

**FABIANA GASPAR GONZALEZ**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**WALBER TOMA**

*Universidade Santa Cecília, UNISANTA,  
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em março de 2020.  
Aprovado em agosto de 2020.*

## USO RACIONAL DE BENZODIAZEPÍNICOS: DA DROGA TERAPÊUTICA À TOXICOLÓGICA

### RESUMO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) caracteriza-se por uma preocupação persistente e incontrolável, associada a vários sintomas fisiológicos desagradáveis. Embora os benzodiazepínicos (BDZs) não sejam os medicamentos de primeira linha para o tratamento do TAG, eles são amplamente utilizados na clínica, desde a década 70, porém, seu uso é controverso. Objetivo: esclarecer as propriedades terapêuticas e os possíveis efeitos adversos dos BZDs, com foco na diferença entre os usos racional e irracional da droga. Trata-se de um estudo de revisão de literatura sobre o uso de BZDs no tratamento de TAG. De acordo com os recentes achados, é importante que o paciente procure um psiquiatra para o tratamento, que possa avaliar se os benefícios são maiores que os riscos, para que sejam evitados problemas futuros.

**Palavras-Chave:** transtorno de ansiedade generalizada; benzodiazepínico; ansiolíticos.

### RATIONAL USE OF BENZODIAZEPINES: FROM THERAPEUTIC TO TOXICOLOGICAL DRUG

### ABSTRACT

Generalized anxiety disorder (GAD) is characterized by persistent and uncontrollable worry, associated with various unpleasant physiological symptoms. Although benzodiazepines (BDZs) are not the first-line medications for GAD treatment, they are widely used in clinical, since they achieved great popularity among physicians and patients, in the 70s, however, its use is controversial. Objective: to clarify the therapeutic properties and possible adverse effects of BZDs, focusing on the difference between the rational and irrational uses of the drug. This is a literature review study to the use of BZDs in the treatment of TAG. Due to these undesirable effects, it is important that the patient seek a psychiatrist for treatment, who can evaluate the benefits are greater than the risks, to avoid future problems.

**Keywords:** generalized anxiety disorder; benzodiazepine; anxiolytics.

## INTRODUÇÃO

A ansiedade e o medo são inerentes ao homem e ambos fazem parte de um sistema complexo que visa, sobretudo, a sobrevivência da espécie humana (MARQUES; BORBA, 2016). Por serem tão intimamente relacionados, muitas vezes são confundidos (SYLVERS; LILIENFELD, 2011)

O medo é uma resposta adaptativa, em consequência de uma ameaça conhecida, externa, definida e sem conflitos. Ele é expresso pela resposta de luta-ou-fuga, mediada pelo Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS) e liberação de cortisol pelas glândulas adrenais (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2006). De modo geral, a ansiedade diferencia-se do medo por ser uma resposta a uma ameaça desconhecida, interna e conflituosa (DALGALARRONDO, 2008).

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é descrito na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) como uma perturbação crônica, com preocupação e ansiedade excessivas, que ocorrem na maioria dos dias, pelo período mínimo de seis meses. Esse quadro é de difícil controle por parte do indivíduo e, normalmente, vem acompanhado de três ou mais dos seguintes sintomas: inquietação ou sensação de estar com os "nervos à flor da pele", fadiga, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular, distúrbios do sono (APA, 2014).

Tal como acontece com muitas condições de saúde mental, não se sabe ao certo o que causa o TAG. Fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais (como estresse) parecem ter um papel relevante na patogênese (COUTINHO; DIAS; BEVILAQUA, 2010). A explicação fisiológica mais aceita para o TAG é a inibição neural insuficiente.

Em uma situação de estresse, o hipotálamo tem um papel central na resposta do organismo, pois suas células secretam o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que estimula a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise que, por sua vez, estimula o córtex da glândula adrenal a liberar o cortisol. Este último, também chamado "hormônio do estresse", ativa o SNAS, preparando o organismo para uma situação de luta ou fuga (BABAEV; CHATAIN; KRUEGER-BURG, 2018).

Os neurônios hipotalâmicos que secretam CRH são regulados por duas estruturas, a amígdala e o hipocampo, que recebem informações diretamente do córtex pré frontal. A primeira estimula o hipotálamo a produzir CRH e o segundo inibe a liberação desse hormônio quando os níveis de cortisol circulantes estão altos. Os transtornos de ansiedade têm sido relacionados tanto com a hiperatividade da amígdala, quanto com a redução na atividade do hipocampo (ESPERIDIO-ANTONIO et al., 2008).

No aspecto neuroquímico, estudos demonstraram que alguns neurotransmissores estão envolvidos na geração e modulação das respostas à ansiedade, como o ácido  $\gamma$ -amino-butírico (GABA), a noradrenalina e a serotonina (BORMAN, 1999).

Atualmente, os transtornos mentais, como o TAG, constituem um problema de saúde pública (PINTO; CAVESTRO; FERREIRA, 2018) e estão fortemente associados à diminuição no desempenho de papéis na vida social de indivíduos de todas as faixas etárias (CAVALER; CASTRO, 2018). Quando não tratado, tal transtorno causa um aumento da probabilidade de aparecimento de distúrbios secundários, como o transtorno depressivo, além de aumentar o risco de tentativa de suicídio e de suicídio consumado ao longo da vida (STRAWN et al., 2018). Assim, a procura por estratégias terapêuticas vem crescendo e impondo um enorme ônus humano e econômico (MENTA, 2014).

As opções de tratamento para os transtornos de ansiedade consistem, frequentemente, na psicoterapia e na farmacoterapia (KATZMAN et al., 2014; BERNARD et al., 2018). Nas últimas quatro décadas, houve um rápido progresso na avaliação sistemática das intervenções farmacológicas para o TAG (STRAWN et al., 2018). Dentre as opções, antidepressivos como os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) são os medicamentos de primeira escolha. Tais drogas corrigem as concentrações inadequadas de serotonina no cérebro, inibindo o transporte desse mediador e dessensibilizando os receptores (JYOTHI; KHAN; RANJAN, 2017).

