo Cruz- FIOCRUZ (Brasil, 2017), os BZDs foram os medicamentos mais consumidos, em toda a vida, de forma não prescrita ou diferente da prescrita, caracterizando abuso destes medicamentos.

1.3 Farmacocinética

A absorção oral de benzodiazepínicos difere dependendo de vários fatores, por exemplo, a lipofilicidade. Bernik *et al.* (1990), afirmam que a lipossolubilidade é importante característica dos BDZs, principalmente quando administrados em dose única, já que controla a rapidez e a extensão da distribuição do fármaco pelos tecidos periféricos. Quando o uso dos BDZs ocorre por tempo prolongado, em doses múltiplas, a meia-vida de eliminação do fármaco assume papel importante, determinando as concentrações acumulativas que permanecem no organismo após repetidas doses e o tempo de eliminação total do fármaco após o término da administração (Katzung *et al.*, 2018).

A biotransformação em metabólitos mais solúveis em água é necessária para a eliminação desses fármacos do organismo. Os sistemas de enzimas microssomais de metabolização hepáticas são as mais importantes nesse sentido, de modo que a meia-vida de eliminação desses fármacos depende principalmente da taxa de seu metabolismo. O metabolismo hepático é o principal responsável pelo clearance de todos os benzodiazepínicos. A maioria dos BZDs sofre oxidação microssomal (reações de fase I), incluindo a N-desalquilação e a hidroxilação alifática catalisadas pelas isoenzimas do citocromo P450, especialmente a CYP3A4. Os metabólitos são posteriormente conjugados (reações de fase II) para formar glucuronídeos, que são excretados através da urina. Entretanto, muitos metabólitos de fase I dos BZDs são farmacologicamente ativos, alguns com meia-vida longa. Por exemplo, o desmetildiazepam, que tem uma meia-vida de eliminação de mais de 40 horas, é um metabólito ativo do clordiazepóxido, diazepam, prazepam e clorazepato. O alprazolam e o triazolam sofrem α -hidroxilação, e os metabólitos resultantes parecem exercer efeitos farmacológicos de curta duração porque são rapidamente conjugados para formar

glucuronídeos inativos (Katzung *et al.*, 2018). Segundo Almeida *et al.* (2017), os BZDs de meia-vida longa (como o Diazepam e o Clonazepam) são associados a menores sintomas interdoses e menor intensidade de síndrome de abstinência, enquanto os que não sofrem metabolização hepática e não apresentam metabólitos ativos (como o Lorazepam) seriam mais indicados para pacientes com diminuição da função hepática.

A formação de metabólitos ativos dificultou os estudos sobre a farmacocinética dos benzodiazepínicos em humanos, pois a meia-vida de eliminação do fármaco original pode ter pouca relação com o curso do tempo dos efeitos farmacológicos. Os benzodiazepínicos, cujo fármaco original ou os metabólitos ativos têm meia-vida longa, têm maior probabilidade de causar efeitos cumulativos com administração de múltiplas doses. Os efeitos cumulativos e residuais, como sonolência excessiva, parecem ser menos problemáticos com medicamentos como estazolam, oxazepam e lorazepam, que tem meia-vida relativamente curta e são metabolizados diretamente em glucuronídeos inativos (Katzung *et al.*, 2018).

A biodisponibilidade dos BZDs pode ser influenciada por vários fatores, principalmente alterações na função hepática, resultantes de doenças (ex.: cirrose hepática) ou inibição/indução da atividade das enzimas microsossomais. Em pacientes muito idosos e em pacientes com doença hepática grave, as meias-vidas de eliminação desses fármacos geralmente aumentam significativamente. Nesses casos, doses usuais podem resultar em efeitos excessivos no SNC (Katzung *et al.*, 2018; Bernik *et al.*, 1990).

Segundo Katzung *et al.* (2018), todos os BZDs atravessam a barreira placentária. Se forem administrados durante o período pré-parto, podem contribuir para a depressão das funções vitais neonatais; também estão presentes no leite materno e podem exercer efeitos depressores no recém-nascido amamentado.

