

O USO CONTÍNUO E INDISCRIMINADO DE BENZODIAZEPÍNICOS, SUAS CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS: uma revisão narrativa

Aline Gomes Fernandes¹

Stefanny de Paula dos Santos²

Cândida Maria Soares de Mendonça³

RESUMO: Os benzodiazepínicos são psicotrópicos que atuam sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) potencializando a ação inibitória do neurotransmissor Ácido gama-aminobutírico (GABA), sendo utilizados, principalmente, no tratamento de insônia e ansiedade. São um dos psicotrópicos mais utilizados no Brasil e são considerados mais seguros por, em comparação com barbitúricos, terem menos chances de causar toxicidade. Quando utilizado da forma correta e pelo tempo certo acarretam melhorias na vida do paciente, mas, como visto na atualidade, seu uso contínuo e indiscriminado é crescente e faz com que eles, que eram vistos como uma solução, passem a ser um problema, tendo seus malefícios ultrapassando seus benefícios. Diante dessa problemática, foi realizado um estudo de revisão narrativa qualitativa, utilizando como descritores: benzodiazepínicos, efeitos adversos, interações medicamentosas, uso inadequado de medicamentos, assistência farmacêutica. Tendo como critérios de inclusão artigos completos com temas referentes ao assunto, em inglês ou português, publicados entre os anos de 2014 até julho de 2023 e como critérios de exclusão artigos pagos e incompletos, artigos fora do tema, em outros idiomas e com data inferior a 2014, foram obtidos nas bases de dados SciELO; LILACS e BVS e foi utilizado também ferramentas de buscas gratuitas como o google acadêmico. Esse estudo foi feito com o intuito de entender quais as causas e consequências desse uso abusivo e crônico, tendo observado como as causas, principalmente, a automedicação, a prescrição compulsória e a dispensação inadequada, como consequências pode ser citado as maiores possibilidades de se ter interações medicamentosas, e o desenvolvimento de efeitos adversos, dentre eles a dependência e tolerância. Segundo as análises, a porção da população que demonstrou mais utilizar esses medicamentos foram as mulheres, quanto ao gênero, e os idosos, em relação à faixa etária.

Palavras-chave: Benzodiazepínicos. Ansiolíticos. Farmacologia. Uso crônico. Uso Indiscriminado. Reações adversas. Interações medicamentosas. Saúde do idoso e da mulher.

¹Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Potiguar (UNP). E-mail: alinegomesf@outlook.com

²Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Potiguar (UNP). E-mail: paulaestefanny2@gmail.com

³Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Potiguar (UNP). 2023. Orientadora: Profa. Cândida Maria Soares de Mendonça. Me.

ABSTRACT: Benzodiazepines are psychotropic drugs that act on the Central Nervous System (CNS) by potentiating the inhibitory action of the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA), and are mainly used to treat insomnia and anxiety. They are one of the most widely used psychotropic drugs in Brazil and are considered safer because, compared to barbiturates, they are less likely to cause toxicity. When used correctly and for the right length of time, they bring about improvements in the patient's life, but, as we can see today, their continuous and indiscriminate use is growing and is turning what was seen as a solution into a problem, with its harms outweighing its benefits. In view of this problem, a qualitative narrative review study was carried out, using the following descriptors: benzodiazepines, adverse effects, drug interactions, inappropriate use of medicines, pharmaceutical care. The inclusion criteria were complete articles on the subject, in English or Portuguese, published between 2014 and July 2023, and the exclusion criteria were paid and incomplete articles, off-topic articles, articles in other languages and articles dated less than 2014, obtained from the SciELO; LILACS and BVS databases, as well as free search tools such as Google Scholar. This study was carried out with the aim of understanding the causes and consequences of this abusive and chronic use, which main causes observed were self-medication, compulsory prescription and inadequate dispensing. The consequences of this are greater possibilities of drug interactions and the development of adverse effects such as dependence and tolerance. According to the analyses, the portion of the population that was most likely to use these drugs were women, in terms of gender, and the elderly, in terms of age group.

Keywords: Benzodiazepines. Anxiolytics. Pharmacology. Chronic use. Indiscriminate use. Adverse reactions. Drug interactions. Elderly and women's health.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma em cada quatro pessoas desenvolvem algum transtorno mental ao longo da vida, entre eles, ansiedade e depressão (Senicato; Azevedo; Barros, 2018), sendo o Brasil o país mais ansioso do mundo, tendo 9,3% da sua população sofrendo de ansiedade (Mazon; Amorim; Brzozowski, 2023). A sociedade moderna encontra-se em um estado de adoecimento devido a correria do dia a dia, sintomas como estresse, ansiedade e insônia fazem com que aconteça um aumento da procura de um meio para aliviar essas dificuldades cotidianas. Com isso, temos a introdução dos benzodiazepínicos que são fármacos com a função de deprimir o Sistema Nervoso Central (SNC) tendo efeitos sedativos e calmantes (Andrade *et al.*, 2020).

Tendo sido descoberto por volta dos anos 50 e sendo popularizado nos anos 60 e 80, os

benzodiazepínicos se mostraram mais seguros quando comparados ao seus antecessores como os barbitúricos, mas, apesar de seguros, o abuso deles podem gerar dependência e tolerância, além de efeitos adversos indesejáveis (Gonzalez; Toma, 2020).

