



**FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE**

**PÂMELA MIKHAELY LINDNER**

**BENZODIAZEPÍNICOS:  
UMA REVISÃO QUANTO AOS ASPECTOS  
FARMACOLÓGICOS, AO RISCO, DEPENDÊNCIA E ABUSO**

ARIQUEMES - RO

2017

**Pâmela Mikhaely Lindner**

**BENZODIAZEPÍNICOS:  
UMA REVISÃO QUANTO AOS ASPECTOS  
FARMACOLÓGICOS, AO RISCO, DEPENDÊNCIA E ABUSO**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel.

Profº Orientador: André Tomaz Terra Júnior

Ariquemes – RO

2017

**Pâmela Mikhaely Lindner**

**BENZODIAZEPÍNICOS:  
UMA REVISÃO QUANTO AOS ASPECTOS  
FARMACOLÓGICOS, AO RISCO, DEPENDÊNCIA E ABUSO**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Ms. André Tomaz Terra Júnior  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente FAEMA

---

Prof. Ms. Clóvis Dervil Apparatto Cardoso Júnior  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente FAEMA

---

Prof. Esp. Jucélia da Silva Nunes  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente FAEMA

Ariquemes, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2017

A **Deus** por ser minha luz, direção e refúgio, aos meus pais e ao meu amor pelo incentivo e apoio incondicional.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus** que permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitária, mas que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer.

Aos meus pais **Valdir Lindner** e **Lenice D. Lindner** pelo amor, incentivo e apoio incondicional e por me ensinarem a trilhar os caminhos do bem e a buscar com árduo trabalho a concretização dos meus sonhos.

Ao meu amado esposo **Jadson S. Freire**, que esteve presente em todos os momentos do meu curso, pela compreensão, paciência e sempre me incentivando a ir adiante com os meus estudos.

Ao meu Prof. Orientador Ms. **André Tomaz T. Júnior** pela dedicação e paciência em todas as etapas deste trabalho de conclusão de curso e não ter desistido de mim em seu pouco tempo disponível.

Aos professores de curso, pois trilharam comigo mais uma etapa importante da minha vida.

Aos meus colegas de sala, pela força e incentivos, principalmente a minha querida amiga **Kamila S. Santana** pela imensa ajuda e dicas neste trabalho, que nossa amizade dure muito além dos muros dessa faculdade.

A todos que, de algum modo, colaboraram para a realização e finalização deste trabalho.

## RESUMO

Desde a idade antiga, o homem vem utilizando substâncias capazes de aliviar tensão das atividades, desgaste físico e mental no seu cotidiano, com as mudanças de hábitos de vida da população é possível observar uma crescente busca por medicamentos que venham aliviar sintomas como estresse e ansiedade. Essa busca acentuada, juntamente com prescrições médicas 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. Neste contexto, a proposta desse trabalho é avaliar, através de uma revisão bibliográfica, os aspectos farmacológicos dos BZDs, através do levantamento de bases de dados encontrados na literatura já existente. Mostrando a importância da intervenção Farmacêutica na terapia dos BZDs, contribuindo para o uso racional de medicamentos e consequentemente a melhoria da qualidade de vida dos usuários desses fármacos.

**Palavras-chave:** Benzodiazepínicos; Aspectos Farmacológicos; Uso Prolongado; Efeitos Colaterais.

## ABSTRACT

From an old age, man has been using stimulus methods, physical and mental conditions, his daily life with the change of living habits of the population and life is in search of prescription drugs that come to alleviate symptoms like stress and anxiety. This sharp search, coupled with inappropriate medical prescriptions of professionals not prepared for the increasing misuse of benzodiazepine class drugs (BZDs), increasing a likelihood of adverse reactions, intoxication and also dependence on these drugs. In this context, a proposal of work and evaluation, through a bibliographical review, the pharmacological products of BZDs, through the survey of databases found in the existing literature. The importance of the Pharmaceutical intervention in the BZD therapy, contributing to the rational use of medicines and, consequently, the better in the quality of life of the companies.

**Keywords:** Benzodiazepines; Pharmacological Aspects; Prolonged Use; Side effects.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química do Clordiazepóxido.....	16
Figura 2 – Estrutura do receptor GABA.....	19
Figura 3 – Estrutura química do Alprazolam.....	22
Figura 4 – Estrutura química do Clonazepam.....	23
Figura 5 – Estrutura química do Clordiazepóxido.....	24
Figura 6 – Estrutura química do Clorazepato.....	24
Figura 7 – Estrutura química do Diazepam.....	25
Figura 8 – Estrutura química do Flurazepam.....	26
Figura 9 – Estrutura química do Halazepam.....	26
Figura 10 – Estrutura química do Lorazepam.....	27
Figura 11 – Estrutura química do Oxazepam.....	28
Figura 12 – Estrutura química do Prazepam.....	28
Figura 13 – Estrutura química do Temazepam.....	29
Figura 14 – Estrutura química do Triazolam.....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABP	Associação Brasileira de Psiquiatria
AF	Atenção Farmacêutica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BZDs	Benzodiazepínicos
Ca <sup>2+</sup>	Cálcio
Cl <sup>-</sup>	Cloreto
GABA	Ácido-gama-aminobutírico
K <sup>+</sup>	Potássio
MS	Ministério da Saúde
Na <sup>+</sup>	Sódio
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Pan-Americana de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
TGI	Trato Gastrointestinal

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
<b>4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>15</b>
4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS.....	15
4.2 MECANISMO DE AÇÃO.....	17
4.3 FARMACODINÂMICA DOS BZDs.....	18
4.4 FARMACOCINÉTICA DOS BZDs.....	19
4.5 EFEITOS COLATERAIS.....	20
4.6 CLASSIFICAÇÃO.....	21
4.7 INDICAÇÕES E USO PROLONGADO.....	30
4.8 PAPEL DO FARMACÊUTICO NA DISPENSAÇÃO E COMERCIALIZAÇÃO DOS BZDs.....	31
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>35</b>

## INTRODUÇÃO

Desde a idade antiga, o homem vem utilizando substâncias capazes de aliviar tensão das atividades, desgaste físico e mental no seu cotidiano. Essa procura vem sendo maior nos dias contemporâneos pelo fato das mudanças de hábitos populacionais atuais. Com o avanço da medicina, novas drogas e fármacos foram sintetizados destinados para tal finalidade. (FORSAN, 2010; CORREIA, 2002).

A descoberta do primeiro medicamento da classe dos Benzodiazepínicos (BDZs) foi acidental em meados da década de 1950, o Clordiazepóxido foi o primeiro fármaco dessa classe, já apresentava na sua fase de experimentação pré-clínica poderosos efeitos anticonvulsivantes e antiagressivos, além de uma baixa toxicidade. Nas primeiras experiências clínicas, o Clordiazepóxido demonstrou a redução significativa da ansiedade e tensão, pesquisadores comprovaram a eficácia do medicamento e do tratamento bem-sucedido de pacientes, muitos dos quais, até então, tinham-se mostrado refratários a todas as outras modalidades de tratamento. Após cansativas avaliações clínicas, o Clordiazepóxido foi lançado no mercado em 1960, apenas trinta meses após as primeiras observações dos efeitos psicofarmacológicos do fármaco. (BERNIK, 1999; ORLANDI NOTO, 2005).

Assim que descobertos e comercializados, houve uma aceitação imediata e ampla da classe médica como uma alternativa segura à classe dos Barbitúricos e outros sedativos utilizados anteriormente para o tratamento dos transtornos relacionados com a ansiedade. (CORREIA, 2002a; SEBASTIÃO, 2004).

Os BZDs constituem uma classe de psicotrópicos mais comumente utilizados na prática clínica. Sendo também a classe de medicamentos mais prescritos e consumidos no mundo, esse fato deve as suas quatro atividades principais: ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante e relaxante muscular. Com o número crescente de prescrições e da sua popularização dos BZDs, surgiram preocupações com relação ao controle e ao uso crônico dessas drogas, sendo assim, se tornou uma classe de medicamentos regulamentada pela Agência

Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Portaria 344 de 12 de maio de 1998, por se tratar de uma classe com alto risco de abuso e dependência pelos seus usuários (CRUZ, 2009; ANDREATINI, 2001; BRASIL, 1998; CEBRID, 2003).