2. Objetivo

O objetivo do presente trabalho é descrever o padrão de uso dos benzodiazepínicos no Brasil, de modo a ressaltar a importância do controle rigoroso na

dispensação destes fármacos, os perigos e consequências de sua automedicação e questionar sobre os índices alarmantes de consumo irracional.

3. Metodologia

Foram selecionados artigos científicos de diversos autores, sendo realizada leitura sistemática e análise dos mesmos. Os critérios de seleção dos artigos utilizados foram: artigos exclusivamente realizados no Brasil, sobre a população brasileira, em que houvesse consumo de benzodiazepínicos por parte dos entrevistados.

Os dados analisados foram apresentados na forma de texto descritivo e tabelas contendo índices e variáveis, de modo a facilitar a comparação entre os estudos e consequentemente, atender o objetivo deste trabalho.

Foram utilizados datacenters como SciELO Brasil, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), ScienceDirect, LILACS e Google Acadêmico. Termos utilizados na pesquisa: “benzodiazepínicos”, “uso”, “abuso”, “idosos”, “padrão de uso”, “mecanismo de ação”, “GABA” e os termos correspondentes em inglês.

4. Resultados e Discussão

Por serem capazes de provocar dependência, abstinência, tolerância e outros sintomas, os BDZs sempre foram alvos de preocupação e discussão em meio à comunidade médica. Analisando alguns estudos, poderemos observar o padrão de uso desta classe de fármacos, quais grupos populacionais são mais acometidos e também descrever maneiras de intervenção, de modo a incentivar a diminuição no consumo.

Naloto *et al.* (2016), realizaram um estudo no município de Sorocaba/SP, com um total de 369 indivíduos, todos maiores de 18 anos e sob uso de BDZs. Destes, 39 foram excluídos da pesquisa por apresentarem ausência de informações na entrevista ou prontuário, 210 eram adultos e 120 eram idosos.

O Quadro 1 mostra as principais características sociodemográficas dos participantes da pesquisa.

Quadro 1- Resumo das características sociodemográficas dos participantes da pesquisa de Naloto *et al* (2016).

	Adultos (%)	Idosos (%)
Masculino	52 (24,8)	27 (22,5)
Feminino	158 (75,2)	93 (77,5)
Familiar com Transtorno Mental	150 (71,4)	72 (60,0)
Familiar utilizando BZDs	134 (63,8)	69 (57,5)
Acompanhamento com Psicólogo	20 (9,5)	9 (7,5)
Uso de outros Psicotrópicos	194 (92,4)	105 (87,5)
Uso de Antidepressivos	137 (65,2)	80 (66,6)
Doença Crônica	109 (51,9)	85 (70,8)
Polifarmácia (3+ medicamentos)	156 (74,3)	90 (75,0)

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Através desses dados, é possível perceber que a grande maioria dos indivíduos sob uso de BZDs eram mulheres, possuíam familiares sob tratamento, faziam uso de outras substâncias psicotrópicas em polifarmácia (principalmente antidepressivos) e não realizavam acompanhamento profissional junto a psicólogo. No Quadro 2 observamos as prescrições que foram avaliadas pelos autores, correlacionando a avaliação das características do paciente com os receituários.

Quadro 2 – Resumo das prescrições médicas avaliadas por Naloto *et al* (2016)

	Adultos (%)	Idosos (%)
Indicação Correta	75 (35,7)	48 (40,0)
Medicação Apropriada	64 (30,5)	45 (37,5)
Dosagem Correta	64 (30,5)	45 (37,5)
Duração Adequada do Tratamento	4 (1,9)	7 (5,8)

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

É preocupante o fato de que apenas aproximadamente 37,3% (123) das prescrições totais relacionavam o medicamento à indicação correta, assim como uma alta porcentagem de prescrições com medicação e dosagem incorretas (69,5%) e,

apenas 11 das 330 prescrições totais, apresentaram um tempo de tratamento adequado.