O uso indiscriminado ocorre, principalmente, pela automedicação, a prescrição compulsória e a dispensação sem as devidas orientações (Nascimento *et al.*, 2022), essas duas últimas ocorrendo, majoritariamente, nas Unidades Básicas de Saúde que são os locais no qual se faz a maior parte das prescrições de BZDs, aumentando-se, assim, a possibilidade de se desenvolver reações adversas como tolerância, dependência, sonolência, risco de acidentes de trânsito, possibilidade de quedas e fraturas, déficit cognitivo, etc (Freitas *et al.*, 2022).

Ademais, o maior uso de benzodiazepínicos trazem consigo maior chance de interações medicamentosas, pois essa classe de medicamentos podem interagir com outros tipos de substâncias como álcool (Andrade; Santos; Vasconcelos, 2023), além de outros medicamentos como, principalmente, os antidepressivos, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios, anticoagulantes orais e antipsicóticos (Viel *et al.*, 2014).

Na atualidade, as mulheres e os idosos são os grupos populacionais que mais utilizam benzodiazepínicos (Freitas *et al.*, 2022). Esse alto índice de uso pelos idosos ocorre, majoritariamente, devido aos médicos, no momento da prescrição, desconsiderar as alterações fisiológicas geradas pelo envelhecimento que tornam essa classe medicamentosa inadequada para essa faixa etária (Cardoso *et al.*, 2021). Aumentando, assim, as chances de toxicidade e de desenvolvimento de efeitos adversos como a sedação, que está ligada ao maior risco de quedas e, consequentemente, fraturas, para agravar ainda mais a situação, se tem também a questão da polifarmácia, que é predominante entre os idosos, e aumenta as chances de se ter interações medicamentosas (Alvim *et al.*, 2021).

No que tange às mulheres, esse maior desenvolvimento de adoecimento mental e uso de BZDs por parte delas, é devido, entre outros fatores, ao fato de serem o gênero que mais sofre opressão social (Alvarenga; Dias, 2021), juntamente, com o fato de médicos, por muita das vezes, não levarem as particularidades biológicas dessas mulheres em consideração (Fegadolli; Varela; Carlini, 2019) e também por alguns deles não conseguirem enxergar a associação existente entre o contexto social que ela vive e sua saúde mental (Mazon; Amorim; Brzozowski, 2023).

Por fim, este trabalho tem como objetivo geral mostrar o quanto os benzodiazepínicos têm relevância na sociedade, bem como também mostrar suas funções no organismo e as causas e consequências do uso crônico e abusivo dessas substâncias. Foi estipulado como

objetivos específicos descrever a farmacologia dos benzodiazepínicos; identificar quais os problemas existentes que levam a sociedade a esse uso crônico e indiscriminado e possíveis formas de resolvê-los e mostrar qual a parte da população que mais os utilizam. além de também mostrar as interações medicamentosas e os efeitos adversos que esse medicamentos causam e as consequências geradas na população devido ao uso incorreto deles.

2. METODOLOGIA

Nesse estudo, optou-se pelo método de revisão narrativa, no qual, a partir da análise qualitativa e interpretação de produções científicas já existentes, obtidas a partir de fontes diversas e confiáveis, foi possível se construir uma base sólida e ampla acerca do tema abordado, o que permitiu a criação de um artigo bem fundamentado que respondesse aos objetivos propostos pelo trabalho. Os artigos científicos utilizados foram selecionados a partir das bases de dados do tipo: Scientific Electronic Library Online(SciELO); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Virtual em Saúde(BVS). Foi utilizado também ferramentas de buscas acadêmicas gratuitas como o google acadêmico.

Os descritores utilizados foram: Benzodiazepinas; efeitos adversos; interações medicamentosas; uso inadequado de medicamentos; assistência farmacêutica. Esses descritores foram utilizados tanto de forma associada como de forma isolada nas “buscas avançadas”.

Em relação aos critérios de inclusão, foram utilizados apenas artigos que estavam disponíveis de forma completa na internet; que tinham temas referentes ao assunto abordado; escrito no idioma inglês ou português; e que foram publicados entre os anos de 2014 até o mês de julho de 2023. Como critério de exclusão teve os artigos que se fazia necessário pagar para se ter acesso; artigos incompletos; os que não tinham temas referentes ao assunto abordado, os que eram de idiomas diferentes do inglês ou português e os que estavam com data de publicação inferior a 2014.

Após a leitura de todos os artigos selecionados e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obteve-se, como aptos para a utilização, a quantidade numérica de 38 artigos, no entanto, é relevante evidenciar que foi priorizado artigos de 2018 a 2023, de modo que dentre os 38 artigos, apenas 6 são anteriores a esse período, sendo 2 artigos de 2014 e 4 artigos de 2017, estes mais antigos foram utilizados apenas devido à escassez de artigos que abordassem o que eles abordavam.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ORIGEM, TRAJETÓRIA E RELEVÂNCIA

Por muito tempo os Barbitúricos foram drogas de primeira escolha para o tratamento da ansiedade e 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, assim intensificando os esforços pela busca de agentes ansiolíticos mais seguros (Lindner, 2017).

Devido a essa necessidade, aconteceu a descoberta do Clordiazepóxido que foi o primeiro benzodiazepínico lançado no mercado durante a década de 1960, além da descoberta de seus efeitos ansiolíticos, hipnóticos e miorrelaxantes, demonstrou também elevada eficácia terapêutica, menos riscos de intoxicação e dependência, e logo teve uma rápida aderência da classe médica (Nascimento *et al.*, 2022).