Já, os benzodiazepínicos (BDZs), amplamente prescritos na prática clínica, são considerados medicamentos de segunda linha para o tratamento de transtornos de humor e de ansiedade, devido à ausência de efeito antidepressivo e ao risco dos efeitos colaterais a longo prazo (RAVINDRAN; STEIN, 2010; DE CARLO et al., 2019). Esses medicamentos ligam-se especificamente às unidades alfa dos receptores GABAA e exercem efeito ansiolítico, atuando como moduladores alostéricos e potencializando a inibição sináptica produzida pelo GABA no Sistema Nervoso Central (SNC) (STRAWN, 2018).

Apesar da eficácia dos BDZs na redução da ansiedade estar bem estabelecida, esses fármacos podem apresentar efeitos colaterais potencialmente graves, como deficiências cognitivas e alterações psicomotoras (MAUST; LIN; BLOW, 2018). Além disso, os efeitos causados pelo uso de BDZ podem ser agravados pela tolerância e dependência, podendo levar ao risco de abuso em alguns pacientes (MADRUGA, 2019). A dependência de BDZ pode se desenvolver após somente algumas semanas de tratamento, e a descontinuação é complicada devido aos sintomas de abstinência, efeito rebote e recorrência da ansiedade (LADER; KYRIACOU, 2016).

Dessa maneira, a utilização indiscriminada de BDZ é um problema de saúde pública e a racionalização do uso excessivo desse tipo de droga é necessária. Quando indicado, as prescrições devem ser feitas em doses baixas e pelo menor tempo possível, não excedendo seis meses de tratamento (SCHALLEMBERGER; COLET, 2016). É importante que o médico informe ao paciente sobre as consequências do uso incorreto deste medicamento para sua qualidade de vida, além de monitorar o paciente durante o tratamento, em relação aos efeitos terapêuticos e colaterais (FIRMINO et al., 2012).

De acordo com o exposto, o objetivo deste trabalho foi esclarecer as propriedades terapêuticas e os possíveis efeitos adversos dos benzodiazepínicos, com foco na diferença entre os usos racional e irracional da droga.

## METODOS

O presente trabalho tratou-se de revisão de literatura que visou reunir e apresentar informações científicas relacionadas ao uso de benzodiazepínicos no tratamento de TAG, com o intuito de melhorar o esclarecimento sobre o assunto. Para isso, foram pesquisados artigos, teses, dissertações e monografias, no idioma inglês e português, nas bases de dados PubMed, Scielo, BVS e Google Acadêmico, além de sites e bibliotecas acadêmicas, sem limite de data com os seguintes descritores transtorno de ansiedade generalizada, benzodiazepínicos, ansiolíticos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Histórico dos benzodiazepínicos

O primeiro BDZ (clordiazepóxido) foi sintetizado em meados da década de 50, pelo Dr. Leo H. Sternbach, em New Jersey, EUA. Ele foi lançado no mercado em 1960, com o nome de Librium, dando início à chamada "era dos benzodiazepínicos" (BERNIK, 1999). Devido à sua eficácia e segurança, essa droga revolucionou o tratamento da ansiedade, substituindo os barbitúricos, antes usados para tal finalidade (FIRMINO, 2008; SILVA, 2012).

A partir de então, alterações estruturais na molécula original deram origem a diversos derivados (BERNIK, 1999). O segundo BDZ produzido e comercializado foi o diazepam (Valium), lançado em 1963 e muito mais potente que o clordiazepóxido. Desde então, foram sintetizados mais de 3000 compostos BDZs (QUARANTINI et al., 2011).

Nas décadas de 60 e 70, os BDZs ficaram cada vez mais populares, sendo amplamente divulgados pela indústria farmacêutica (FIRMINO, 2008). Com isso, tornaram-se os medicamentos mais prescritos em todo o mundo para o tratamento dos TGA e outras doenças que afetam o SNC (BERNIK, 1999). Por apresentarem menor influência na inibição

dos centros respiratórios, quando comparados aos barbitúricos, os BDZs propiciaram uma maior sensação de segurança e maior desinibição no momento de prescrever ou fazer uso desses medicamentos (AZEVEDO; ARAUJO; FERREIRA, 2016). O diazepam, em particular, tornou-se extremamente popular e foi a droga mais prescrita nos Estados Unidos e na Europa entre 1968 e 1987 (SPEAKER, 1997).

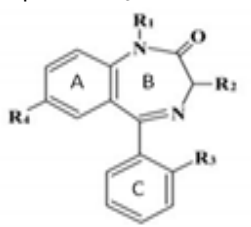
Porém, a experiência clínica demonstrou que, embora seguro, o uso de BZD pode causar alguns efeitos colaterais indesejados, além de desenvolvimento de tolerância, síndrome de abstinência e dependência, entre usuários crônicos (ORLANDI; NOTO, 2005). No final dos anos 90, a prescrição dos BDZs no Brasil passou a ser controlada através da Portaria 344/98, que regula a lista de medicamentos sujeitos a controle especial. Eles tornaram-se sujeitos à notificação de receita azul (B), com validade de 30 dias a partir da data da prescrição (BARROS; TAVARES; PARTATA, 2009).

Mesmo com um controle maior por parte do governo e com o aumento da dificuldade para a aquisição da droga, o uso desses medicamentos acentuou-se no final da década de 1990 e início dos anos 2000, principalmente do alprazolam e do clonazepam. Entre 2007 e 2010, dados da ANVISA (ANVISA, 2011) revelaram que o clonazepam foi a substância de uso controlado mais consumida pelos brasileiros.

### Composição química dos benzodiazepínicos

A estrutura química básica dos benzodiazepínicos é mostrada na figura 1. Eles receberam este nome devido à sua estrutura central, que consiste em um anel benzeno (A) fundido com um anel diazepínico de 7 membros (B). Além disso, todos os benzodiazepínicos importantes terapeuticamente apresentam um substituinte 5-arila (C) (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura química geral dos benzodiazepínicos.



Fonte: Mizuno et al., 2009.

Diferentes tipos de benzodiazepínicos apresentam diferentes cadeias laterais, como pode ser observado na tabela 1.

Tabela 1 - Radicais presentes nas estruturas químicas de alguns benzodiazepínicos.