Além disso, apenas uma baixa porcentagem das prescrições dos BZDs apresentou indicação de uso.

O Quadro 3 resume a distribuição dos benzodiazepínicos entre os participantes avaliados no estudo.

Quadro 3 – Resumo dos principais BZDs prescritos aos participantes do estudo de Naloto *et al* (2016).

	Adultos (%)	Idosos (%)	Indicação de Uso (%)
Alprazolam	36 (17,1)	19 (15,8)	10 (18,2)
Bromazepam	5 (2,4)	7 (5,8)	6 (50,0)
Clonazepam	112 (53,3)	52 (43,4)	73 (44,5)
Diazepam	52 (24,8)	36 (30,0)	22 (25,0)
Estazolam	1 (0,5)	-	-
Lorazepam	1 (0,5)	3 (2,5)	1 (25,0)
Midazolam	-	1 (0,8)	-
Nitrazepam	3 (1,4)	2 (1,7)	-
Total	210	120	112 (33,9)

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

Observamos que quase 50% das prescrições totais foram de clonazepam, que possui meia vida intermediária, sendo amplamente prescrito para insônia e controle da ansiedade. Outro composto com alto índice de prescrições foi o diazepam. Este, por sua vez, deve ser evitado em idosos, pois mesmo em baixa dosagem, induz danos persistentes tanto na função cognitiva quanto na psicomotora, devido a sua meia vida longa (Cruz *et al.*, 2006).

Além disso, de todos os receituários avaliados, os que mais apresentaram indicação de uso ao paciente, foram os que prescreveram bromazepam (50% dos receituários) e clonazepam (44,5% dos receituários), também se observa um elevado número de prescrições do alprazolam para a população idosa e, tendo em vista que

este fármaco é contraindicado nessa faixa etária devido a possibilidade de sedação excessiva, ataxia, e aumento no número de quedas, é preciso questionar a racionalidade de tais prescrições.

Freire *et al.*, (2022) publicaram um estudo sobre a prevalência do uso de BDZs em todo território nacional, contando com mais de 40.000 entrevistados, dos quais apenas indivíduos com mais de 60 anos (9.019) foram incluídos em sua análise de dados. Do total, 9,3% (aproximadamente 840 indivíduos), fizeram uso de BZDs em até 15 dias anteriormente à coleta dos dados.

O Quadro 4 resume as características sócio-demográficas dos participantes do estudo.

Quadro 4 – Principais características sócio-demográficas dos participantes do estudo de Freire *et al.* (2022).

Variáveis	Prevalência (%)
Região Norte	1,8
Região Sul	10,2
Região Sudeste	11,5
Sexo Masculino	6,0
Sexo Feminino	11,8
70-79 anos	11,0
Com Plano de Saúde	11,5
Depressão Diagnosticada	39,9
Multimorbidade	13,6
Polifarmácia	18,2
Sem Consumo Abusivo de Álcool	9,4
Autopercepção da saúde Ruim/Muito Ruim	23,0

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Freire *et al.*, (2022) observaram que a maior incidência no consumo de BZDs é por parte de indivíduos do sexo feminino, que possuem diagnóstico de depressão e

fazem uso concomitante de antidepressivos com ansiolíticos, principalmente os BZDs. Estudos demonstram que mulheres apresentam mais transtornos depressivos e ansiosos, além de buscarem em maior número os centros de saúde para o tratamento de problemas e transtornos mentais, (Boyd *et al.*, 2015). Os autores relatam também que a maioria dos usuários de BZDs não consome álcool abusivamente.