Segundo OTONI (2011) o uso prolongado desses fármacos, por períodos superiores há 40 dias pode adquirir ao desenvolvimento de tolerância, abstinência e dependência, especialmente por pacientes em tratamentos para alívio de estresse, de doenças psiquiátricas, idosos e usuários de drogas.

A orientação relacionada ao uso dos BZDs é um aspecto muito importante para diminuir a incidência dos efeitos colaterais. O Farmacêutico se torna essencial uma vez que o paciente vai iniciar o seu tratamento, e muitas vezes não conhece bem o seu efeito, surgindo inúmeras dúvidas. Reservando a este profissional promover uma dispensação responsável e segura através de orientações, e deste modo evitando problemas futuros relacionados aos BZDs, possibilitando assim melhores resultados quanto ao uso racional desta classe de medicamentos. (CARLINI, 2002; SILVA, 2012).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Ressaltar os aspectos farmacológicos dos BZDs quanto ao seu mecanismo de ação, potencial de abuso e alto risco de dependência.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos da classe dos BZDs.
- Ilustrar o mecanismo de ação dos BZDs.
- Explicar os principais efeitos adversos dos BZDs.
- Abordar sobre o potencial de abuso e o alto risco de dependência em relação ao seu uso crônico.
- Discutir o papel do Farmacêutico na orientação do usuário sobre o uso racional dos BZDs com o intuito de minimizar os riscos causados pela automedicação.

### 3. METODOLOGIA

Esta Revisão bibliográfica foi elaborada através do levantamento de dados encontrados na literatura já existente. Foram realizadas pesquisas bibliográficas por meio de livros dispostos no acervo da biblioteca Júlio Bordignon da Faculdade de Educação e meio Ambiente – FAEMA, e bases de dados como: *Scientific Electronic Libray Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (RBCF) e Artigos originais de revisão, utilizando os seguintes descritores: Benzodiazepínicos; Aspectos Farmacológicos; Uso Prolongado; Efeitos Colaterais.

Para a construção dos elementos textuais foram considerados os critérios de inclusão como artigos disponíveis na íntegra, publicados em sites confiáveis e no idioma em português, publicados no período de 1998 a 2017, foram selecionados artigos com o título que contenha referências aos descritores. Já os critérios de exclusão, foram excluídos artigos que só disponibiliza o resumo, idioma diferente do português, títulos que não condizem com os descritores e texto sem elementos relevantes ao estudo.

O processo de levantamento, análise e estruturação do conteúdo ocorreu no período entre os meses de Março de 2017 a Novembro de 2017.

## 4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

Desde a idade antiga, o homem vem utilizando substâncias capazes de aliviar a tensão, desgaste físico e mental no seu cotidiano. Com o avanço da medicina, novas drogas e fármacos foram sintetizados e destinados para esse fim. (FORSAN, 2010a).

O Etanol foi a primeira substância utilizada com efeito relaxante pelo homem, sendo uma substância química caracterizada por causar alterações no seu nível de consciência, ou produzir reações físicas e mentais temporariamente prazerosas, que até hoje continua sendo muito utilizado como meio de acalmar a ansiedade. (BALLONE, 2005).

Na segunda metade do século XIX, foram introduzidos na prática médica sob a forma de sedativos, sais e compostos com efeitos similares aos do Etanol, tais como: Brometos, usados pela primeira vez por Locock, em 1857. Paraldeído descoberto por Wildenbusch, em 1829 e introduzido como hipnótico por Cervello em 1882. Hidrato de Cloral preparado por Liebig, em 1832. Após inúmeros pacientes utilizando essas drogas, foram constatados que os efeitos cumulativos dos sais poderiam provocar delírio tóxico e descobriu-se também que o Paraldeído poderia induzir estados psicóticos. Esses efeitos indesejáveis, aliados à limitada eficácia clínica, resultaram em drástica redução do uso dessas drogas. (BERNICK, 1999a; COELHO, 2006; KOROLKOVAS, 2008 p.137).

Com o objetivo de desenvolverem drogas com baixos efeitos colaterais e toxicidade reduzida, foi sintetizado o primeiro agente orgânico reconhecido com atividade anticonvulsivante, hipnótico e sedativo, o Fenobarbital, comercializada como Luminal® pela empresa Farmacêutica Bayer em 1912. (GOODMAN & GILMAN, 2005).

Por muito tempo os Barbitúricos foram drogas de primeira escolha para o tratamento da ansiedade, obtiveram grande aceitação da classe médica. Porém os pacientes só apresentavam melhora no seu quadro de ansiedade sob efeito de sedação, o que afetava a capacidade intelectual e motora dos pacientes. Estimulando consideravelmente as possibilidades de abuso e dependência, assim

como os riscos provocados por superdosagens, que ocorriam em doses muito próximas da faixa terapêutica. Com isso houve um declínio na sua prescrição e adesão ao tratamento. Intensificando os esforços pela busca de agentes ansiolíticos mais seguros e não-sedantes. (BERNICK, 1999a; GERAIS, 2010).

O Cloridrato de Clordiazepóxido estrutura demonstrado na Figura 1. Foi o primeiro BZD lançado no mercado, e sua descoberta ocorreu de forma acidental, durante o processo de síntese. O lançamento do Clordiazepóxido com o nome comercial Librium® em 1960 causou grande impacto no tratamento dos distúrbios da ansiedade, isso devido sua eficácia, segurança e poderosos efeitos anticonvulsivos e antiagressivos. (OLIVIER; FITZ; BABIAK, 1998; GERAIS, 2010a; SILVA, 1999).

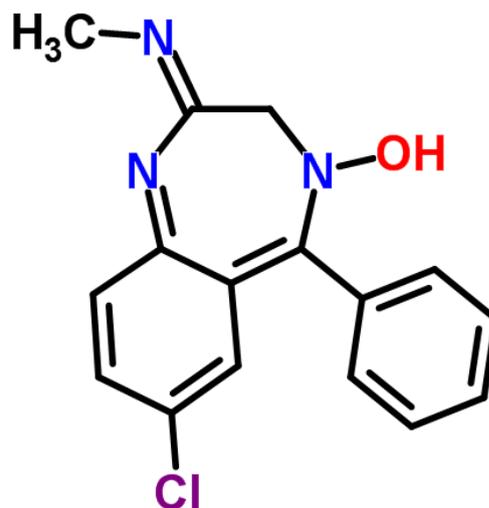


Figura 1 - Estrutura química do Clordiazepóxido  
Fonte: SILVA (2006).

Os primeiros BZDs fármacos classificados como Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) foram sintetizados pelo Doutor Leo Sternbach, que então trabalhava para AF. Hoffmann – La Roche Ltda. Em seu laboratório de pesquisas em New Jersey – EUA. Recebeu esse nome pela sua estrutura central consistir em um anel de benzeno fundido com um de sete membros de 1,4-diazepina. (SILVA. J, 1999; GUIMARÃES, 2013).

Com sua aceitação imediata, a indústria Farmacêutica veio a desenvolver medicamentos com o perfil farmacológico similar aos BZDs, nas três décadas após a sua descoberta, foram sintetizadas mais de cinquenta novas substâncias derivadas

do Clordiazepóxido, tornaram-se disponíveis para terapia no mundo inteiro. Atualmente, os BZDs são considerados a maior classe de medicamentos sedativos e os mais consumidos no mundo. (FIRMINO, 2008; BASILE, 2014).

Com o crescimento extraordinário desses fármacos, os BZDs ficaram conhecidos como as “pílulas milagrosas”, evidentemente a indústria Farmacêutica teve um papel fundamental no marketing do medicamento, trabalhando com extremas habilidades e estratégias promocionais, mostrando apenas os aspectos favoráveis a segurança do medicamento. Com a influência da propaganda, levou os clínicos gerais e pacientes acreditaram que essas drogas curavam qualquer enfermidade relacionada com o stress e tensões cotidianas, isso fez com que as prescrições viessem a virar rotina, favorecendo o uso indiscriminado e abusivo, negligenciando os efeitos adversos relacionados com o uso crônico. (ORLANDI NOTO, 2005a).