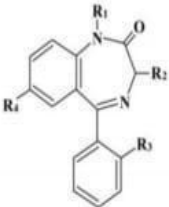
Entretanto, entre a década de seu descobrimento e a década de 70, o uso dos benzodiazepínicos tornou-se restrito, uma vez que seus efeitos colaterais e quadros de dependência começaram a ser melhor compreendidos pela comunidade científica (Senra *et al.*, 2021). De acordo com Gonzalez e Toma (2020), no final dos anos 90, a prescrição dos benzodiazepínicos 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. 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.

Os medicamentos dessa classe, como o clonazepam, lorazepam e diazepam, apesar de terem, muitas vezes, aplicações clínicas semelhantes, divergem em alguns aspectos, como, por exemplo, em algumas características farmacocinéticas e partes de sua estrutura química, o que faz com que eles, na prática clínica, tenham amplas aplicações, dentre as de maior relevância se tem: ansiolíticas, sedativas, anti-epiléticas e relaxantes musculares (Andrade *et al.*, 2020).

3.2 ESTRUTURA QUÍMICA

O nome dessa classe medicamentosa se deve a sua estrutura que é formada por um anel benzeno unido, diretamente, a um anel de diazepina composto por sete membros, sendo dois deles heteroátomos de Nitrogênio, os benzodiazepínicos que são utilizados em tratamentos possuem um radical arila ligado ao carbono de posição 5 do anel de diazepina, radical esse derivado de um anel aromático que é o benzeno, esse composto serve para potencializar o efeito do medicamento. Portanto, se tem uma estrutura base, e essa estrutura, ao sofrer alterações em partes específicas, vai gerar os diferentes tipos de fármacos dessa classe, como mostrado na tabela 1 (Gonzalez; Toma 2020).

Tabela 1- Estrutura química base dos benzodiazepínicos e alguns tipos de radicais que os diferenciam.

	Benzodiazepínico	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
	Clonazepam	H	H	Cl	NO ₂
	Diazepam	CH ₃	H	H	Cl
	Lorazepam	H	OH	Cl	Cl
	Oxazepam	H	OH	H	Cl

Fonte: Gonzalez e Toma, 2020

3.3 FARMACODINÂMICA

Os benzodiazepínicos são medicamentos que atuam sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) no sentido de potencializar a ação inibitória do neurotransmissor chamado ácido gama-aminobutírico (GABA). Para melhor entender como esse mecanismo de ação ocorre, é necessário entender que o SNC é um sistema complexo, no qual a troca de informações entre neurônios ocorre, majoritariamente, por meio da chamada sinapse química (Leonardi; Azevedo; Oliveira, 2017).

Ou seja, quando o neurônio pré-sináptico é estimulado, as vesículas sinápticas, presente no terminal axonal dele, liberam os neurotransmissores que estavam armazenados em seu interior, para o meio externo, a fenda sináptica, e nesse meio, os neurotransmissores que se encontram livres vão se ligar aos seus receptores específicos, presentes no neurônio pós-sináptico, e, assim, a informação será transmitida. Vale explicitar que esses neurotransmissores são produzidos pelos próprios neurônios e armazenados em suas vesículas sinápticas, no caso do GABA, ele é produzido pelos chamados neurônios GABAérgicos

(Leonardi; Azevedo; Oliveira, 2017).

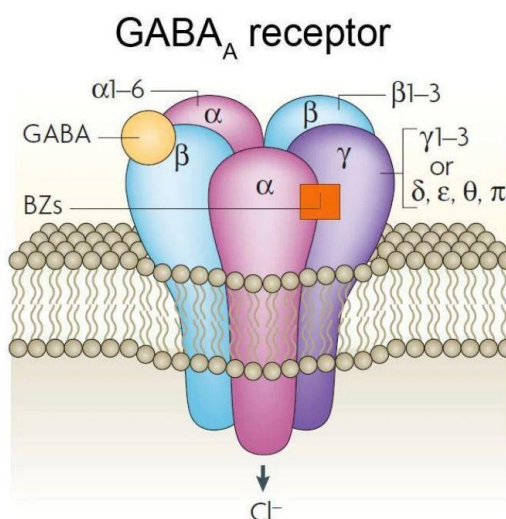
O neurotransmissor GABA tem ação inibitória no SNC, ele, ao se ligar a seus receptores, atua diminuindo e desacelerando a passagem de sinais e informações entre os neurônios, reduzindo, assim, a atividade desse sistema. Diante disso, a falta de GABA pode gerar, entre outros males, ansiedade e insônia, assim como seu excesso pode levar ao coma, evidenciando-se, desse modo, a inestimável importância do controle da concentração adequada desse neurotransmissor no organismo (Rivera *et al.*, 2021).

Existem três tipos de receptores GABA, são eles GABA-A, GABA-B e GABA-C e vários subtipos. Os receptores GABA-A apresentam uma estrutura pentamérica, ou seja, são formados por cinco partes, e seus subtipos serão gerados a partir da diferença de composição dessas 5 subunidades glicoproteicas, pois cada subunidade tem suas isoformas, e a forma como essas isoformas irão se rearranjar determinará qual será o subtipo de GABA-A presente ali. As subunidades mais importante de serem evidenciadas para o estudo dos benzodiazepínicos são as subunidades alfa (α), que tem 6 isoformas, as subunidades beta (β), com 3 isoformas, e gama (γ) com 3 isoformas (Machado, 2021).