Outros dados de alto índice recorrentes são a multimorbidade, polifarmácia e a autopercepção da saúde sendo ruim ou muito ruim. Indivíduos que fazem uso de diversos medicamentos e, prontamente, proclamam saúde ruim ou muito ruim, são suscetíveis a um maior número de efeitos adversos, iatrogenia e interações medicamentosas, que muitas das vezes, acarretarão num diagnóstico errático, pois sinais como confusão, agitação e delírio podem ser confundidos com um quadro geral de ansiedade, levando à prescrição dos BZDs (Freire *et al.*, 2022).

Quando analisamos a diferença nos índices regionais das regiões sul/sudeste comparados com a região norte relatadas por Freire *et al.*, (2022), notamos que o consumo é muito maior conforme a densidade demográfica aumenta. Muitos são os fatores responsáveis, dentre eles o tráfego caótico com inúmeros engarrafamentos, sensação de insegurança e criminalidade aumentada, competição profissional e desigualdade socioeconômica (Azevedo *et al.*, 2016). Esses fatores tornam a vida do indivíduo médio cada vez mais difícil, facilitando estados ansiogênicos e o desenvolvimento de vários transtornos mentais. Em contrapartida, embora na região norte existam alguns polos de alta densidade demográfica, como a zona de Manaus, por exemplo, o número de médicos por mil habitantes é muito menor, quando comparado ao resto do país (1,3 e 2,27, respectivamente), esse fato pode estar relacionado ao menor número de prescrições e conseqüentemente menor consumo desses medicamentos, principalmente BZDs, que são de controle especial (Scheffer *et al.*, 2020).

Em seu estudo localizado na cidade de Dourados – MS, Cunha *et al.* (2015) contaram com a participação de 1022 indivíduos, todos acima de 60 anos. Desses, 6,5% (aproximadamente 70 indivíduos), fizeram uso de BZDs nos últimos 15 dias. Assim como observado nos demais estudos, Cunha *et al.* (2015) relataram que indivíduos mais velhos, mulheres, que não fazem consumo de álcool, vivem sozinhos,

fazem uso de antidepressivos, e autoavaliam sua saúde como sendo ruim ou muito ruim, estão associados com o aumento no consumo de BZDs. Os autores também relataram a prevalência do uso de BZDs como sendo: clonazepam (28,8%), diazepam (18,2%), alprazolam (12,1%) e bromazepam (10,6%). Resultados semelhantes podem ser observados em outros estudos, como o de Naloto *et al.* (2016), Veronez *et al.* (2022) e Bomfim *et al.* (2023).

Veronez *et al.* (2022), em seu estudo na cidade de Adamantina – SP, analisaram dados do SUS de 2015 e 2020, fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde de Adamantina, e encontraram resultados semelhantes aos de Freire *et al.* (2022), tanto em sua primeira pesquisa realizada em 2015 (nesta, clonazepam representou 52,6% do total; diazepam 37,4%; e bromazepam 10,0%) quanto em 2022, em meio à pandemia (nesta, clonazepam representou 63,2% do total; diazepam 24%; e bromazepam 12,7%; relatando aumento do uso de cada BZD, quando comparado com o ano de 2015). Por se tratar de um estudo realizado durante o período pandêmico, mais detalhes serão apresentados no item 4.1 (abaixo). Os autores encontraram resultados sociodemográficos semelhantes aos demais estudos, em que a maior parte dos usuários de BZDs são mulheres acima de 40 anos, como pode ser observado no Quadro 5.

Azevedo *et al.* (2016), realizaram um estudo, no qual foram analisadas as 27 capitais brasileiras, através dos dados de dispensação de medicamentos coletados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) e dados sociodemográficos coletados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e encontraram resultados diferentes dos estudos dos outros autores, com uma dominância do alprazolam sobre os demais benzodiazepínicos. Um dos motivos que explica essa diferença é que nos estudos de Azevedo e colaboradores foram incluídos dados referentes apenas às drogarias e farmácias da rede privada, com base nos dados do SNGPC, enquanto os demais estudos também incluíram dados pertencentes à rede pública (clonazepam e diazepam são distribuídos gratuitamente pelo SUS) (Rename, 2018). Assim como Freire *et al.*, (2022) Azevedo *et al.* (2016) apresentaram dados de todas as regiões do país, com uma dominância na distribuição média de

BZDs nas regiões sul/sudeste, enquanto a região norte, novamente, apresentou o menor valor DHD (Dose Diária Definida por 1000 habitantes por dia) por capital do país.