Tornava-se, no entanto, evidente que, apesar de sua eficácia e segurança, os BZDs poderiam causar problemas de dependência e abstinência em certos pacientes devido ao seu uso crônico e abusivo. Especialistas renomados manifestaram suas preocupações e orientaram que fossem impostas limitações ao uso dos BZDs, tanto no âmbito da comunidade médica como fora dela. Geradas por uma análise da relação risco/benefício. (DOBLE, 1998).

## 4.2 MECANISMO DE AÇÃO

Ao longo de quinze anos que se prosseguiram após o lançamento dos BZDs, nenhum cientista sabia realmente como eles funcionavam. Evidenciando indiretamente que os BZDs interagiam com neurotransmissão Colinérgica, Noradrenérgica, Dopaminérgica e Serotoninérgica. Evidências que ajudaram para estabelecer uma teoria simples e não equivocada sobre os mecanismos dessas drogas. Pesquisadores da Hoffmann-La Roche em uma série de experiências demonstraram que a potencialização dos BZDs está vinculada à ativação do sistema GABAérgica. Nos anos seguintes em trabalhos de pesquisa, demonstrou-se que a potencialização das respostas do GABA pelo BZDs podia ser observada em todo o SNC. Apresentando grandes concentrações de determinados aminoácidos que se unem a receptores de neurônios pós-sinápticos, procedendo, assim, como

neurotransmissores inibitório ou excitatórios. (DOBLE, 1998a; BITTENCOURT, 2000; BRUNTON, 2001, p.376).

Os BZDs agem de forma estruturalmente específico no organismo, eles precisam atuar seletivamente nos receptores do neurotransmissor GABA para produzir sua ação farmacológica, sendo o GABA o principal aminoácido inibitório do SNC. E ao se ligarem a este receptor, os BZDs aumentam sua afinidade pelo neurotransmissor, levando ao aumento da frequência de abertura do canal de íons de Cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) resultando em hiperpolarização da membrana, diminuindo sua capacidade de excitação. (LEITE, 2008; MACÊDO, 2005; MACHADO, 2005).

Os receptores do neurotransmissor GABA podem ser divididos em dois tipos: Ionotrópicos (GABAA e GABAC) e os Metabotrópicos (GABAB). Os receptores GABAA e GABAC tem a função de abrir um canal iônico de  $\text{Cl}^-$  intrínseco polar, permitindo que um amplo influxo de  $\text{Cl}^-$  nas células e tornem a membrana hiperpolarizada, diminuindo sua excitabilidade. Já o receptor GABAB atua com proteínas G heterotriméricas, que ativam os canais iônicos de Potássio ( $\text{K}^+$ ) e inibem os canais de Cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) regulados por voltagem dependente. Os BZDs são fármacos de alta semelhança e altamente seletivos aos receptores GABAA, atuam como moduladores alostéricos positivos, potencializando a regulação dos canais de  $\text{Cl}^-$  na presença de GABA (FORMAN, 2008; PORTO, 2007).

#### 4.3 FARMACODINÂMICA DOS BZD

As ações farmacológicas dos BZDs são as causas essenciais de grande aceitação médica e de doentes em geral. Eles atuam como moduladores alostéricos positivos e interage com o receptor GABAA, sendo sua estrutura formada por cinco unidades de proteínas, sendo duas unidades alfa, duas unidades beta e uma unidade gama, representados pela Figura 2. Assim como ocorre para muitas substâncias, os efeitos farmacodinâmicos dos BZDs são necessariamente mediados por sua interação com sítios de reconhecimento no SNC. Os BZDs se ligam especificamente na porção alfa do receptor formando um complexo entre o receptor GABAA e o canal de  $\text{Cl}^-$ , aumentando a afinidade do neurotransmissor GABA pelo

receptor GABA<sub>A</sub> provocando uma maior frequência de abertura de canais de Cl<sup>-</sup> resultando em hiperpolarização da membrana e diminuição da excitabilidade neuronal induzindo o sono e melhora da ansiedade. (GOODMAN, 2006; OGA, 2008a).

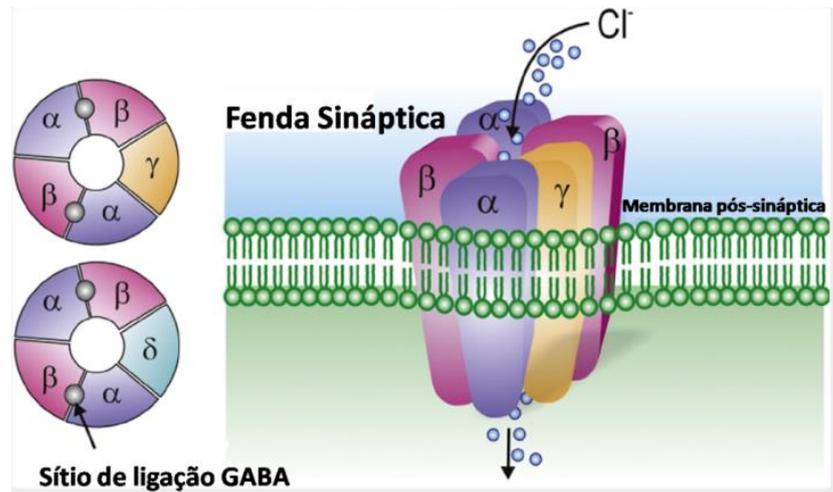


Figura 2 - Estrutura do receptor GABA  
Adaptada de JACOB et al., (2008)

Os BZDs atuam como agonistas alostéricos fracos e só produzem efeitos se o neurotransmissor GABA estiver presente, e essa ação faz com que sejam mais seguros do que outras classes de medicamentos, como os Barbitúricos. Os BZDs 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<sub>A</sub>. (Rang & Dale, 2011a).

#### 4.4 FARMACOCINÉTICA DOS BZDs

Os BZDs são absorvidos pelo trato gastrointestinal (TGI), obtendo uma concentração plasmática de aproximadamente uma hora. Eles podem ser administrados pelas vias: oral, intravenosa, intramuscular e transmucosa. Possui biotransformação hepática mediadas pela ação das isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 pertencentes ao citocromo P450. Essas isoenzimas estão envolvidas no metabolismo de muitos antidepressivos, o que torna preocupante em casos de uso concomitante, pois pode ocorrer diminuição da taxa de metabolização. A excreção

dos BZDs é renal, na forma de conjugados de glicuronídios ou metabólitos oxidados, e em menor quantidade nas fezes. (OGA, 2008; FUCHS, WANNMACHER, 2010).

Uma característica importante é a facilidade que os BZDs possuem para penetrar em uma membrana biológica, sua alta lipossolubilidade permite atravessar a barreira hematoencefálica e placentária levando as chances de causar anomalias congênitas e problemas neonatais. Podendo também ser excretados no leite materno ocasionando sedação e outros problemas no recém-nascido. (GOLAN, 2009; Rang & Dale, 2011; BARRETO, 2016).

#### 4.5 EFEITOS COLATERAIS

Devido à relativa garantia sobre a segurança dos BZDs frente aos Barbitúricos e demais sedativos, os efeitos colaterais e os riscos de seu uso nos dias atuais são frequentemente subestimados e podem ser divididos em Efeitos tóxicos decorrentes da superdosagem aguda; Efeitos adversos que ocorrem durante o uso terapêutico; Tolerância e dependência. Os BZDs são considerados mais seguros que outros ansiolíticos e hipnóticos em relação à toxicidade aguda, causando sono prolongado sem depressão grave da respiração ou da função cardiovascular. No entanto, na presença de outros depressores do SNC como o Etanol, os BZDs podem causar depressão respiratória grave ou até ameaça à vida. Os principais efeitos colaterais durante o uso terapêuticos são a sonolência, confusão, amnésia e comprometimento da coordenação, o que afeta as habilidades manuais como o desempenho ao volante. A tolerância ocorre com todos os BZDs e a dependência que é seu principal inconveniente. (Rang & Dale, 2007; DA LUZ CARVALHO, 2006; ALVARENGA, 2012).