Os receptores do tipo GABA-A são canais inotrópicos, isso significa eles atuam permitindo a passagem de íons, nesse caso, os íons cloreto (Cl^-) de modo que quando o neurotransmissor GABA se liga a esse receptor ocorre a abertura do canal de cloreto e o influxo (entrada) de íons cloreto para dentro da célula neural, resultando em uma hiperpolarização da membrana dela e consequente diminuição da sua excitabilidade, gerando, assim, uma diminuição de atividades do Sistema Nervoso Central. (Silva, 2019).

No caso dos benzodiazepínicos, eles só conseguem atuar sobre um tipo específico de GABA-A que são aqueles compostos por duas subunidades alfa, duas subunidades beta e uma subunidade gama, se ligando mais precisamente na porção alfa desses receptores para assim exercer sua ação (Silva, 2019) (Figura 1).

Figura 1- Receptor GABA-A e suas possíveis subunidades e o local de ligação dos BZDs e do neurotransmissor GABA.



Fonte: Jacob *et al.*, Nature Reviews Neuroscience, 2008.

Tanto os benzodiazepínicos quanto os neurotransmissores GABA atuam sobre o mesmo receptor, o GABA-A. Entretanto, eles se anexam a sítios de ação diferentes presentes no mesmo receptor, por isso se diz que os BZDs tem uma ação alostérica positiva, pois se ligam em um outro local do receptor, sem ser o mesmo do neurotransmissor e, ao se ligarem ao seu sítio de ação, agem de modo a induzir uma mudança conformacional no receptor do GABA, gerando um aumento da capacidade de ligação entre o GABA e o sítio de ação dele, melhorando, assim, sua atividade, ao gerar um aumento da frequência de abertura dos canais de cloreto sem alterar a duração de tempo dessa abertura, e é em consequência desse mecanismo que os BZDs geram suas ações ansiolíticas, hipnóticas e sedativas. (Gonzalez; Toma, 2020).

3.4 FARMACOCINÉTICA

De forma geral, praticamente, todos os medicamentos da classe dos benzodiazepínicos compartilham de mecanismos de ação e propriedades terapêuticas semelhantes, o que difere de um para o outro é, basicamente, sua farmacocinética, ou seja, eles podem diferir quanto sua forma de absorção, distribuição, biotransformação e excreção, levando, por consequência, a se diferir em seu início, intensidade e duração de seus efeitos (Silva, 2019).

Esses medicamentos geralmente são administrados por via oral, mas, também em alguns casos, podem ser administrados por via intravenosa, como ocorre com o diazepam em casos de epilepsia, por via transmucosa ou intramuscular, neste último caso, a absorção é mais lenta, se comparado aos demais, e podem ser administrados por esse meio, a exemplo, o

midazolam e lorazepam. Normalmente, todos esses medicamentos costumam ter uma rápida absorção, pois, em sua maioria, são lipossolúveis, e essa característica faz com que eles, facilmente, consigam atravessar as membranas celulares, chegar a corrente sanguínea, ser distribuído nos tecidos e, também, atravessar a barreira hematoencefálica, podendo assim atuar no SNC (Gonzalez; Toma, 2020).

Ainda em relação a absorção, se observa, que quando utilizado por via oral, a maioria desses medicamentos são absorvidos de 1 a 3 horas após a administração. Quando esses medicamentos conseguem adentrar a corrente sanguínea, devido, em sua maioria, serem altamente lipossolúveis, eles conseguem se ligar de forma muito abrangente às proteínas plasmáticas, tipo a albumina, onde somente uma pequena parte deles fica livre para poder exercer a ação de finalidade do fármaco e, ao longo do tempo, conforme parte do medicamento vai sendo eliminada, outras partes deles vão sendo liberadas e ficam livres para exercer sua ação durante o tempo de efetividade terapêutica estimado (Cardoso *et al.*, 2021).

Essa relação entre eles e as proteínas plasmáticas é tão relevante a ponto de que, em pacientes com baixos níveis de albumina, a potência desses medicamentos aumenta, devido ao fato de que se tem mais fármaco livre, na corrente sanguínea, para exercer sua ação, já que uma menor quantidade deles vai estar ligada a essas proteínas (Cardoso *et al.*, 2021).

Com exceção do midazolam, que tem biodisponibilidade de 50%, o restante tem uma biodisponibilidade que varia entre 80% e 100% e seus picos de níveis séricos podem ser atingidos entre 30 minutos e 8 horas após a administração. Essa discrepância, bastante evidente, de tempo, se deve ao fato de que o tempo necessário para se atingir esse pico pode variar a depender da forma farmacêutica do medicamento, a sua via de administração, o tipo de medicamento, entre outros elementos, todas essas variáveis influenciam no tempo que será necessário até que o fármaco consiga ser absorvido e atingir sua concentração máxima na corrente sanguínea (Gonzalez; Toma, 2020).

Em relação a biotransformação desses fármacos pode se dizer que ela ocorre, principalmente, no fígado por meio das enzimas do citocromo P450 (Lindner, 2017), essa metabolização ocorre com o intuito de tornar a estrutura molecular do benzodiazepínico, que é de origem lipofílica, em algo mais hidrossolúvel a ponto de ser excretado, essa metabolização pode ocorrer em duas etapas, que são as duas fases da biotransformação, na fase 1, eles geralmente sofrem reações de oxidação e, na fase 2, sofrem reações de conjugação ao se ligarem a molécula do ácido glicurônico, na fase 1 pode se gerar ainda metabólitos ativos, mas na fase 2 se gera metabólitos inativos já prontos para serem excretados (Leonardi;

Azevedo; Oliveira, 2017).