Fávero *et al.* (2017), entrevistaram 32 usuários de BZDs, homens e mulheres de 18 a 70 anos, em Curitiba – PR, e constataram em seu estudo que 84,4% dos pacientes entrevistados faziam uso de ansiolíticos mediante indicação médica, majoritariamente realizada por clínicos-gerais, enquanto 15,6% dos casos tratava-se de consumo sem prescrição, intermediado por familiares ou conhecidos. Assim como relatado nos outros estudos, Fávero *et al.* (2017), encontraram nos pacientes que faziam uso de ansiolíticos, um público de maioria feminino e idade média de 45 anos. Quanto a motivação para o uso, ansiedade, depressão e insônia foram os mais recorrentes. Praticamente 69% dos participantes relataram fazer uso destes medicamentos há anos e aproximadamente 65% relataram fazer uso diário. Outro dado relevante é que 30% dos participantes relataram tentativa de retirar o medicamento ao menos uma vez e não conseguiram, devido ao aparecimento de sintomas, como nervosismo, insônia, pânico, cefaleia e tremores. Esses sintomas estão relacionados à síndrome de abstinência, que tem as chances de desenvolvimento aumentadas quanto maior for o tempo de uso dos BZDs (Pétursson, 1994).

4.1 – Período pandêmico

Em março de 2020, foi estabelecida a pandemia pelo SARS-CoV-2 (COVID-19). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), houve um aumento de 25,6% nos casos diagnosticados de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) mundialmente. A preocupação com a saúde, o isolamento, o desemprego, o caos estabelecido inicialmente, o luto pelas vítimas está entre os possíveis motivos que causaram esse aumento. A população foi acometida por problemas mentais severos e encontraram nos ansiolíticos a solução para o controle das emoções (Cavalcante *et al.*, 2023; Araújo *et al.*, 2023).

Como dito anteriormente, Veronez *et al.* (2022) relataram um aumento significativo nos benzodiazepínicos distribuídos no ano de 2020, quando comparado ao

ano de 2015. O Quadro 5 resume a comparação entre os resultados das pesquisas dos anos de 2015 e 2020.

Quadro 5 – Resumo dos dados das pesquisas realizadas por Veronez *et al.* (2022), nos anos de 2015 e 2020.

	2015	2020
Total de BZDs distribuídos	10.081	13.210
Público Feminino	7.235	9.323
Público Masculino	2.846	3.887
26 a 40 anos	734	1.269
41 a 60 anos	3.852	5.469
61 a 80 anos	4.443	5.367

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

A análise dos resultados apresentados mostra aumento de aproximadamente 31% no número total de BZDs distribuídos: clonazepam aumentou 57,6%, bromazepam 66,1% e apenas o diazepam sofreu uma diminuição no número de prescrições, de aproximadamente 15,7% comparado a 2015. Foi observado também que, relativamente, o público de 26 a 40 anos foi o que apresentou maior aumento percentual, de 72,9%. Entre os motivos que podem explicar esse aumento podemos citar: o desemprego, o isolamento em “home office” e as preocupações financeiras, provocados pelo “lockdown”, que acometia principalmente aqueles que estavam no começo/meio de suas carreiras profissionais (Cavalcante *et al.*, 2023).