Os BZDs demonstram efeitos colaterais como tontura, zumbidos, ataxia, letargia, diminuição da atividade psicomotora, prejuízo da memória e a reação paradoxal. Além da síndrome da abstinência, que é um dos efeitos adversos mais importante caracterizado pela dependência do medicamento, que pode variar de indivíduo para indivíduo. Tais efeitos podem levar a pessoa a ter uma conduta social inconveniente como à desinibição, os efeitos como alteração do apetite, visão

borrada, euforia e presença de náuseas são menos populares. (HUF et al., 2000; RODRIGUES, 2006).

A orientação relacionada ao uso dos BZDs é um fator muito importante para minimizar a incidência dos efeitos colaterais. Os pacientes que utilizam os BZDs devem ser orientados sobre a ocorrência da diminuição da atenção que, conseqüentemente, pode aumentar o risco de acidentes com automóveis e outras atividades psicomotoras. (AUCHEWSKI, 2004a, p.3).

#### 4.6 CLASSIFICAÇÃO

Os BZDs podem ser classificados de acordo com o tempo de meia vida plasmática, isto é, o tempo que a droga permanece na corrente sanguínea até que a metade dela tenha sido eliminada. Sendo eles de ação curta, intermediária e longa. Como demonstra a Tabela 1. (COGO et al., 2006; NASTASY, RIBEIRO, MARQUES, 2008; LARINI, 2008).

Tabela 1 - Classificação dos BZD pelo tempo de meia vida plasmática

<b>Fármaco</b>	<b>Início de Ação</b>	<b>Meia Vida</b>	<b>Fórmula Molecular</b>
Alprazolam	Intermediário	Intermediária	$C_{17}H_{13}ClN_4$
Clonazepam	Intermediário	Curta	$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$
Clordiazepóxido	Intermediário	Longa	$C_{16}H_{14}ClN_3O$
Clorazepato	Rápido	Longa	$C_{16}H_{11}ClN_2O_3$
Diazepam	Rápido	Longa	$C_{16}H_{13}ClN_2O$
Flurazepam	Rápido	Longa	$C_{21}H_{23}ClFN_3O$
Halazepam	Intermediário	Longa	$C_{17}H_{12}ClF_3N_2O$
Lorazepam	Intermediário	Intermediária	$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$
Oxazepam	Lento	Curta	$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$
Prazepam	Lento	Longa	$C_{19}H_{17}ClN_2O$
Temazepam	Lento	Intermediária	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$
Triazolam	Rápido	Curta	$C_{17}H_{12}Cl_2N_4$

Fonte: Adaptado de NASTASY, RIBEIRO, MARQUES (2008).

As vantagens dos medicamentos de meia-vida longa sobre os de meia-vida curta incluem doses menos frequentes, menos variação nas concentrações no plasma e fenômenos de abstinência menos graves. As desvantagens incluem acúmulo do medicamento no organismo, aumento do risco de comprometimento psicomotor diurno e aumento da sedação diurna. A insônia rebote e a amnésia anterógrada são consideradas mais problemáticas com os medicamentos de meia-vida curta em relação aos de meia-vida longa. (SADOCK et al., 2007).

Alprazolam, pertencente a classe de BZDs, de nome químico 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo-(4,3-alfa) (1,4) benzodiazepina, triazolo análogo da classe de 1,4-benzodiazepínicos, cuja estrutura está representada na Figura 3. Após a administração via oral é facilmente absorvido. Os picos de concentração plasmática ocorrem em 1 a 2 horas após a administração, os picos são proporcionais as doses administrada. Os metabólitos predominantes são o alfa-Hidroxi-alprazolam e uma Benzofenona derivada do Alprazolam. O Alprazolam e seus metabólitos são excretados principalmente através da urina. Presume-se que o Alprazolam atravesse a placenta e seja excretado pelo leite materno. (BRASIL, 2003a).



Figura 3 - Estrutura química do Alprazolam

Fonte: BRASIL (2003)

Clonazepam, pó cristalino branco, insolúvel em água, medicamento indicado para distúrbios epiléticos, transtornos de ansiedade e humor, síndromes psicóticas, tratamento da síndrome das pernas inquietas, vertigem relacionados á perturbação do equilíbrio e síndrome da boca ardente. Conhecido comercialmente como Rivotril®, é quase completamente absorvido após a administração via oral. A

biodisponibilidade absoluta é maior do que 90%. As concentrações plasmáticas máximas de Clonazepam são alcançadas dentro de 2-3 horas após a administração oral. O Clonazepam é biotransformado no fígado e após esse processo, seus metabólitos são eliminados na urina e bile. A biotransformação ocorre principalmente pela redução do grupo 7-nitro para o derivado 4-amino. A meia-vida de eliminação de Clonazepam é de 33 a 40 horas. A família do Citocromo P450 desempenham importante papel no metabolismo de clonazepam, particularmente na nitroredução de clonazepam em metabólitos farmacologicamente inativos. Os metabólitos estão presentes na urina sob a forma livre e como componentes conjugados (glucuronídeo e sulfato). Possui um tempo de meia-vida de 30 a 40 horas para ser eliminado. Sua estrutura química está representada pela Figura 4. (BRASIL, 2003a; SILVA, 2016).

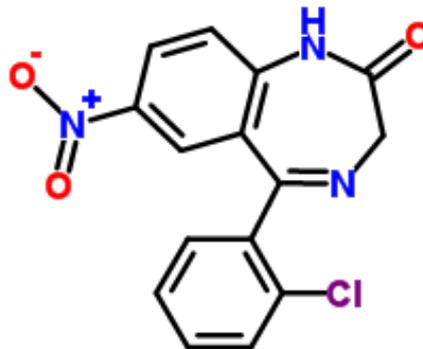


Figura 4 - Estrutura química do Clonazepam

Fonte: BRASIL (2003)

Clordiazepóxido, sua estrutura química está representado pela Figura 5. É um medicamento útil no alívio da ansiedade e da tensão nervosa, pode diminuir o controle dos sintomas parkinsonianos em pacientes com Parkinson. É bem absorvido por via oral, sendo sua taxa de ligação protéica de 96%; a biotransformação hepática origina metabólitos ativos. Sua meia-vida de eliminação é longa. Sua excreção é renal. O Clordiazepóxido atravessa a barreira placentária e aparece em pequenas doses no leite materno. (BRASIL, 2003a; MANSILHA, 2002).

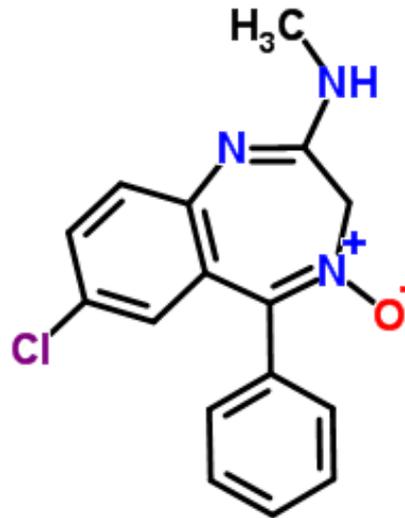


Figura 5 - Estrutura química do Clordiazepóxido

Fonte: BRASIL (2003)

Clorazepato é rapidamente absorvido após sua administração via oral. Possuindo uma biodisponibilidade de 91%. A droga é metabolizada pelo fígado. Possui um tempo de meia-vida biológica de dois dias, o metabolito principal, surge rapidamente no sangue e é eliminada do plasma, com uma meia-vida biológica de 40 a 50 horas. Sua excreção é principalmente urinária. Estrutura química representado pela Figura 6. (LEADHOLM, 2008; YACUBIAII,1999).