O tempo que esses fármacos levam para serem metabolizados determinam o tempo de meia vida deles, ou seja, determina quanto tempo é necessário até que a concentração plasmática máxima desse fármaco reduza pela metade (Leonardi; Azevedo; Oliveira, 2017), de acordo com esse tempo de meia vida plasmática, eles podem ser classificados em fármacos de ação curta, ação intermediária, e ação longa, como demonstra o quadro 1 (Almeida; Barros; Lugtenburg, 2022).

Quadro 1 – Nome de referência de alguns benzodiazepínicos e suas classificações de acordo com o seu tempo de meia vida.

Fármaco	Meia vida	Nome de referência
Diazepam	Longa	Valium®
Clonazepam	Longa	Rivotril®
Bromazepam	Longa	Lexotan®
Alprazolam	Intermediária	Frontal®
Midazolam	Curta	Dormonid®
Lorazepam	Intermediária	Lorax®

Fonte: Elaborada pelos autores, baseando-se nos artigos de Leonardi, Azevedo e Oliveira (2017); Lindner (2017) e D'Agostin e Budni (2019).

Em comparação entre os de meia vida curta e longa, os de meia vida curta geralmente são usados para indução do sono e causam menos sedação diurna e não se acumulam no organismo, já os de ação longa, por mais que a frequência da dose seja menor e os fenômenos da abstinência sejam menos graves, eles se acumulam no organismo, causam maior sedação diurna e riscos psicomotores (Silva, 2019). Em relação a excreção dessas substâncias, ela ocorre, principalmente, por meio renal, na forma ou de metabólitos conjugados ou oxidados e, em menor grau, essa eliminação também pode ocorrer por meio das fezes (Lindner, 2017).

Essas etapas da farmacocinética pode sofrer algum tipo de variação a depender de alguns fatores como idade, doenças pré-existentes, entre outros, a exemplo, se tem as fases da biotransformação em que na pessoa idosa, a fase 1 pode ocorrer de forma reduzida, já que, devido a diminuição do volume e fluxo hepático, as enzimas do citocromo P450 passam a metabolizar de forma reduzida no fígado dessas pessoas, e isso faz com que o medicamento demore mais para ser excretado e tenha mais possibilidade de se acumular em excesso e gerar toxicidade no organismo (Silva; Souza, 2021).

Ademais, esses medicamentos são absorvidos pelo trato gastrointestinal (TGI), e

devido a, em geral, ter uma alta lipossolubilidade, eles possuem a capacidade de, em gestantes, atravessar a barreira placentária, podendo gerar anomalias ou outros problemas ao feto e, também, podem se fazer presentes no leite materno ocasionando sedação ou outros problemas no recém-nascido (Lindner, 2017).

3.5 USO RACIONAL

Os psicotrópicos são fármacos que agem no sistema nervoso central (SNC), alterando humor, cognição e, geralmente, têm a capacidade de gerar dependência, dentre eles existem três grupos, os estimulantes, os depressores e os perturbadores do SNC. Os benzodiazepínicos fazem parte do grupo dos depressores, e por isso são utilizados como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, miorrelaxantes, e ainda podem atuar em anestésias e sedações médicas e no tratamento de redução dos sintomas gerados pela abstinência de álcool (Almeida; Barros; Lugtenburg, 2022).

Dentre os psicotrópicos mais utilizados, se tem os medicamentos da classe dos benzodiazepínicos, sendo o Brasil um dos grandes consumidores dessa classe, de modo que supõe-se que 1,6% da população, abrangendo tanto a urbana como a rural, utiliza-se de benzodiazepínicos de forma crônica (Senra *et al.*, 2021), sendo as mulheres e os idosos o grupo populacional que mais consome esses medicamentos (Rivera *et al.*, 2021).

Esses fármacos, que são de controle especial e só são vendidos mediante retenção de receita, viram seu consumo aumentar ainda mais durante a pandemia, que gerou na população um aumento da sensação de pânico e ansiedade, causados pelo isolamento e pela incerteza do futuro, de modo que estudos demonstram, por exemplo, que houve um aumento de 25% do número de universitários que começaram a fazer uso de benzodiazepínicos, sendo 8% deles por meio da automedicação (Nascimento *et al.*, 2022)

Em relação ao tempo correto de tratamento, há algumas divergências de estudo para estudo, de modo que, por exemplo, segundo Silva e Souza (2021) o tempo de tratamento deve ser de no máximo duas a quatro semanas, já de acordo com Cardoso *et al.* (2021) não se deve prescrever benzodiazepínicos por mais de oito semanas, pois a partir de doze semanas já é considerado uso crônico, já para Lima *et al.* (2020) segundo a OMS, por poder causar dependência, o tratamento não pode exceder seis meses. Ou seja, por mais que haja certos contrastes entre os estudos citados, todos são categóricos em dizer que o tratamento com essa classe farmacológica não deve durar por anos, como visto em muitos casos, pois o uso crônico desses fármacos acarretará mais prejuízos do que benefícios, e que durante o

tratamento se deve sempre optar pela menor dosagem possível no menor período possível de tratamento, para se ter riscos mínimos de efeitos adversos e dependência.