Araújo *et al.* (2023), por sua vez, realizaram um estudo entrevistando não indivíduos da população geral, mas sim profissionais da saúde, questionando-os sobre aumento na procura por ansiolíticos e antidepressivos, classes de fármacos, uso abusivo e dependência, diagnósticos e opiniões sobre possíveis decisões para diminuir a dependência destes fármacos. Ao todo, 6 profissionais participaram da pesquisa, todos possuindo de 8 a 20 anos de experiência na sua área de atuação. Todos os profissionais relataram aumento na procura de tais classes de fármacos, com um predomínio dos antidepressivos, por parte da população dos 32 aos 45 anos, o que se assemelha ao resultado encontrado por Veronez *et al.* (2022). Os profissionais também

identificaram predominância do sexo feminino e todos relataram perceber uso indevido (33,3%) e dependência (66,7%). Dos medicamentos com maior procura, o Clonazepam (Rivotril®) e a Fluoxetina (Prozac®, antidepressivo) foram os predominantes, mas, com relação à maior recorrência em casos de abuso/dependência, os BZDs se sobressaíram.

Bomfim *et al.* (2023) em seu estudo, analisaram dados de uma farmácia em uma Unidade Básica de Saúde do Distrito Federal, trazendo dados de 2019 até 2022, coletados do livro de registro de psicotrópicos desta farmácia. Esses autores relataram aumento significativo na distribuição de antidepressivos e ansiolíticos, com destaque para clonazepam solução gotas e diazepam, que apresentaram o maior aumento percentual de dispensas, quando comparados aos dados do ano de 2019. Isto pode ser observado através do Quadro 6.

Quadro 6 – Benzodiazepínicos dispensados entre os anos 2019 e 2020, como relatado no estudo de Bomfim *et al.* (2023).

	2019	2020	2021	2022
Clonazepam 2,5mg/ml	23 frascos	48 frascos (aumento de 208,7% em relação a 2019)	43 frascos (aumento de 186,9% em relação a 2019)	94 frascos (aumento de 408,7% em relação a 2019)
Diazepam 5mg	650 cps	1420 cps (aumento de 218,5% em relação a 2019)	1880 cps (aumento de 289,2% em relação a 2019)	1760 cps (aumento de 270,8% em relação a 2019)

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Antidepressivos, como a fluoxetina e a amitriptilina, também sofreram aumentos nos anos de 2020 e 2022.

Os benzodiazepínicos são a primeira escolha, tanto por parte dos médicos prescritores quanto por parte dos consumidores, no tratamento de transtornos de saúde mental, especialmente aqueles relacionados à ansiedade e ao sono. Ano após ano, o número de usuários cresce expressivamente em todo território mundial e, também, cresce o número de dependentes e indivíduos que fazem uso indevido. Entretanto, não há um único responsável por essa situação. Embora a atuação médica seja importante na patologização, ela também tende a acontecer por outros profissionais da saúde e até

mesmo agentes sociais, como os próprios pacientes, familiares e associações, frequentemente enviesados pela cultura da medicalização excessiva (Alves *et al.*, 2021). Com a pandemia e suas consequências, houve um aumento explosivo no consumo dos ansiolíticos e antidepressivos, o que era esperado, tendo em vista que situações de calamidades sempre estiveram relacionadas ao aumento de estados de ansiedade e de outros transtornos mentais. Majoritariamente, os indivíduos que mais relatam esses transtornos mentais são mulheres (em parte devido à maior preocupação com a saúde em relação aos homens) adultas na faixa de 25 aos 40 e poucos anos. Contudo, os mais afetados pelos efeitos adversos são os idosos, pois há relação entre o avanço da idade com polifarmácia e multimorbidade, facilitando interações medicamentosas e iatrogenia. Além disso, os BZDs podem provocar ataxia, sedação excessiva e aumento no número de quedas, que nos idosos é uma preocupação da saúde pública.