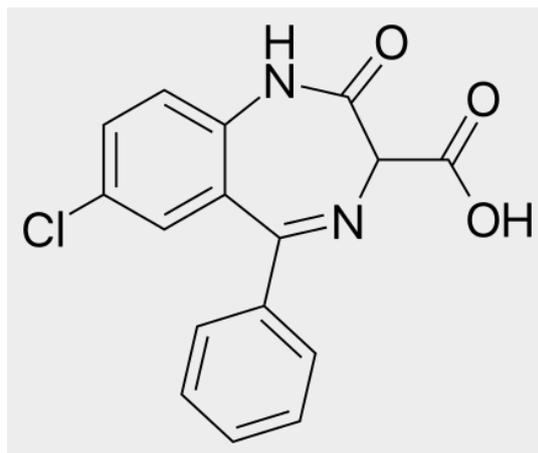


Figura 6 - Estrutura química do Clorazepato

Fonte: YACUBIAII (1999)

Diazepam, medicamento indicado para alívio sintomático da ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas. Pode também ser útil como coadjuvante no tratamento da agitação associada a desordens psiquiátricas, usado

principalmente como agente ansiolítico, este fármaco mostra fortes propriedades anticonvulsivantes. É rapidamente absorvido no TGI, e liberado para os tecidos altamente vascularizados, incluindo o cérebro, onde um rápido efeito psicotrópico é produzindo, obtendo uma concentração plasmática máxima aos 30 a 90 minutos após sua administração via oral. É metabolizado principalmente em metabolitos com atividades farmacológicas como N-desmetil-diazepam, temazepam e oxazepam. O metabolismo oxidativo do diazepam é mediado pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A. Sua excreção é urinária. A sua estrutura consiste num núcleo 1,4 benzodiazepínico, que possui um grupo carboxamida no anel heterocíclico com sete membros, representado pela Figura 7. Para conferir sua atividade sedativo-hipnótica é necessário um átomo de Cloro na posição 7. (DIAZEPAM, 2015; SILVA, 2013a; GEHLEN, 2003; KOROLKOVAS, 2008b p.154).

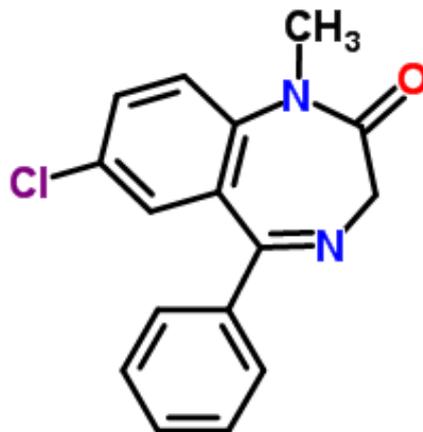


Figura 7 - Estrutura química do Diazepam

Fonte: SILVA (2013)

Flurazepam, Pó cristalino esbranquiçado a amarelo, inodoro ou com odor leve, muito solúvel em água, representado pela Figura 8. Fármaco indicado no tratamento da insônia a curto prazo, seu metabolismo é rápido e prontamente absorvido pelo TGI e rapidamente metabolizado por hidroxilação hepática, sua meia-vida biológica varia entre 47 a 100 horas. Sua excreção é urinária. (KOROLKOVAS, 2008a p.146; BRASIL, 2003a).

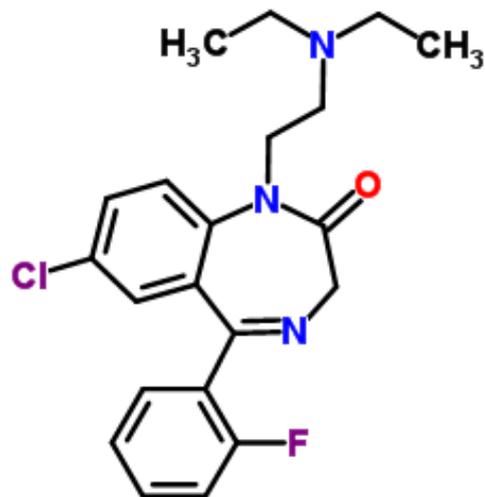


Figura 8 - Estrutura química do Flurazepam

Fonte: BRASIL (2003)

Halazepam, estrutura química representada pela Figura 9. apresenta uma absorção boa e rápida, seu metabolismo é hepático, a principal via de biotransformação reside na desmetilação em N-desmetil-diazepam, o principal metabolito no plasma. A meia-vida biológica mediana é de 13,9 horas. Sua excreção é urinária. (BRASIL, 2003a).

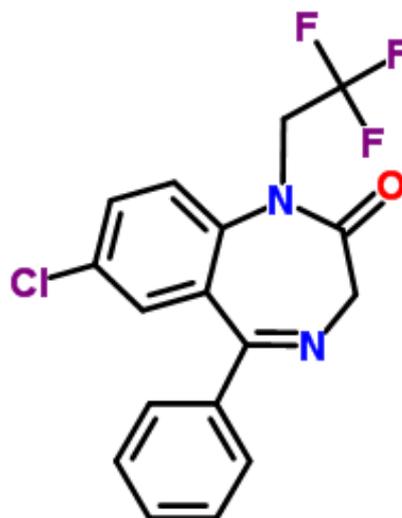


Figura 9 - Estrutura química do Halazepam

Fonte: BRASIL (2003)

Lorazepam é um 1,4-benzodiazepínico, com o nome químico 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-diidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, sua estrutura química está representada pela Figura 10. É facilmente absorvido com uma biodisponibilidade absoluta de 90% quando administrado por via oral. Quando administrada por via intramuscular, ele atinge concentração sérica máxima em 3 horas. A concentração de soro máxima de uma dose de 4 mg é 48 ng / mL. Sua meia-vida biológica é de aproximadamente 12 a 16 horas. Sua excreção é de aproximadamente 88% da dose administrada recuperada na urina e 7% nas fezes. (BRASIL, 2003a).

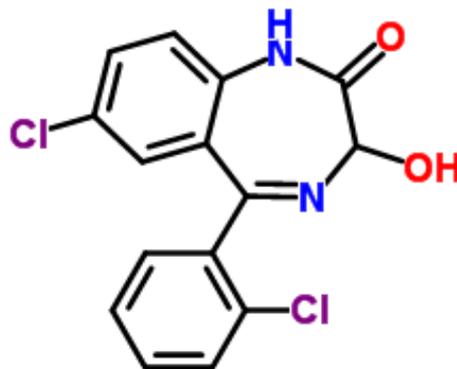


Figura 10 - Estrutura química do Lorazepam  
Fonte: BRASIL (2003)

Oxazepam é um medicamento ansiolítico e anticonvulsivante, indicado no tratamento da ansiedade ou no alívio, por curtos períodos, dos sintomas da ansiedade ou da ansiedade associada à depressão e irritabilidade do doente idoso. Possui o nome químico 7-cloro-1,3-diidro-3-hidroxi-5-fenil-1,4[2H]-benzodiazepina-2-ona. Sua estrutura está representada pela Figura 11. Quando administrado via oral sua biodisponibilidade é rápida, seu metabolismo é no fígado por conjugação na posição 3-hidroxi para formar o metabolito glucurónico inactivo. Sua meia-vida biológica varia de 5 a 10 horas. Sua excreção é urinária. (BRASIL, 2003a).

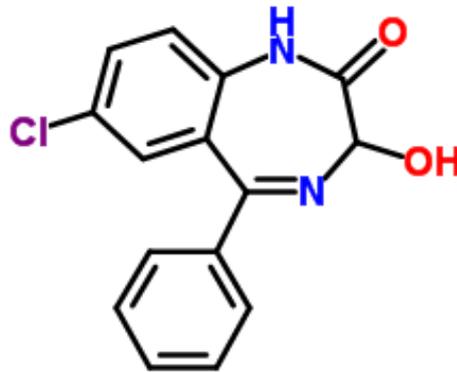


Figura 11 - Estrutura química do Oxazepam  
Fonte BRASIL (2003)

Prazepam de nome químico 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, estrutura representada pela Figura 12. É completamente metabolizado durante a primeira passagem hepática, com concentração sérica máxima entre 4 a 6 hora. Seu metabolismo é hepático e sua meia-vida biológica é entre 36 a 200 horas. Sendo a sua excreção renal. (BRASIL, 2003a).