De acordo com a OMS o uso racional de um medicamento ocorre quando se é prescrito o medicamento certo para uma determinada doença, na dose certa e pelo período apropriado, por isso é de suma importância que o médico oriente bem o paciente em relação ao uso dos BZDs, deixando-os consciente sobre os efeitos colaterais da medicação e fazendo o acompanhamento do paciente durante todo o tratamento, para monitorá-lo. Embora essa classe medicamentosa tenha várias atribuições e seja utilizada em alguns contextos, atualmente são mais utilizados para tratar principalmente ansiedade e insônia, um ponto negativo desses medicamentos, principalmente para quem tem ansiedade e depressão, é que ele não tem ação antidepressiva (Gonzalez; Toma, 2020).

Mas, mesmo assim, são usados nos estágios iniciais da depressão, para evitar a exacerbação que pode ser gerada devido ao contexto estressante, e é utilizado durante o período que os antidepressivos levam para fazer efeito, no caso, algumas semanas. Em caso de Transtorno Generalizado de Ansiedade (TAG), que é um quadro que pode durar meses, alguns pesquisadores indicam ser preferível fazer o tratamento se utilizando de inibidores seletivos de recaptação de serotonina, e só utilizar o BZDs na fase inicial, ou seja, durante as primeiras semanas, já que ele não deve ser utilizado por mais tempo que isso (Gonzalez; Toma, 2020). Geralmente, para a insônia é preferível a utilização de BZDs de ação curta ou intermediária, já para a ansiedade costuma ser tido como mais apropriado os de ação mais longa (Almeida; Barros; Lugtenburg, 2022).

Em relação a insônia, se tem a insônia aguda que ocorre por um curto período e a insônia crônica que é caracterizada por durar em torno de mais de três meses e tendo crises no mínimo três vezes por semana. O uso de benzodiazepínicos é comum para tratar esse mal, principalmente se vier associado com casos de ansiedade, mas essa classe terapêutica só deve ser utilizada no tratamento agudo de insônia (Machado *et al.*, 2023), pois eles geram uma série de alterações no processo do sono, de modo que até diminuem a latência do sono e dos despertares noturnos e aumentam a duração do tempo de sono, mas o ponto negativo é que eles também alteram o estágio três do sono, o chamado sono profundo, e o também o sono REM, os diminuindo. Por isso, a longo prazo, o uso pode gerar tolerância do efeito hipnótico do medicamento (Cardoso *et al.*, 2021).

Em relação à ansiedade ela é multifatorial, podendo ter causa genética, causa ambiental e também pode ser gerada, dentre outros fatores, devido a modificações

neurobiológicas no organismo, como exemplo, mudanças no sistema Límbico, que no geral, é o sistema responsável pelas modulações das emoções, dentre essas mudanças pode se ter alterações nos neurotransmissores que atuam nele (Lima *et al.*, 2020).

Os neurotransmissores que atuam no sistema límbico (que compõe o SNC) e tem o poder de regular, bioquimicamente, a ansiedade, são a serotonina, noradrenalina, e o ácido γ -aminobutírico (GABA). Todos três atuam de modos diferentes, mas igualmente regulam a ansiedade, por isso, para tratar ansiedade tem medicamentos que atuam regulando a quantidade de noradrenalina no corpo e tem outros que atuam aumentando a quantidade de serotonina no organismo. Por último, se tem o GABA que é um neurotransmissor inibitório que causa relaxamento e sono e, assim, acalma. Por isso, tem medicamentos que atuam potencializando a ação deles, de modo a diminuir a hiper excitação causada pela ansiedade, que é o caso do benzodiazepínicos, que atuam por meio desse mecanismo de ação (Lima *et al.*, 2020).

Ademais, os medicamentos dessa classe mais utilizados no Brasil, são geralmente, o diazepam, clonazepam, bromazepam, alprazolam, midazolam e lorazepam, sendo os dois primeiros os mais utilizados, muito provavelmente, devido a serem distribuídos de forma gratuita pelo Programa Nacional de Assistência Farmacêutica (Silva; Souza, 2021).

Em relação a utilização desse grupo de medicamentos por idosos, é necessário se fazer ressalvas, pois com a idade avançada se tem alterações fisiológicas que acarretam alterações na farmacodinâmica e farmacocinética do medicamento, sendo, por isso, muitas das vezes, contra indicado a utilização dessa classe por idosos, principalmente os de meia vida longa como clonazepam, diazepam e bromazepam, por terem maior possibilidade de se acumular em excesso no organismo idoso gerando maiores chances de toxicidade (D'Agostin; Budni, 2019).

3.6 USO INDISCRIMINADO

Apesar de os estudos serem categóricos em afirmar que o uso dos benzodiazepínicos (BZD) só trazem mais benefícios que prejuízos quando não usados de forma crônica, na atualidade, o que se observa é um abismo de diferença entre a teoria do que se é preconizado e a realidade prática (Freitas *et al.*, 2022).

O que se evidencia é um uso significativo desses medicamentos de forma crônica, como demonstrado na pesquisa feita por Gomes *et al.* (2023) com 62 pacientes das Unidades

Básicas de Saúde da cidade de Guanambi, que evidenciou que 56,5% deles fazem uso de BZD por mais de 1 ano e que 54,8% deles já conseguiram comprar o medicamento sem ter receita. Sendo isso preocupante, já que, segundo a Diretriz Brasileira de Psiquiatria, 50% das pessoas que recorrem ao uso desses medicamentos ao longo de 1 ano tem as chances aumentadas de terem crise de abstinência, ou seja, de se tornarem dependentes (Camargo *et al.*, 2023).