5. Conclusão

Podemos perceber que apesar do número de consumidores nacionais dos benzodiazepínicos ser extremamente elevado, a grande maioria apresenta receituário médico na hora da dispensação. Portanto, as vendas ilícitas não são estatisticamente significantes, demonstrando êxito no programa de controle desses medicamentos quanto à dispensação. Contudo, ao analisarmos os dados de indivíduos que relataram uso crônico, dependência e abuso, observamos que ainda existem falhas a serem resolvidas. Seja tanto pela melhor capacitação de profissionais da área da saúde (no âmbito do acompanhamento junto ao paciente), quanto por uma maior difusão de conhecimentos ao cidadão comum (relatando os diversos riscos e efeitos adversos destes medicamentos), é necessária tomada de decisões e intervenções por parte de órgãos regulatórios, como a ANVISA. Cabe aos profissionais da saúde no geral, um acompanhamento mais atento e humano para com seus pacientes, orientando-os e preocupando-se com a melhora do estado de saúde mental desses pacientes. Quanto aos pacientes que fazem uso dos benzodiazepínicos, é necessário encorajá-los e orientá-los a realizar o desmame, sempre que possível, em prol de seu bem-estar.

Referências

- ALMEIDA, T. S. O. *et al.* Farmacocinética dos benzodiazepínicos e popularização do seu uso por idosos: aspectos correlatos à saúde mental. **Envelhecimento Humano: Perspectivas e Abordagens Multidisciplinares**, Campina Grande: EDUEG, p. 155-169, ISBN 978-85-8001-194-4, 2017. Disponível em: <https://livros.editora.ufcg.edu.br/index.php/edueg/catalog/book/115>. Acesso em: 15 mai. 2024.
- ALVES, A. M. *et al.* Medicalização do luto: limites e perspectivas no manejo do sofrimento durante a pandemia. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 9, p. e00133221, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00133221>. Acesso em: 25 abr. 2024.
- ARAÚJO, E. O. *et al.* O Aumento do uso de antidepressivos e ansiolíticos pós pandemia e seus impactos. In: BATISTA, C. E. R.; KLAUSS, J.; FREITAS, P. G. (org). **Psicologia e Cultura: Abordagens, reflexões e implicações da psicologia na sociedade contemporânea**, volume 1. [S. l.]: Editora e-Publicar, 2023 cap. 4, p. 46-59. Disponível em: <https://doi.org/10.47402/ed.ep.c2311294289>. Acesso em: 13 mar. 2024.
- AZEVEDO, A. P. *et al.* Hipnóticos. São Paulo: **Rev. Neurociências**, v. 12, n. 4, p. 198-208, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.34024/rnc.2004.v12.8851>. Acesso em: 28 abr. 2024.
- AZEVEDO, A. J. P. *et al.* Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. **Ciência saúde coletiva**, v. 21, n. 1, p. 83–90, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232015211.15532014>. Acesso em: 21 abr. 2024.
- BERNIK, M. A. *et al.* Benzodiazepínicos: Padrões de Uso, Tolerância e Dependência. São Paulo: **Arquivo Neuro-Psiquit**, v. 48, n. 1, p. 131-137, 1990. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1990000100020>. Acesso em: 17 dez. 2023
- BERNIK, M. A. *et al.* **Benzodiazepínicos: Quatro décadas de experiência**. São Paulo: EDUSP, 1999. 242p.
- BOMFIM, A., ROCHA, J. S. M. JUNIOR, C. G. Perfil do consumo de antidepressivos e benzodiazepínicos em uma UBS do Distrito Federal durante a Pandemia da COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 3, p. e28112340857, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i3.40857>. Acesso em: 03 mai. 2024.
- BOYD, A. *et al.* Gender differences in psychotropic use across Europe: results from a large cross-sectional, population-based study. **European Psychiatry**, v. 30, n. 6, p. 778-788, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.05.001>. Acesso em: 06 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 277, de 16 de abril de 2019. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União**: seção 1, n. 74, p. 200. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0277_16_04_2019.pdf. Acesso em: 20 fev. 2024.