Benzodiazepínico	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Clonazepam	H	H	Cl	NO <sub>2</sub>
Diazepam	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
Lorazepam	H	OH	Cl	Cl
Oxazepam	H	OH	H	Cl

Fonte: Mizuno et al, 2009

Baseados em sua estrutura química e nas propriedades farmacológicas, os benzodiazepínicos são divididos em diferentes grupos, embora todos apresentem o mesmo mecanismo de ação e produzam uma gama de efeitos clínicos similares. Esses medicamentos diferem em potência, tempo de início e duração da ação (LADER, 2011) e essas características são importantes para a escolha de um BDZ para determinado uso terapêutico (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

## Efeito terapêutico dos benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são fármacos depressores do SNC, que têm sido amplamente prescritos e consumidos no mundo, por mais de 40 anos (AMARAL; MACHADO, 2012). Normalmente considerados seguros, eles são prescritos para tratar uma variedade de transtornos e sintomas, como transtorno de ansiedade e afetivos, problemas do sono, dependência de álcool e comportamentos violentos e agressivos em psicoses (DELL'OSSO; LADER, 2012).

Os efeitos benéficos dos BDZs incluem redução da ansiedade, indução e manutenção do sono, relaxamento muscular, tratamento e prevenção de crises convulsivas. Todas essas funções são comuns para a maioria dos BDZs aprovados, mas variam dependendo de suas potências e propriedades farmacocinéticas (BALDWIN et al., 2013). Devido à eficácia terapêutica, atualmente eles são mais indicados para o tratamento dos estados de ansiedade e de insônia (PINTO, 2013).

Os efeitos ansiolíticos dos BDZs iniciam-se logo após a ingestão ou aplicação e, em contraste com os antidepressivos, não causam agitação. Entretanto, os BDZs podem deprimir o SNC, causando fadiga, tontura, redução da coordenação motora, além de outros efeitos colaterais (BANDELOW; MICHAELIS; WEDEKIND, 2017).

De acordo com Baldwin e colaboradores (2013), quando utilizados como medicação única, os BDZs não apresentam efeito antidepressivo, o que é considerado uma desvantagem para pacientes que apresentam transtornos de ansiedade e também depressão. Porém, são utilizados mesmo nesses casos, principalmente para tratar a doença no período em que os antidepressivos ainda não iniciaram o efeito (algumas semanas) e para reduzir possíveis exacerbações de ansiedade durante esse tempo.

## Farmacocinética

Os diferentes BDZs apresentam variações em sua farmacocinética, desde a absorção até a excreção. Porém, de modo geral, todos são rapidamente absorvidos devido à sua alta lipossolubilidade. Essa característica faz com que esses medicamentos sejam facilmente distribuídos pelos tecidos e apresentem fácil travessia pela barreira hematoencefálica, atingindo rapidamente o cérebro (RANG; DALE; RITTER, 2007).

Os BDZ são normalmente administrados por via oral, sendo bem absorvidos. Sua biodisponibilidade varia de 80 a 100%, com exceção do midazolam, cuja biodisponibilidade é de 50% devido à ação da enzima 3A5 do citocromo P450 presente no intestino. O nível sérico máximo desses medicamentos é atingido entre 30 minutos e oito horas. Somente alguns BDZs podem ser administrados via intramuscular, como é o caso do lorazepam e do midazolam (QUARANTINI, et al., 2011), resultando, frequentemente, em absorção mais lenta. A administração intravenosa ocorre em alguns casos, como no tratamento de epilepsia por diazepam (RANG; DALE; RITTER, 2007).

A maioria dos BDZs são metabolizados no fígado, através da oxidação por enzimas do citocromo P450. Vários BDZs são substrato para a enzima 3A4, o que pode causar implicações no caso do paciente estar sendo tratado também com medicamentos que agem como indutores ou inibidores dessa enzima. Pacientes com função hepática reduzida devem dar preferência para BDZs que sofrem metabolismo extra-hepático, como o lorazepam e o oxazolam, que fazem conjugação com o glicuronídeo. Diazepam, clordiazepóxido e flurazepam sofrem metabolismos hepático e extra-hepático (LORMAN, 2017).

Os BDZs podem ser divididos em compostos de meia-vida curta, como o alprazolam e o lorazepam, e de meia-vida longa, como o diazepam, o clonazepam e o flurazepam (tabela 2). Ambos apresentam vantagens: os de meia-vida curta não se acumulam no organismo e causam menor sedação diurna; os de meia-vida longa permitem doses menos frequentes e têm menor variação na concentração plasmática (OLIVEIRA; LOPES; CASTRO, 2015).

Tabela 2. Alguns benzodiazepínicos e suas respectivas meia-vida, duração da ação e indicações.

Benzodiazepínico	Meia-vida (h)	Duração da ação	Principais indicações
Alprazolam	6 - 12	Curta	Ansiedade
Clonazepam	30 - 40	Longa	Anticonvulsivante, ansiolítico
Diazepam	20 - 40	Longa	Ansiolítico, anticonvulsivante, relaxante muscular
Flurazepam	40 - 120	Longa	Insônia
Lorazepam	6 - 12	Curta	Ansiolítico, hipnótico

Fonte: Goodman e Gilman, 2012

Alguns BDZs apresentam metabólitos ativos, como é o caso do diazepam, e, por isso, é eliminado do organismo mais lentamente (LORMAN, 2017). A meia-vida de eliminação do benzodiazepínico depende de sua taxa de transformação metabólica (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

### Farmacodinâmica

Os BDZs agem principalmente no SNC, aumentando a ação do GABA, principal inibidor deste sistema (QUARANTINI et al., 2011). Os BDZs atuam nos receptores de membrana GABAA, que apresentam uma estrutura pentamérica, que circundam um canal por onde há o influxo de íons cloreto (BALDWIN, et al., 2013). A heterogeneidade dos receptores GABAA deve-se às várias possíveis subunidades de glicoproteínas ( $\alpha$  1-6,  $\beta$  1-3,  $\gamma$  1-3,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\sigma$ ,  $\rho$ ), permitindo a existência de um grande número de locais de ligação (SAARI et al., 2011). Diferentes subunidades de GABAA são combinadas entre si e produzem uma ampla variedade de subtipos de receptores, que apresentam distribuições distintas no SNC e propriedades farmacológicas específicas como pode ser observado na tabela 3.

Tabela 3. Localização de alguns subtipos de receptores GABAA no cérebro.