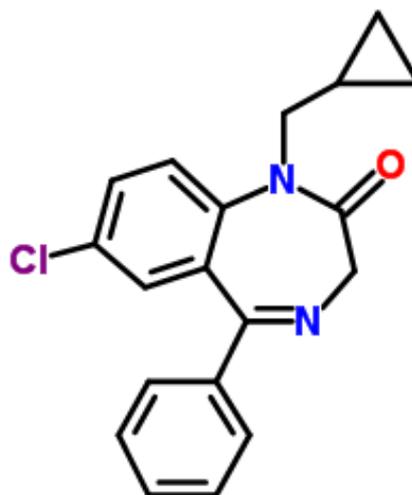


Figura 12 - Estrutura química do Prazepam  
Fonte: BRASIL (2003)

Temazepam indicado para insônia de curto prazo possui o nome químico 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, estrutura representada pela Figura 13. É bem absorvido, o mínimo metabolismo de primeira

passagem. Sua metabolização é hepática, é completamente metabolizado por conjugação antes da sua excreção. O metabolito principal é o conjugado de temazepam (90%). Sua meia-vida biológica é entre 8 a 20 horas. Sua excreção é urinária. (BRASIL, 2003a).

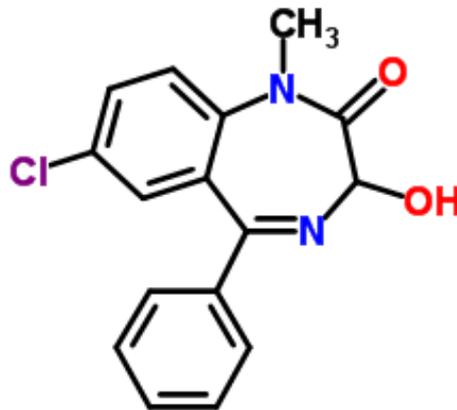


Figura 13 - Estrutura química do Temazepam

Fonte: BRASIL (2003)

Triazolam indicado para insônia de curto prazo, possui o nome químico 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-alfa][1,4]benzodiazepina, estrutura química representada pela Figura 14. Tem a biodisponibilidade de 44% VO e 53% sublingual. Seu metabolismo é hepático. Com o tempo de meia-vida curto, inserido no intervalo de 1,5 a 5,5 horas. Sua excreção é urinária. (BRASIL, 2003a).

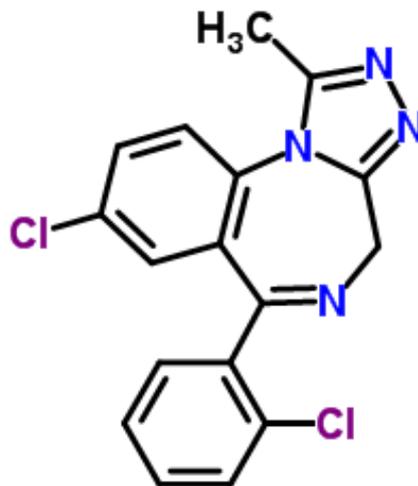


Figura 14 - Estrutura química do Triazolam

Fonte: BRASIL (2003)

#### 4.7 INDICAÇÕES E USO PROLONGADO

Na área clínica, os BZDs são indicados como ansiolíticos no tratamento da ansiedade; como hipnóticos no tratamento da insônia; como relaxantes musculares esqueléticos no tratamento de espasmos musculares; como anticonvulsivantes no tratamento de convulsões; em pré-cirurgia como anestésicos. (DE FREITAS ANDRADE, 2004).

Sua utilização foi descrita por SADOCK et al., (2007, p.444) como:

[...] Miorrelaxantes, anticonvulsivantes, pré-anestésicos, anestésicos propriamente ditos, para transtorno do pânico, fobia social, transtorno misto de ansiedade-depressão, transtorno bipolar I, acatisia, Doença de Parkinson e outras indicações psiquiátricas como: Sintomas de abstinência alcoólica; Agitação psicótica ou induzida por drogas (exceto anfetamina) e Catatonia. Devido sua margem de segurança ser alta, os BZDs possuem ação rápida e são empregadas no tratamento instantâneo da insônia, ansiedade aguda, agitação e ansiedade associada, porém, tem um grande risco de dependência tanto psicológica quanto física dificultando sua utilização por um longo prazo. [...] (SADOCK et al., 2007, p.444 ).

Excedendo um período maior entre quatro a seis semanas de uso, podem conduzir ao desenvolvimento de dependência, tolerância e síndrome de abstinência. Nos últimos anos, muitos estudos têm investigado um provável vínculo quanto ao uso prolongado de BZDs pelos idosos provocar no agravamento do declive cognitivo associado com os sistemas de envelhecimento normal acompanhando ao aumento dos quadros de demência. O uso de BZDs deve ser evitado em qualquer quadro de demência, em específico a doença de Alzheimer, devido às interações que podem intensificar a doença (ARAÚJO, 2016; ALVIM, 2016).

A doença de Alzheimer é a patologia mais frequente no envelhecimento, suas manifestações neuropsiquiátricas transformam em uma deficiência avançada e uma eventual incapacitação. Quase sempre, a primeira manifestação clínica é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças mais antigas são preservadas até um período da doença. (SERENIKI, 2008; FORLENZA, 2000).

Geralmente, todos os BZDs elevam, em idosos, o risco de déficit cognitivo, delírio, demência, quedas, fraturas e acidentes com veículos motorizados. Por esse motivo, esses fármacos são considerados potencialmente inapropriados nessa faixa

etária, pois oferece mais riscos do que benefícios. (ARAÚJO LEMOS, HAZIN e DA ROCHA FALCÃO, 2012).

A Indicação dos BZDs deve considerar três conceitos necessários: a curta duração, a necessidade e o intervalo no tratamento, pois o uso frequente desses fármacos leva a um quadro de dependência. O seu uso inadequado está relacionado por erros de prescrições médicas, principalmente a irracionalidade na prescrição, sendo que os BZDs estão entre os medicamentos mais utilizados ou prescritos de forma incorreta. É necessária uma prescrição racional e monitorada, desta forma é possível minimizar os efeitos colaterais e evitar o desenvolvimento da dependência. (AUCHEWSKI, 2004b, p.7).

Estima-se que aproximadamente 2% da população adulta são usuários crônicos de BZDs e utilizam esses medicamentos com a finalidade de enfrentar os problemas cotidianos. O uso irracional dos BZDs está cada vez maior, principalmente por parte das prescrições médicas, por não apresentarem conhecimento suficiente, tornando a prescrição um ato crítico. (FOSCARINI, 2010).

#### 4.8 IPAPEL DO FARMACÊUTICO NA DISPENSAÇÃO DOS BZDs

A assistência Farmacêutica foi considerada pelo Encontro Nacional de Assistência Farmacêutica e a Política de Medicamentos, ocorridos no Brasil em 1988, como um conjunto muito amplo de procedimentos os quais devem garantir o acesso e a utilização correta de medicamentos, englobando desde pesquisas, produção, armazenamento, dispensação e orientação, tendo o profissional Farmacêutico como conhecedor técnico e científico das áreas voltadas à medicação. Condição esta, tida como fundamental tanto para garantir a população o acesso a medicamentos que tenham eficácia e segurança comprovadas, elaborando protocolos clínicos e padronização de medicamentos como no acompanhamento do tratamento, promovendo um serviço de Atenção Farmacêutica (AF), e uso racional de medicação. (ARAÚJO et al., 2008; PEREIRA, DE FREITAS, 2008).

O termo AF foi oficializado no Brasil, a partir de discussões lideradas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), Ministério da Saúde (MS), entre outros. Nesse encontro, foi definido o conceito de AF:

[...] Um modelo de prática Farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-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 bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde [...] (IVAMA, 2002, p.16).

A AF compreende serviços educativos no processo terapêutico, padronizando uma farmacoterapia racional e segura, a níveis individuais e coletivos, com orientação Farmacêutica, promovendo a implantação de um seguimento fármaco terapêutico, seguida de avaliação dos resultados, sendo capaz de identificar os problemas relacionados aos medicamentos. Esta proposta é uma estratégia facilitadora, principalmente para o paciente idoso, que na maioria dos casos faz uso crônico de várias medicações, estando mais propício a reações adversas e interações medicamentosas. (MENESES; SÁ, 2010).

A AF inclui o acompanhamento do paciente com dois objetivos fundamentais: Garantir que o medicamento prescrito seja seguro e eficaz, na posologia correta e resulte no efeito terapêutico desejado; Atentar a fim de que, ao longo do tratamento, as reações adversas sejam pequenas e quando aparecerem, que possam ser resolvidas imediatamente. (ARAUJO, 2009).