A causa do uso abusivo de benzodiazepínicos é multifatorial, gerada por um contexto de se viver em uma sociedade cada vez mais estressante e imediatista, que muitas vezes, valoriza o medicamento em detrimento de outras terapias alternativas, e em um sistema de saúde pública que não consegue, de forma eficaz, abarcar todas as demandas de seus usuários. O que resulta nos principais problemas que tangem a essa questão, que são a automedicação, a prescrição compulsória e a dispensação sem as devidas orientações (Nascimento *et al.*, 2022).

3.6.1 Unidades Básicas de Saúde (UBS)

Essa cronicidade do uso é evidenciada, principalmente, nas Unidades Básicas de Saúde, que é o local por meio do qual a maioria da população consegue a prescrição para esses medicamentos, prescrições essas, que em sua maioria são inadequadas (Freitas *et al.*, 2022). O que vai de acordo com um estudo citado por Senra *et al.* (2021) que relatou que grande parte das prescrições de BZDs para adultos e idosos são inadequadas, de modo que só 5,8% das receitas para idosos estavam corretas, enquanto para os adultos só 1,9%, ou seja, só essas pequenas porcentagens de prescrições demandam um uso racional do medicamento.

Em relação à atenção primária de saúde, dois dos problemas identificados são de origem estrutural do sistema, um deles é a fragmentação do cuidado, de modo que a interação entre os profissionais que compõem a UBS e a especialidade do médico psiquiatra ainda é bastante limitada, o que leva ao aumento de prescrições inadequadas e uso crônico, dado ao fato que a ausência de psiquiatra faz com que os próprios médicos clínicos gerais da atenção básica, mesmo sem ser sua especialidade, prescrevam ou renovem prescrições de benzodiazepínicos para os pacientes (Lopes; Bezerra, 2019).

O segundo problema, é a deficiência e escassez na disponibilidade de recursos terapêuticos, como por exemplo atendimento psicológicos ou atividade em grupo, que possam dar alternativas de tratamentos não farmacológicos ao paciente (Rivera *et al.*, 2021).

Além disso, é preocupante o cenário atual, em que a maioria das prescrições de benzodiazepínicos é feita por médicos clínicos gerais, tendo em vista que eles, muitas das vezes, não tem um conhecimento científico muito abrangente em relação a doenças mentais

(Gonzalez; Toma, 2020). Essa insegurança em relação aos conhecimentos citados, pode ser devido tanto a negligência das instituições de saúde no momento de preparar seus profissionais para lidar com essas questões, como também pode ser devido à negligência dos próprios profissionais, que veem, muitas vezes, as doenças físicas como as mais urgentes de serem aprendidas e estudadas em detrimento das doenças psicológicas (Fegadolli; Varela; Carlini, 2019).

Como demonstrado por Gomes *et al.* (2023), na atenção primária de saúde as causas maiores de prescrições de benzodiazepínicos são ansiedade, seguido de insônia, e em alguns casos de depressão. Uma pesquisa feita em uma farmácia do interior de Pernambuco, no ano de 2020, com as prescrições com benzodiazepínicos de 85 pacientes, foi demonstrado que 61,2% das prescrições são feitas por médicos clínicos gerais, enquanto apenas 9,4% foram feitas por psiquiatras (Lima *et al.*, 2020).

O preocupante é que alguns médicos, clínicos gerais, admitem que até prescrevem esse tipo de medicamento, mas que só tem conhecimento suficiente para reconhecer e tratar os principais sinais e sintomas de transtornos de saúde mental, o que aumenta as chances de se ter reações adversas e interações medicamentosas com os benzodiazepínicos que os médicos não consigam identificar (Nascimento *et al.*, 2022).

Soma-se a isso o fato de que, dificilmente, esses médicos, na UBS, iniciam novos tratamentos, assim, geralmente eles apenas dão continuidade às prescrições anteriores, sendo que a maior parte delas são inadequadas, mas por não terem plena confiança sobre seus conhecimentos em relação a psicotrópicos, optam por não interferirem em uma prescrição que já foi dada andamento. A exemplo de prescrições inadequadas, pode-se citar a menopausa feminina, que pode acarretar em insônia e mudanças de humor, mas o médico, por não fazer uma anamnese bem feita, não consegue associar os sintomas a causa, e em vez de tratar a menopausa, que é a causa base dos problemas, só trata seus sintomas, passando, por exemplo, benzodiazepínicos para a insônia (Fegadolli; Varela; Carlini, 2019).

Esses médicos, ainda, alegam que a grande demanda de atendimentos na atenção primária gera uma impossibilidade de se ter consultas mais demoradas e aprofundadas, gerando assim, por falta de tempo, uma consulta superficial, no qual eles não conseguem entender o paciente como um todo e o que, possivelmente, levou ele ao uso do medicamento. Além de, após fazer alguma prescrição, não explicar de forma satisfatória a posologia, tempo de tratamento e consequências que o medicamento pode acarretar, de modo que tem pacientes usuários de benzodiazepínicos que desconhecem suas consequências e pensam ser este um

tratamento vitalício, quando, na verdade, é um tratamento que deveria ter, início, meio e fim (Freitas *et al.*, 2022).