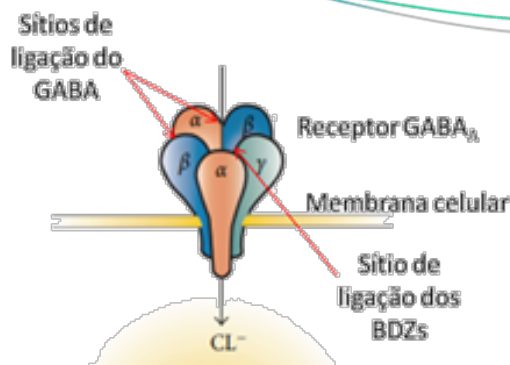
Subtipo	Frequência	Localização
$\alpha_1\beta_2\gamma_2$	60%	Córtex cerebral (camadas I-IV), hipocampo, striatum, cerebelo, amígdala, tronco cerebral
$\alpha_2\beta_n\gamma_2$	15 - 20%	Cortex cerebral (camadas I-IV), hipocampo, striatum, hipotálamo, amígdala
$\alpha_3\beta_n\gamma_2$	10 - 15%	Cortex cerebral (camadas V-VI), hipocampo, cerebelo, amígdala, tronco cerebral, coluna espinal
$\alpha_4\beta_n\delta/\gamma$	< 10%	Hipocampo, tálamo, córtex
$\alpha_5\beta_n\gamma_2$	< 5%	Cortex cerebral, hipocampo, hipotálamo, amígdala, coluna espinal
$\alpha_6\beta_n\gamma_2/\delta$	< 5%	Cerebelo

Fonte: Vinkers e Olivier, 2012

Para que o BDZ se ligue ao GABA<sub>A</sub>, é necessária a presença de duas subunidades  $\alpha$ , duas  $\beta$  e uma  $\gamma$ . De acordo com Stahl e Saari e colaboradores, a combinação mais comum de subunidades do GABA<sub>A</sub> é  $2\alpha$ ,  $2\beta$  e  $1\gamma$ , sendo que entre 40 e 50% desses receptores terão, em geral,  $\alpha_1 + \beta_2 + \gamma_2$ . Além disso, os benzodiazepínicos não interagem com receptores GABA<sub>A</sub> que contenham subunidades  $\alpha_4$  ou  $\alpha_6$  (VINKERS; OLIVIER, 2012)

O local de ligação dos benzodiazepínicos no receptor GABA<sub>A</sub> é diferente do local de ligação do GABA, como mostra a figura 2.

Figura 2. Representação da estrutura do receptor GABA<sub>A</sub>.



Fonte: Vinkers e Olivier, 2012.

Os receptores GABA<sub>A</sub> estão localizados nos neurônios pós sinápticos. Quando o GABA se liga a eles, entre as subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ , o influxo de íons cloreto é aumentado, resultando na hiperpolarização da membrana e, conseqüentemente, na diminuição da excitabilidade da célula. Os BZDs ligam-se em um sítio alostérico, entre as subunidades  $\alpha$  e  $\gamma$ , do GABA<sub>A</sub>, alterando a conformação do receptor e aumentando a capacidade de ligação do GABA. Isso acarreta no aumento da frequência da abertura dos canais de cloreto, sem que haja aumento da duração da abertura (VINKERS; OLIVIER, 2012).

Essa potencialização da ação inibitória do GABA pelos BDZs resulta numa variedade de efeitos, como hipnótico, ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular. O efeito alcançado está relacionado com as subunidades presentes em GABA<sub>A</sub>. A subunidade  $\alpha_1$  está mais relacionada aos efeitos sedativos e anticonvulsivantes, a  $\alpha_2$  tem função ansiolítica e tanto  $\alpha_2$ , como  $\alpha_3$  e  $\alpha_5$  têm ação no relaxamento muscular (ASHTON, 2005; TAN; RUDOLPH; LUSCHER, 2011).

### Uso indevido e/ou abusivo dos benzodiazepínicos

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso racional de um medicamento ocorre quando o paciente recebe o fármaco apropriado para a sua necessidade clínica, nas doses necessárias e por um período adequado (World Health Organization, 1985).

Embora os benzodiazepínicos sejam medicamentos geralmente seguros e bem tolerados, utilizados no tratamento de várias doenças relacionadas ao SNC, o potencial para o uso indevido e abusivo desses fármacos é considerável. Esse potencial de abuso foi relatado desde os anos 70, através de pesquisas científicas que demonstraram o desenvolvimento de dependência e sintomas de abstinência em pacientes tratados com doses terapêuticas de Diazepan (FIRMINO, 2008). Desde então, essa utilização dos BDZs tornou-se uma preocupação da área de saúde pública (MOTA et al., 2010; MCCARTHY, 2007).

O tempo de utilização dos BDZs, na maior parte dos casos, não deve ultrapassar quatro a seis semanas. Porém, devido à sua segurança, quando comparados a outros ansiolíticos, seu uso acaba sendo maior pelo paciente, que muitas vezes aumenta a dose e/ou o tempo de tratamento por conta própria (ORLANDI; NOTO, 2005).

Trabalhos relacionados ao consumo dos BDZs são frequentes em países desenvolvidos, mas escassos em países em desenvolvimento, principalmente devido à dificuldade de se obter informações, mesmo no caso dos medicamentos controlados (AZEVEDO; ARAUJO; FERREIRA, 2016).

Nos Estados Unidos, o número de prescrições de benzodiazepínicos para adultos aumentou 67% entre os anos de 1997 e 2013, variando de 8,1 milhões para 13,5 milhões (BACHHUBER, 2016).

Firmino e colaboradores (2012) avaliaram os fatores associados à terapia por tempo prolongado com BZD no Serviço Municipal de Saúde de Coronel Fabriciano, MG, e

observaram que, somente no ano de 2006, foram consumidos 522.436 comprimidos de diazepam 10 mg e 303.629 comprimidos de clonazepam 2 mg. Dessas prescrições, 75% destinavam-se a mulheres e homens adultos, com média de idade de 49,7 anos, sendo que as mulheres corresponderam a 74,3%. O mais grave dos achados desses autores foi que cerca de 70% das indicações foram consideradas inadequadas.

Em outro estudo realizado em Minas Gerais, pelo Sindicato dos Farmacêuticos deste Estado, mais de 15 milhões de comprimidos de BZD foram distribuídos pelo SUS, em apenas 10 cidades mineiras, no ano de 2012 (SILVA et al., 2015).

Orlandi e Noto (2005) observaram que, no Município de São Paulo, o uso indevido desta droga ocorre em duas faixas etárias principais: idosos, que buscam, principalmente, o efeito hipnótico da medicação, e indivíduos de meia idade, predominantemente do sexo feminino, que buscam o efeito ansiolítico.