O uso abusivo e indiscriminado de medicamentos vem sendo cada vez mais praticado, a sociedade atual transforma o medicamento em bens de consumo e afasta-os cada vez mais da sua finalidade original na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças (SEVALHO, 2003).

Diante dos problemas ocasionados pelo mau uso de BZDs se faz necessário uma maior atuação dos profissionais Farmacêuticos, a fim de amenizar os riscos que podem vir a ser ocasionados. O uso racional dos BZDs e de outros psicotrópicos é sem dúvida um fator necessário para que sejam evitados problemas futuros. O Farmacêutico, como profissional de saúde pode colaborar com o usuário trabalhando em conjunto com a classe médica. Avaliando não só a receita, mas o histórico do usuário. O diálogo com o paciente pode detectar problemas como consumo de dose superior à prescrita, informar a importância de não fazer o uso de

bebidas alcoólicas, já que o etanol é um depressor do SNC, podendo ocasionar depressão central importante, aumentando a possibilidade de depressão respiratória, falência cardiovascular, hipotermia e coma. (SANTOS et al., 2010; FLORES, 2005).

Desta forma, a AF pode minimizar tais episódios, já que o Farmacêutico é o último contato que o paciente tem antes da administração do medicamento. Essa prática profissional torna o paciente o mais beneficiário das ações do Farmacêutico. (REIS, 2003; RIOS, 2013).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há muitos anos os BZDs foram introduzidos no mercado e com o decorrer do tempo foi possível verificar o aumento do uso de BZDs relacionado com a demanda populacional crescente. Uma grande parcela de culpa no uso indiscriminado dos BZDs são as prescrições médicas demasiadas, buscando o alívio rápido dos sintomas de estresse, insônia e ansiedade, gerando um uso crônico trazendo como principal consequência à dependência, acarretando no surgimento de sintomas de abstinência.

Para solucionar esse problema é necessário um apoio multiprofissional ao paciente, destacando a importância do profissional Farmacêutico, que é responsável pela dispensação correta e legal desses medicamentos, prestando a AF necessária para que o paciente seja orientado devidamente e alertado quanto aos riscos que os BZDs podem trazer, sendo utilizados tanto em doses terapêuticas, quanto de forma racional, promovendo assim, o uso racional dos BZDs e evitando doenças futuras e amenizar os riscos que pode vir a ser ocasionados.

Diante disso podemos concluir que a intervenção Farmacêutica na terapia dos BZDs pode contribuir para o uso racional de medicamentos, na medida em que desenvolve um acompanhamento rigoroso da terapia medicamentosa utilizada pelo indivíduo, buscando avaliar e garantir a necessidade, a segurança e a existência real no processo de utilização dos medicamentos. Satisfazendo as necessidades sociais como custos favorecendo os indivíduos a obter melhores resultados durante a farmacoterapia, e conseqüentemente a melhoria na qualidade de vida desses pacientes.

## REFERÊNCIA

ALVARENGA, Galeno Procópio Mendonça. **Benzodiazepínicos (Rivotril, Diazepan, Lexotam, Frontal e outros).**

ALVIM, Mariana Macedo et al. **Prevalência de uso de benzodiazepínicos em idosos e fatores associados.** 2016.

ANDREATINI, Roberto; BOERNGEN-LACERDA, Roseli; FILHO, D. Z. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. 4, p. 233-242, 2001.

ARAÚJO, A.L.A. et al. Perfil da assistência Farmacêutica na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**. V13 (Sup), p. 611-617, 2008.

\_\_\_\_\_, LEMOS, Caroline; HAZIN, Izabel; DA ROCHA FALCÃO, Jorge Tarcísio. Investigação da memória autobiográfica em idosos com Demência de Alzheimer nas fases leve e moderada. **Estudos de Psicologia**, v. 17, n. 1, 2012.

\_\_\_\_\_, A. L. A.; UETA, J. M.; FREITAS, Osvaldo de. Assistência Farmacêutica como um modelo tecnológico em atenção primária à saúde. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, n. 2, p. 87-92, 2009.

\_\_\_\_\_, Patricia Luiz de. **Associação do uso prolongado de benzodiazepínicos com o aumento do risco de demência em idosos: uma revisão bibliográfica.** 2016.

AUCHEWSKI, Luciana et al. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. **RevBrasPsiquiatr**, v. 26, n. 1, p. 24-31, 2004.

BALLONE, G. J.; ORTOLANI, I. V. Psicofarmacologia para não psiquiatras, antidepressivosn. **PsiquWeb, Internet**, 2005.

BARRETO, Lília Maria Cristina Lira de et al. **Cuidados de enfermagem ao paciente em uso de benzodiazepínicos.** 2016.

BASILE, Ricardo Portugal. **Uma revisão sistemática e metanálise sobre os eventos adversos decorrentes do uso de benzodiazepínicos pos idosos.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

BERNIK, M.A. **Benzodiazepínicos: Quatro décadas de experiência;** São Paulo: EDUSP, 1999. 242p.

BITTENCOURT, Alvorita Leite. Mecanismo de ação do etanol: envolvimento de glutamato, GABA e dopamina. **Arch. clin. psychiatry (São Paulo, Impr.)**, v. 27, n. 1, p. 26-31, 2000.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Portaria número 344/98 – SVS/MS de 12 de maio de 1998. **Aprova Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial**, 1998. ANVISA

\_\_\_\_\_. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Alprazolam.** Brasília. ANVISA, 2003.

\_\_\_\_\_. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Clonazepam.** Brasília. ANVISA, 2003.

\_\_\_\_\_. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Clordiazepóxido.** Brasília. ANVISA, 2003.

\_\_\_\_\_. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Flurazepam.** Brasília. ANVISA, 2003.

\_\_\_\_\_. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Halazepam.** Brasília. ANVISA, 2003.

\_\_\_\_\_. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lorazepam.** Brasília. ANVISA, 2003.

\_\_\_\_\_. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Oxazepam.** Brasília. ANVISA, 2003.

\_\_\_\_\_. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Prazepam**. Brasília. ANVISA, 2003.

\_\_\_\_\_. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Temazepam**. Brasília. ANVISA, 2003.

\_\_\_\_\_. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Triazolam**. Brasília. ANVISA, 2003.

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman-12**. AMGH Editora, 2012.

CARLINI, E. A. et al. I Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país. **São Paulo: Cebrid/Unifesp**, 2002.

CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS (CEBRID). **Boletim CEBRID**. V.47, n.11. São Paulo, 2003.

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.

COGO, Karina et al. Sedação consciente com benzodiazepínicos em odontologia. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 18, n. 2, p. 181-8, 2006.

Correia JMS, Alves TCA. Hipnóticos. In: Silva P, organizador. **Farmacologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 358-366.

CRUZ, A. V. et al. Uso crônico de diazepam em idosos atendidos na rede pública em Tatuí-SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas**, v. 27, n. 3, p. 259-267, 2009.

CRUZ, A.V.; FULONE, I. ; ALCALÁ, M.; FERNANDES, A.A.; MONTEBELO, M.I. ; LOPES, L.C. Uso crônico de diazepam em idosos atendidos na rede pública em Tatuí-SP. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**,v. 27, n.3, p.259-267, 2006.

DA LUZ CARVALHO, Andréa et al. **Uso Racional de Psicofármacos**. v. 1, n.1, Jun 2006.

DE FREITAS ANDRADE, Márcia; DE ANDRADE, Regina Célia Garcia; DOS SANTOS, Vania. Prescrição de psicotrópicos: avaliação das informações contidas em receitas e notificações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 4, p. 471-479, 2004.

DIAZEPAM. Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limírio G. Filho - CRF-GO nº: 3.524. Anápolis – GO: **Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A**, 2015. Bula de Remédio.

DOBLE, A. **O Receptor de GABAA/Benzodiazepínicos como alvo para drogas psicoativas**. RG Landes Company. Georgetown, 1998.

FIRMINO, K.F. **Benzodiazepínicos: Um estudo da indicação/prescrição no município de Coronel Fabriciano – MG – 2006**. Belo Horizonte, 2008. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais.

FLORES, Liziane Maahs; MENGUE, Sotero Serrate. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. **Revista de saúde Pública**, v. 39, n. 6, p. 924-929, 2005.