BASTOS, F. I. P. M. *et al.* (org.). **III Levantamento nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira**. Rio de Janeiro: ICICT/FIOCRUZ, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34614>. Acesso em: 02 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf. Acesso em: 30 jan. 2024

CAVALCANTE, A. C. N. *et al.* O uso abusivo de benzodiazepínicos em razão da pandemia Covid-19. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 3, p. e26212340760, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i3.40760>. Acesso em: 25 jan. 2024.

CRUZ, A. V. *et al.* Uso crônico de diazepam em idosos atendidos na rede pública em Tatuí-SP. **Rev. Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, v. 27, n. 3, p. 259-267. 2006. ISSN 1808-4532. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/555>. Acesso em: 30 dez. 2023.

CUNHA, C. D. A. *et al.* Benzodiazepine use and associated factors in elderly in the city of Dourados, MS, Brazil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 64, n. 3, p. 207-212, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000080>. Acesso em: 19 fev. 2024.

FÁVERO, V. R., SATO, M. O. SANTIAGO, R. M. Uso de Ansiolíticos: Abuso ou Necessidade?. **Visão Acadêmica**, v. 18, n. 4, 2018. ISSN 1518-8361. Disponível em: <https://doi.org/10.5380/acd.v18i4.57820>. Acesso em: 19 abr. 2024.

FREIRE, M.B.O. *et al.* Utilização de benzodiazepínicos em idosos brasileiros: um estudo de base populacional. **Rev. Saúde Pública**, v. 56, n. 10, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003740>. Acesso em: 08 fev. 2024.

GOMES, F. I. F. *et al.* GABAergic transmission and modulation of anxiety: A review on molecular aspects. **Brazilian Journal of Biological Sciences**, v. 6, n. 12, p. 9-16, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.21472/bjbs.061202>. Acesso em: 19 fev. 2024

JUNKES, L., MENDLOWICZ, M. V., SHADER, R., NARDI, A. E. Leo Sternbach and the benzodiazepines 60 years on: A revolutionary treatment for anxiety disorders.

Pharmacological Research, v. 207, 2024. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107310>. Acesso em: 15 out. 2024.

KATZUNG, B. G. *et al.* **Basic and clinical pharmacology**. 14th. ed. United States of America: McGraw-Hill Education, 2018.

LADER, M. Benzodiazepines: the opium of the masses. **Neuroscience**, v. 3, n. 2, p. 159-65, 1978. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(78\)90098-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(78)90098-2) PMID: 32497. Acesso em: 05 abr. 2024

LADER, M. Benzodiazepines: a risk-benefit profile. **CNS Drugs**, v. 1, n. 5, p. 377-387, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00023210-199401050-00008>. Acesso em: 08 abr. 2024

LOPES, F. P. M. B. **Benzodiazepinas: Consumo em Portugal e impacto na saúde pública**. 2019. 67 p. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, 2019. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43304/1/MICF_Francisco_Lopes.pdf. Acesso em: 09 jan. 2024.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2024.

NALOTO, D. C. C. *et al.* Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 4, p. 1267–1276, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232015214.10292015>. Acesso em: 15 mar. 2024.

PÉTURSSON, H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. **Addiction**, v. 89, p. 1455-1459, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1994.tb03743.x>. Acesso em: 15 fev. 2024.

QUINLAN, J., COX, F. Acute pain management in patients with drug dependence syndrome. **PAIN Reports**, v. 2, n. 4, p e611, 2017. Disponível online em: <http://dx.doi.org/10.1097/PR9.0000000000000611>. Acesso em: 17 jan. 2024.

SCHEFFER, M. *et al.* **Demografia médica no Brasil 2020**. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Conselho Federal de Medicina, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1436680>. Acesso em: 28 dez. 2023.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

TYRER, P., *et al.* Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy. **Lancet** (London, England), v. 1, p. 1402-1406. 1983. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)92355-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)92355-3). Acesso em: 05 mar. 2024

VERONEZ, F. S. *et al.* Estudo sobre o uso de benzodiazepínicos no município de Adamantina. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 4, p. 13618–13631, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n4-136>. Acesso em: 01 mar. 2024