Esse abuso dos BDZs, observado por vários autores, é preocupante. Estima-se que 50% dos indivíduos que utilizam esses medicamentos por mais de um ano têm o risco aumentado de síndrome de abstinência, acidentes, overdose, tentativa de suicídio, redução na capacidade de trabalho e aumento nos custos com internação e consultas médicas (NASTASY; RIBEIRO; MARQUES, 2008).

Apesar de o Sistema de Saúde Pública brasileiro ter implementado medidas para controlar a venda ilegal e a prescrição excessiva de BDZs, esses esforços ainda parecem ser insuficientes para a redução efetiva do consumo.

Além da segurança, o uso indiscriminado dos BZDs consolidou-se devido aos seguintes fatores: baixo custo dos mesmos, automedicação, indicação feita de maneira errônea, falta de informação ao paciente, distribuição gratuita pelo governo, imagem positiva conferida por usuários dependentes e falta de prescrição adequada (NASTASY; RIBEIRO; MARQUES, 2008).

Vários estudos já demonstraram que as prescrições dos benzodiazepínicos tendem a ser feitas por médicos que não são psiquiatras (ALVARENGA et al., 2015). Na maioria das vezes, essa prescrição é feita pelo clínico geral, que nem sempre está bem preparado para diagnosticar corretamente os problemas de origem psicológica, como o TAG, por exemplo. Wittchen e colaboradores (2002) estimaram que apenas 34% dos pacientes com TAG foram diagnosticados corretamente pelos clínicos gerais. O mesmo fato foi observado nos Estados Unidos, quando Cascade e Kalali (2008) observaram que aproximadamente 55% das prescrições de BDZs foram feitas por clínicos gerais, e somente 16%, por psiquiatras. Esse fato gera um grande problema, uma vez que um diagnóstico errado pode levar a um ciclo vicioso de dependência por anos (MORDON; HUBNER, 2009).

É importante ressaltar que os próprios pacientes têm grande influência nas prescrições incorretas ou excessivas, quando pressionam, seduzem e até ameaçam os médicos para conseguirem a receita (FIRMINO, 2008; OLIVEIRA; LOPES; CASTRO, 2015). Em Portugal, num total de 329 médicos entrevistados por Neves e colaboradores (2015), 51% disseram sentirem-se pressionados, pelos próprios pacientes, a prescrever benzodiazepínicos.

A distribuição gratuita dos BDZs pelos programas governamentais também favorece o aumento do uso desses medicamentos, tornando-os mais acessíveis para a população (CRUZ et al., 2006; TELLES FILHO et al., 2011).

A falta de orientações sobre o tempo de uso e os possíveis efeitos colaterais também pode acarretar no uso indevido dos BDZs. Auchewski e colaboradores (2004) entrevistaram 120 pacientes que procuraram farmácias em Curitiba, PR, para comprar BZDs e verificaram que apenas 13% dos entrevistados referiram ter recebido todas as orientações sobre os efeitos colaterais, como diminuição da atenção, interação com álcool e risco potencial de dependência.



## Efeitos colaterais durante a administração terapêutica

Devido ao uso inadequado dos benzodiazepínicos, seus efeitos colaterais são, muitas vezes, acentuados. A utilização desses medicamentos, mesmo em baixas doses, pode causar sonolência, vertigem, cansaço, confusão mental, cefaleia, ansiedade, letargia, ataxia, hipotensão postural, amnésia retrógrada e acidentes (NOIA et al., 2012). O tempo para o surgimento destes efeitos adversos e sua gravidade varia de acordo com o pico plasmático e a duração da ação de cada medicamento (LADER, 2011). De acordo com Arbanas e colaboradores (2009), o número médio de efeitos adversos nos usuários de BZDs é de 4,8 por paciente.

O tratamento de idosos com BDZs requer uma maior atenção, pois os riscos de intoxicação são mais acentuados, devido às alterações fisiológicas da idade (NETTO; FREITAS; PEREIRA, 2012). De acordo com o critério de Beers (sobre uso de medicamentos por pessoas acima de 65 anos), independentemente do diagnóstico, não se deve tratar idosos com BDZs de meia-vida longa, pois isso produzirá sedação prolongada, aumento de risco de quedas e fraturas e, caso o paciente apresente depressão, a piora deste quadro (BEERS et al., 2003).

## Superdosagem

No caso de superdosagem aguda, embora os BDZs sejam consideravelmente menos perigosos que outros ansiolíticos e hipnóticos, sonolência prolongada pode acontecer sem que haja depressão séria da respiração ou da função cardiovascular (RANG; DALE; RITTER, 2007). Entretanto, se o BDZ for utilizado concomitantemente com álcool, outros medicamentos depressores do SNC ou drogas de abuso, ele pode ter seus efeitos tóxicos potencializados (LONGO; JOHNSON, 2000).

O Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA, 2018), nos Estados Unidos, estimou que 30% das overdoses de opióides envolvem benzodiazepínicos. De acordo com Sun e colaboradores (2017), a prescrição concomitante de opióides e BDZs aumentou de 9% em 2001, para 17% em 2013.

Os casos de overdose causadas por BDZs são raros, e normalmente podem ser tratados com a administração de flumazenil, que reverte os efeitos fisiológicos adversos potencialmente perigosos desses medicamentos, como a depressão respiratória e cardiovascular (NUNES; BASTOS, 2016).

## Dependência e Tolerância

Sempre que um BDZ é prescrito, seu potencial de dependência ou de tolerância deve ser considerado (BALDWIN, et al., 2013), principalmente quando o tempo de utilização for prolongado. Além disso, o tempo de meia-vida e a lipossolubilidade dos BDZs também influenciam no desenvolvimento de dependência e crises de abstinência. Fármacos com meia-vida menor e maior solubilidade apresentam maiores probabilidades de provocarem esses efeitos adversos (AMARAL; MACHADO, 2012).

Segundo Baldwin e colaboradores (2013), a dependência de BDZs é usualmente manifestada por sintomas físicos, como sensação de gripe e câibras musculares, e psicológicas, como irritabilidade, insônia, pesadelos, alterações perceptivas e despersonalização/desrealização. Esses sintomas são, normalmente, confundidos com aqueles do próprio transtorno de ansiedade (BAANDRUP et al., 2018).