FORLENZA, Orestes V. Transtornos depressivos na doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de psiquiatria**, v. 22, n. 2, p. 87-95, 2000.

FORMAN, Stuart A. et al. **Farmacologia da neurotransmissão GABAérgica e glutamatérgica. Princípios da farmacologia: a base fisiopatológica da terapia medicamentosa**, p. 163, 2008.

FORSAN, Maria Aparecida. **O uso indiscriminado de Benzodiazepínicos: Uma análise crítica das práticas de prescrição, dispensação e uso prolongado**. Campos Gerais, 2010. Trabalho de Conclusão de Curso – Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família – Universidade Federal de Minas Gerais.

FOSCARINI, Priscila Tonial. Benzodiazepínicos: uma revisão sobre o uso, abuso e dependência. 2010.

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

GEHLEN, Karine de Almeida. Avaliação toxicológica dos benzodiazepínicos diazepam e maleato de midazolam sobre o desenvolvimento pré-natal de ratos wistar. 2003.

Gerais, Camacho–Minas. **Avaliação Do Uso De Benzodiazepínicos Pelos Usuários Da Unidade Básica De Saúde Do Município De Camacho–Mg** Pela Dispensação Realizada Na Farmácia Básica Do Sus. 2010.

GOLAN, David E. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. [tradução da 10º Ed. Original, Carla de Melo Vorsatzetal] Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.

GOODMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006;

GUIMARÃES, Ana Cláudia Oliveira. **Uso E Abuso Dos Benzodiazepínicos: Revisão Bibliográfica Para Os Profissionais De Saúde Da Atenção Básica**. Minas Gerais, 2013. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família – Universidade Federal de Minas Gerais.SUS. 2010.

HUF, G.; LOPES, C.S.; ROSENFELD, S. **O uso prolongado de benzodiazepínicos em mulheres de um centro de convivência para idosos**. Cad. Saúde Pública. v.16, n.2, p.351-362, 2000.

IVAMA, Adriana Mitsue et al. **Consenso brasileiro de atenção Farmacêutica: proposta**. Organização Pan-Americana da Saúde, 2002.

JACOB, Tija C .; MOSS, Stephen J .; JURD, Rachel. O tráfico de receptores de GABAA e seu papel na modulação dinâmica da inibição neuronal. **Comentários da natureza. Neuroscience**, v. 9, n. 5, p. 331, 2008.

KOROLKOVAS, Andrejus; BURCKHALTER, Joseph H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

LARINI, Lourival. **Fármacos ansiolíticos. Fármacos e Medicamentos**. Porto Alegre: Artemed, 2008. Cap. 15. P. 337-348.

LEADHOLM, Barbara; OFICIAL, MBA Representante. **MANUAL DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS**. 2008.

LEITE, Caroline Porto. **Avaliação dos efeitos farmacológicos de (O-Metil)-N-2-Hidroxi-Benzoil Tiramina (Riparinali) de Aniba riparia (Nees) Mez (Lauraceae) em modelos comportamentais de ansiedade e depressão em camundongos**. 2008. Tese de Doutorado.

MACÊDO, D.S. **Estudo Farmacológico E De Alterações Neuroquímicas Em Córtex Pre-Frontal E Corpo Estriado De Camundongos Após Convulsões E Morte Induzidas Por Overdose De Cocaína.** Fortaleza, 2005. Trabalho de conclusão de curso – Especialização em Farmacologia. Universidade Federal do Ceará Faculdade de Medicina.

MACHADO-VIEIRA, Rodrigo et al. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. **Archives of Clinical Psychiatry**, 2005.

MANSILHA, Catarina Isabel Guerra Rodrigues de. **Estudos de partição e localização de fármacos em lipossomas por técnicas espectroscópicas.** Dissertação submetida à Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. Para obtenção do grau de Doutor em Química. Portugal. 2002

MENESES, A.L.L.; SÁ, M.L.B. Atenção Farmacêutica ao idoso: fundamentos e propostas. **Geriatrics & Gerontologia**. V. 4, n. 3, p. 154-161, out. 2010.

NASTASY, H.; RIBEIRO, M.; MARQUES, A. C. P. R. Abuso e dependência dos benzodiazepínicos. **Projeto diretrizes**, p. 1-10, 2008.

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

OLIVIER, H.; FITZ-GERALD, M. J.; BABIAK, B. **Benzodiazepínicos revisitado. O Jornal da Lousiana State Médico da Sociedade oficial: Órgão da Lousiana Estado médico Sociedade**, v. 150, n. 10, p. 483-485, 1998.

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

OTONI–MG, Teófilo. **Avaliação do uso de clonazepam pela população vinculada a uma unidade do Programa Saúde da Família.** Teófilo Otoni–MG. 2011.

PEREIRA, Leonardo Régis Leira; DE FREITAS, Osvaldo. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 601-612, 2008.

PORTO, Livia Amorim et al. O papel dos canais iônicos nas epilepsias e considerações sobre as drogas antiepilépticas—uma breve revisão. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 13, n. 4, p. 169-175, 2007.

Rang & Dale. **Farmacologia**. 6º Ed / H. P. Rang ... [et al.]; [tradução de Raimundo Rodrigues Santos et al.], - Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

Rang & Dale. **Farmacologia**. 7º Ed / H. P. Rang ... [et al.] ; [tradução de Tatiana Ferreira Robaina ... et al.]. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 768p. : II

REIS, Adriano Max Moreira. Atenção Farmacêutica e promoção do uso racional de medicamentos. **Espaço para Saúde**, v. 4, n. 2, p. 1-17, 2003.

RIOS, Marcos Cardoso et al. Estruturação de farmácias comunitárias para implementação dos serviços Farmacêuticos. **Rev. Bras. Farm**, v. 94, n. 1, p. 66-71, 2013.

RODRIGUES, M.A.P.; FACCHINI, L.A.; LIMA, M.S. Modificações nos padrões de consumo de psicofármacos em localidade do Sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**. 40:107-14, 2006

SADOCK, B.J.; SADOCK, V.A.; SUSSMAN, N. **Manual de Farmacologia Psiquiátrica** de Kaplan & Sadock. 4<sup>o</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

SANTOS, HELEN CRISTINA DOS et al. Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas em pacientes da Zona Leste de São Paulo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 285-289, 2010.

SEBASTIÃO, E. C. O. PELÁ, I. R., 2004, Consum de psicotrópicos: análise das rescrições ambulatoriais como base para estudos de problemas relacionados com medicamentos, **SeguimFarmacoter**, v.2, n.4, o.250-266.

SERENIKI, Adriana; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Rev Psiquiatr Rio Gd Sul**, v. 30, n. 1 supl 0, 2008.

SEVALHO, G. O medicamento percebido como objeto híbrido: uma visão crítica do uso racional. **Medicamentos e assistência Farmacêutica**, p. 1 citation\_lastpage=9, 2003.

SILVA, Fabrisia de Moraes Alves; SAKANE, Kumiko Koibuchi. ANÁLISE DO CLONAZEPAM EM AMOSTRAS DE MEDICAMENTOS REFERÊNCIA E GENÉRICOS POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO (FTIR-ATR). **Revista Univap**, v. 22, n. 40, p. 743, 2016.

\_\_\_\_\_, J. A. História dos benzodiazepínicos. **Benzodiazepínicos, quarto décadas de experiência. São Paulo (SP): Edusp**, p. 15-28, 1999.

\_\_\_\_\_, O. A. Consumo de drogas de abuso no ambiente de trabalho no Brasil. **Rev Bras Toxicol**, v. 11, n. 1, p. 7-10, 1999.

\_\_\_\_\_, Penildon. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1369

\_\_\_\_\_, Sílvia Raquel Filipe da. **Farmacocinética do diazepam**. Tese de Doutorado. Porto: [s.n.]; 2013.

\_\_\_\_\_, Roberto Soares da. **Atenção Farmacêutica ao uso indiscriminado de Benzodiazepínicos**. Trabalho de Conclusão de Curso. Rio de Janeiro: [s.n.]; 2012.

YACUBIAII, Elia Márcia Targas; GARZON, Eliana. Tratamento das Epilepsias. **Benzodiazepínicos: Quatro Décadas de Experiência**, n. 4, p. 131, 1999.