Tan e colaboradores (2010) propuseram que os BDZs aumentam os níveis de dopamina, através da desinibição, semelhantemente a outras drogas de abuso como os opióides e carabinóides. Essa desinibição é dependente do local de ligação dos BDZs nas subunidades  $\alpha_1$  dos receptores GABA<sub>A</sub>, na área tegumental ventral, no centro do mesencéfalo. Segundo os autores, os BDZs ativam os neurônios dopaminérgicos nessa área, através da modulação dos receptores GABA<sub>A</sub> nos interneurônios próximos.

Menif e colaboradores (2019) avaliaram 54 pacientes de um hospital na Tunísia, tratados com BDZs para depressão, ansiedade ou combinação dos dois transtornos e verificaram que 52% deles desenvolveram dependência ao medicamento.

Quando a dependência se estabelece, o tratamento deve ser feito, preferencialmente, através de otimização ou substituição farmacológica, retirada gradual do medicamento e suporte psicológico. Os fatores de risco, no caso da continuidade da medicação, incluem uma história de abuso de substância, depressão, transtorno de personalidade e saúde física debilitada (BALDWIN et al., 2013).

A tolerância aos BDZs não é um processo uniforme para todos os efeitos clínicos e não se aplica a todos os medicamentos disponíveis (VINKERS; OLIVIER, 2012). Ela normalmente é mais pronunciada e rápida em relação aos efeitos anticonvulsivo e sedativo (BALDWIN et al., 2013). Em relação aos efeitos ansiolíticos dos BDZs, a tolerância é ausente ou se desenvolve parcialmente após tratamento por período longo (BATESON, 2002). Quando ela ocorre, a dose original do medicamento passa a ter um efeito cada vez menor, sendo necessárias doses maiores para que se obtenha o resultado desejado (VINKERS; OLIVIER, 2012).

Quando o indivíduo torna-se tolerante a esses medicamentos, a hipótese é que o acoplamento entre os BDZs e o GABA<sub>A</sub> é reduzido, provavelmente devido a modificações na composição das subunidades do GABA<sub>A</sub>, a alterações no próprio receptor GABA<sub>A</sub>, como fosforilação, por exemplo, ou a algum outro processo que afeta a conformação deste receptor, ou seja, acredita-se que diferentes mecanismos de tolerância parecem ocorrer simultaneamente, dependendo do tipo e do efeito do BZD avaliado (VINKERS; OLIVIER, 2012). Segundo Allison e Pratt (2003), esse evento é considerado um mecanismo adaptativo ao tratamento crônico, e pode ser visto como um exemplo de plasticidade neuronal.

É importante destacar, porém, que a dependência física dos BDZs não requer a presença de tolerância para ocorrer, e a tolerância pode se desenvolver sem qualquer sinal de dependência física (Vinkers; Olivier, 2012).

### Descontinuação do tratamento com benzodiazepínicos

Após um tempo prolongado de uso, a descontinuação dos BDZs é sempre complicada, devido às dependências física e psicológica (BAANDRUP et al., 2018). Quanto maior o tempo de uso desses medicamentos, mais difícil será a interrupção do tratamento e maior será a chance de manifestação da síndrome de abstinência, principalmente se o paciente parar o medicamento de maneira abrupta (AMARAL; MACHADO, 2012).

De acordo com Brunton e colaboradores (2012), a meia-vida do BDZ utilizado influencia nos sintomas de abstinência. Devido à eliminação lenta pelo organismo, os BDZs de meia-vida longa causam poucos sintomas de abstinência, enquanto os de meia-vida curta provocam mais sinais.

A crise de abstinência tem início dois a três dias após a retirada dos BDZs de meia-vida curta, e 5 a 10 dias, no caso dos de meia-vida longa. Os sintomas mais comuns são tremores, sudorese, náuseas, palpitação, letargia, insônia, irritabilidade, dificuldade de concentração, inquietação, convulsão e alucinação (NUNES; BASTOS, 2016).

Algumas opções para a retirada de BDZs em pacientes crônicos podem ser a redução gradual da dose, a substituição por outro BZD de ação mais longa, intervenções psicoterápicas e tratamento dos sintomas da síndrome de abstinência (AUTHIER et al., 2009).

Atualmente, não há drogas aprovadas para o gerenciamento da dependência dos BDZs ou para a facilitação de sua retirada, após tratamento durante um longo período (BAANDRUP et al., 2018).

## CONCLUSÃO

Há mais de 50 anos do lançamento do clordiazepóxido, o uso de BDZs continua controverso. Apesar desses medicamentos serem eficazes no tratamento do TAG, sua utilização por um tempo maior do que quatro semanas não é recomendado, uma vez que eles podem causar tolerância e dependência.

A falta de políticas públicas efetivas para combater o excesso de prescrições, os esforços insuficientes para educar a população sobre os riscos dos BDZs e o mercado ilegal dessa droga tem proporcionado um incremento em seu uso inadequado ou abusivo. Estima-se que, no Brasil, existem mais de treze milhões de usuários de BDZs, sendo que a utilização indevida desses medicamentos prejudica o paciente e gera aumento de gastos públicos.

Dessa maneira, vários pesquisadores sugerem que se deve dar preferência aos ISRS no tratamento do TAG, sendo que os BDZs podem ser utilizados somente no início do tratamento, para aliviar os sintomas no período inicial, não ultrapassando o tempo máximo recomendado de quatro semanas.

Alternativas não medicamentosas também demonstraram ser efetivas no tratamento da ansiedade, como a realização de terapias em grupo ou cognitivo-comportamental, além da prática de exercícios físicos regularmente.

Por isso, é fundamental que se criem protocolo de prescrição e dispensação destas drogas para que estas sejam usadas racionalmente obtendo-se os efeitos terapêuticos desejados e amenizados seus efeitos indesejáveis.

## REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA (ANVISA). Panorama dos dados do sistema nacional de gerenciamento de produtos controlados: um sistema para o monitoramento de medicamentos no Brasil: 2011. Brasília: SNGPG - Boletim de Farmacoepidemiologia; 2011; 2.
- ALISSON, C.; PRATT, J.A. Neuroadaptive processes in GABAergic and glutamatergic systems in benzodiazepine dependence. *Pharmacol Therapeut*, n.98, p.171-195, may 2003
- ALVARENGA, J.M., et al. Uso de benzodiazepínicos entre idosos: o alívio de “jogar água no fogo”, não pensar e dormir. *Rev Bras Geriatr Gerontol*, n.18, p.249- 258, apr./june. 2015.
- AMARAL, B.D.A.; MACHADO, K.L. Benzodiazepínicos: uso crônico e dependência. Monografia (Especialização em farmacologia). Londrina: UNIFIL - Centro Universitário Filadélfia; 2012.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5 ed. Washington, DC: APA; 2014.
- ARBANAS, G.; ARBANAS, D.; DUJAM, K. Adverse effects of benzodiazepines in psychiatric outpatients. *Psychiatr Danub*, n. 21, p.103-107, 2009.
- ASHTON, H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry*, n. 18(3), p.249-255, may 2005.
- Auchewski L, Andreatini R, Galduróz JCF, et al. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. *Rev Bras Psiquiatr*, n.26, p.24-31, mar. 2004.
- AUTHIER, N., et al. Benzodiazepine dependence: Focus on withdrawal syndrome. *Ann Pharmacs Françaises*, n.67(6), p.408-13, november 2009.

- AZEVEDO, A.J.P.; ARAUJO, A.A.; FERREIRA, M.A.F. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. *Cienc Saúde Colet*, Rio de Janeiro, n.21, p.83-90, jan.2016
- BAANDRUP, L. et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev*, CD011481, 2018.
- BABAEV, O.; CHATAIN, C.P.; KRUEGER-BURG, D.K. Inhibition in the amygdale anxiety circuitry. *Review Article. Exp Mol Med* , n. 50, p.18, april 2018.
- BACHHUBER, M.A., et al. Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States. *Am J Public Health*, n.106, p. 686-688, april 2016.
- BALDWIN, D.S., et al. Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol*; n.27(11),p. 967-971, september. 2013.
- BANDELOW, B.; MICHAELIS, S.; WEDEKIND, D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, n.19, p.93-107, 2017
- BARROS, A.M.; TAVARES, R.R.; PARTATA, A.K.A. A importância do farmacêutico no controle e dispensação de benzodiazepínicos. *Rev Cient ITPAC*, n.2, p.13-16. 2009
- BATESON, A.N. Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Curr Pharm Des*, n.8, p.5-21, jan. 2002.
- BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. Transtornos mentais. *Neurociências - Desvendando o sistema nervoso*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- BEERS, M.H., et al. Uptading the Beers Criteria for Potentially Inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med*, n. 163, p.2716-2724, dec. 2003.
- BERNARD, M.M.T. et al. Patterns of benzodiazepines use in primary care adults with anxiety disorders. *Heliyon* N.4 (7),e00688, july 2018
- BERNIK, M.A. Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência. São Paulo: EDUSP; 1999, 242p.
- BORMAN, J. The ABC of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci* n. 21, p.16-19, nov. 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados - SNGPC. 2010.
- BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A, KNOLLMANN, B.C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 12 ed. Porto Alegre: AMGH; 2012, 2112 p.
- CASCADE, E.; KALALI, A.H. Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety. *Psychiatry*, n.5, p.21-22, Sep. 2008
- CAVALER, C.M.; CASTRO, A. Transtorno de Ansiedade Generalizada sob a Perspectiva da Gestalt Terapia. *Rev Psicol Diversid Saúde*, Salvador, n.7, p. 313-321, july 2018.
- COUTINHO, F.C.; DIAS, J.P.; BEVILAQUA, M.C.N., et al. Current concept of anxiety: implications from Darwin to the DSM-V for the diagnosis of generalized anxiety disorder. *Expert Rev* , n.10, p.1307-1320, aug.2010.
- CRUZ, A.V., et al. Uso crônico de diazepam em idosos atendidos na rede pública em Tatuí-SP. *Rev Cienc Farm Basica Apl*, n.27, p.259-267, April 2006
- DALGALARRONDO, P. Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
- DE CARLO, V., et al. Exploring characteristics associated with first benzodiazepine prescription in patients with affective disorders and related diagnosis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* n. 34, e2695, may. 2019.

- DELL'OSSO, B.; LADER, M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry*, n. 28, p.7-20, Apr. 2012.
- ESPERIDIO-ANTONIO, V. et al. Neurobiologia das emoções. *Rev Psiq Clin*, n.35, p.55-65, 2008.
- FIRMINO, K.F. Benzodiazepínicos: um estudo da indicação/prescrição no Município de Coronel Fabriciano, MG - 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
- FIRMINO, K.F., et al. Utilização de benzodiazepínicos no Serviço Municipal de Saúde de Coronel Fabriciano, Minas Gerais. *Cienc Saude Coletiva*, n.17, p.157-166, 2012.
- GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12.ed. São Paulo: Artmed, 2112p., 2012
- JYOTHI, A.M.; KHAN, S.; RANJAN, A. An overview on anxiety: etiology and therapy. *J Pharm Res, India*, n.16, p.32-37, fev. 2017
- KATZMAN, M.A. et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, n. 14 (Suppl. 1), p.S1eS83, july 2014.
- KATZUNG, B.G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J. *Farmacologia básica e clínica*. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 1205 p., 2014
- LADER, M. Benzodiazepines revisited - will we ever learn? *Addiction*, n.106 (12), p.2086-2109, oct. 2011
- LADER, M.; KYRIACOU, A. Withdrawing benzodiazepines in patients with anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*, p.18:8, jan. 2016
- LICATA, S.C.; ROWLETT, J.K. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABAA receptor modulation and beyond. *Pharmacol Biochem Behav*, n.90, p.74-89, july 2008
- LONGO, L.P.; JOHNSON, B. Addiction: Part I. Benzodiazepines-side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician*, n. 61, p.2121-2128, apr. 2000.
- LORMAN, W.J. Benzodiazepines. *J Addict Nurs*, n.28, p.96-97, 2017.
- LUCAS, A.C.S., et al. Uso de psicotrópicos entre os universitários da área da saúde da Universidade Federal do Amazonas. *Cad Saúde Pública*, n. 22, p.663-671, mar. 2006.
- MADRUGA, C.S. et al. Prevalence of and pathways to benzodiazepine use in Brazil: the role of depression, sleep, and sedentary lifestyle. *Braz J Psychiatry*, n. 41, p.44-50, apr 2019.
- MARQUES E.L.L.; BORBA, S. Como lidar com o transtorno de ansiedade generalizada na perspectiva da terapia cognitivo-comportamental. *SynThesis Revista Digital FAPAM, Pará de Minas*; n.7, p.82-97, dez. 2016
- MAUST, D.T.; LIN, L.A.; BLOW, F.C. Benzodiazepine use and misuse among adults in the United States. *Psychiatr Serv* p.70:appi.ps.2018003, dec. 2018.
- MCCARTHY, M. Prescription drug abuse up sharply in the USA. *Lancet*, n.369:p. 1505-1506, may 2007.
- MENIF, L., et al. Correlates of benzodiazepine dependence in patients with depression followed up in a psychiatric outpatient unit in Tunisia. *J Ethn Subst Abuse*, n.14, p.1-13, Apr 2019.

- MENTA, C. Prevalência de transtorno de ansiedade generalizada em idosos atendidos pela estratégia saúde da família do Município de Porto Alegre. Dissertação (Mestrado em Gerontologia Biomédica). Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2014.
- MIZUNO, K., et al. Metabolic activation of benzodiazepines by CYP3A4. *Drug Metab Dispos*; n.37, p.345-351, february 2009.
- MORDON, D.G.; HUBNER, C.V.K. Prescrição de benzodiazepínicos por clínicos gerais. *Diagn Tratamento*, n.14, p.66-69, 2009.
- MOTA, D.M., et al. Uso abusivo de benzidamina no Brasil: uma abordagem em farmacovigilância. *Cien Saude Colet*, n.15(3), p.717-724, may 2010
- NASTASY, H.; RIBEIRO, M.; MARQUES, A.C.P.R. Abuso e dependência dos benzodiazepínicos. Projeto diretrizes. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Psiquiatria; 2008.
- NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE (NIDA). Benzodiazepines and opioids: 2018. Bethesda: NIDA; 2018.
- NETTO, M.U.Q.; FREITAS, O.; PEREIRA, L.R.L. Antidepressivos e benzodiazepínicos: estudo sobre o uso racional entre usuários do SUS em Ribeirão Preto-SP. *Rev Ciênc Farm Básica Aplic*, n.33, p.77-81, febr. 2012.
- NEVES, I.T., et al. Physicians' beliefs and attitudes about Benzodiazepines: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*, n.20, p.71-78, may 2019
- NOIA, A.S., et al. Fatores associados ao uso de psicotrópicos em idosos no município de São Paulo. *Rev Esc Enferm USP*; n.46, p.38-43, febr. 2012
- NUNES, B.S.; BASTOS, F.M.. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. *Saúde Cien*; n71, p.71-82, agosto-dezembro 2016.
- OLIVEIRA, J.C.L.; LOPES, L.A.M.; CASTRO, G.F.P. Uso indiscriminado dos benzodiazepínicos: a contribuição do farmacêutico para um uso consciente. *Rev Transformar*, p. 214-226. 2015
- ORLANDI, P.; NOTO, A.R. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. *Rev Latinoam Enfermagem*, n.13, p.896-902, set-out. 2005
- PINTO, C.A. Abordagem do uso indiscriminado de benzodiazepínicos em idosos no município de Lajinha-MG. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família). Governador Valadares: Universidade Federal de Minas Gerais; 2013.
- PINTO, N.A.J.; CAVESTRO, J.M.; FERREIRA, W. Prevalência de transtorno de ansiedade generalizada em estudantes de medicina. *Rev Interdisc Ciênc Med*, n.2, p. 36-43, 2018.
- QUARANTINI, L.C., et al. Ansiolíticos Benzodiazepínicos. Em: Sena ED, Miranda-Scippa A, Quarantini LC, Oliveira IR. *Psicofarmacologia Clínica*; 3 ed. Rio de Janeiro: MedBook, p. 261- 272, 2011
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- RAVINDRAN, L.N.; STEIN, M.B. The pharmacologic treatment of anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*, n.71, p.839-854, jun. 2010
- RICKELS, K.; MOELLER, H.J. Benzodiazepines in anxiety disorders: Reassessment of usefulness and safety. *World J Biol Psychiatry*, n.25, p.1-5, sep.2018.
- SAARI, T.I., et al. Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. *Pharmacol Rev.*, n. 63, p.243-267, march 2011.

- SCHALLEMBERGER, J.B.; COLET, C.F. Assessment of dependence and anxiety among benzodiazepine users in a provincial municipality in Rio Grande do Sul, Brazil. Trends Psychiatry Psychother , n. 38, p. 63-70, 2016.
- SILVA FILHO, O.C.; SILVA, M.P. Transtorno de ansiedade em adolescentes: considerações para a pediatria e hebiatria. Adolesc Saude , Rio de Janeiro, n. 20, p.31-41, 2013.
- SILVA, R.S. Atenção farmacêutica ao uso indiscriminado de benzodiazepínicos. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Rio de Janeiro: Centro Universitário Estadual da Zona Oeste; 2012.
- SILVA, V.P., et al. Perfil epidemiológico dos usuários de benzodiazepínicos na atenção primária à saúde. Rev Enferm Cent-Oeste Min, n.5, p.1393-1400, jan-april 2015.
- SPEAKER, S. From “happiness pills” to “national nightmare”: changing cultural assessment of minor tranquilizers in America, 1955-1980. J Hist Med Allied Sci, n.52, p.338-76, July 1997.
- STRAWN, J.R. et al. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. Expert Opin Pharmacother , n. 19, p. 1057-1070, july 2018.
- SUN, E.C., et al. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. BMJ n.356, j760, 2017
- SYLVERS, P.; LILIENFELD, S.O.; LAPRAIRIE, J.L. Differences between trait fear and trait anxiety: implications for psychopathology. Clin Psychol Rev n. 31, p.122-137, 2011
- TAN, K.R., et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. Nature, n.463, p.769-775.february 2010
- TAN, K.R.; RUDOLPH, U.; LUSCHER, C. Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. Trends Neurosci , n.4, p.188-97, april 2011.
- TELLES FILHO, P.C.P., et al. Utilização de benzodiazepínicos por idosos de uma estratégia de saúde da família: implicações para enfermagem. Esc Anna Nery; n. 15, p.581-586, July/sept. 2011.
- VINKERS, C.H.; OLIVIER, B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABAA Receptor Modulators? Adv Pharmacol Sci , 19p, march 2012.
- WITTCHEN, H.U, et al. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. J Clin Psychiatry , n. 63, p.24-34, 2002
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts. Geneva, 1985.