Segundo Lima *et al.* (2020) outro problema bastante evidente é a facilidade de se obter uma receita médica na atenção primária, de modo que até mesmo a equipe do Programa de Saúde da Família (PSF) corrobora para isso, quando, mediante a solicitação do medicamento pelo paciente durante a visita domiciliar, os profissionais da equipe de saúde solicitam a prescrição ao médico da UBS e depois a deixam na casa do paciente, de modo que o paciente tem acesso a receita sem nem mesmo ser necessário uma consulta formal.

Ademais, a análise feita por Matoso e Souza (2018), em que foi observado as prescrições dos pacientes idosos atendidos na atenção primária do município de Felixlândia – MG, valida o argumento de que a própria equipe da Estratégia de Saúde da Família, muitas vezes, corrobora para a prescrição indevida, de modo que a maioria dos idosos, 63% deles, evidenciaram que, após levar a xerox da primeira prescrição para anexar ao seu prontuário, as demais prescrições eram conseguidas por meio do agente de saúde, que mediante a solicitação da renovação da receita pelo paciente, renova essa receita com o médico e levava até casa do idoso.

Um agravante dessa prática é a mencionada pelo estudo de Gomes *et al.* (2023) feito analisando 62 pacientes das UBS da cidade Guanambi, no qual é mostrado que 51,6% deles, realizou durante o período de um ano, apenas de uma a duas consultas médicas, mostrando, como uma das causas, a facilidade de obtenção de receita sem consulta formal. Essa prática é preocupante, pois um dos pontos fundamentais para o uso racional é o acompanhamento do tratamento pelo médico por meio das consultas periódicas, no qual ele poderá ajustar a dose, estipular prazos para o fim do tratamento e monitorar se o tratamento está sendo efetivo.

Acrescentado a isso, se tem um contexto de falta de padronização dessas receitas que favorece a ocorrência de erros, de modo que alguns dos problemas evidenciados, entre outros, são inelegibilidade, erros na posologia, ausência da forma farmacêutica, ausência da data de emissão da receita (o que dificulta saber a conclusão ou a continuidade do tratamento), entre outros. E tudo isso facilita o uso irracional, tendo em vista que aumenta as chances de erro tanto no momento da dispensação como no momento da administração do medicamento pelo paciente (Lima *et al.*, 2020).

Em relação aos pacientes, observa-se que, diferentemente do que ocorre com doenças físicas, em que os pacientes têm uma certa noção de sua ignorância sobre o assunto e respeitam e acatam as orientações médicas, o que se observa, em relação a doenças

psicológicas, é a tendência de alguns pacientes pensarem ter maior conhecimento sobre sua enfermidade que o próprio médico e, por isso, convencer e pressionar o médico a prescrever o que o próprio paciente acha correto, sendo que na maior parte das vezes os pacientes são leigos quanto aos riscos que o fármaco pode acarretar (Fegadolli; Varela; Carlini, 2019).

Alguns médicos, diante de seus conhecimentos limitados sobre psicotrópicos e diante da procura indiscriminada do medicamento pelo paciente, optam por prescrever medicamento para qualquer sofrimento psicológico do paciente, até aqueles que poderiam ser tratados apenas com psicoterapia, ou aqueles de ordem natural da vida, como por exemplo, a tristeza imediata diante da morte recente de um ente querido (Freitas *et al.*, 2022).

Somando-se a isso, se tem o fato de que alguns médicos não se veem como parte do problema, nem veem o uso do medicamento como um problema, já que, assim como os pacientes, julgam ser o uso do medicamento mais eficaz que tratamentos não farmacológicos, de modo que mesmo nos casos em que o paciente não exige medicamento, o médico o prescreve como forma de tratamento, por ser mais cômodo a ele, e o paciente, em confiança ao médico, passa a usar (Lopes; Bezerra, 2019).

No tocante a parte de dispensação, ainda há uma certa ausência de profissionais farmacêuticos presentes nas Unidades Básicas de Saúde, e uma certa desvalorização, de modo que os poucos existentes, frequentemente, se vêem sobrecarregados tendo que se dividir entre questões administrativas da instituição e o cuidado com o paciente. Diante disso, muitas vezes a dispensação é exercida por auxiliares de farmácia, que não têm o mesmo conhecimento que o farmacêutico e, por isso, a dispensação fica resumida a entrega do medicamento sem nenhuma orientação (Cunha; Quintillio, 2023).

Segundo Lopes e Bezerra (2019), ainda que seja os próprios farmacêuticos que estejam atuando na dispensação, muitos deles, na momento da entrega do medicamento, não explicam ao paciente sobre como é feito o tratamento correto dos benzodiazepínicos e quais seus efeitos adversos e seus possíveis agravantes, como o possível desenvolvimento de dependência química desse medicamento, e essa falta de conhecimento por meio da população leva ao uso abusivo e crônico desses fármacos. O que vai em divergência com o preconizado pela Política Nacional de Assistência Farmacêutica que preza pelo uso racional do medicamento através da prescrição, dispensação e tratamento feitos da forma correta (Matoso; Souza, 2018).

Alguns estudos afirmam que o fato de se ter uma distribuição de benzodiazepínicos gratuita pelo SUS, contribui para o consumo aumentado desses medicamentos. Devido a isso,

alguns aparatos legais se mostram favoráveis ao bloqueio da dispensa destes medicamentos pelo SUS, no entanto, mais vantajoso que isso, seria, na verdade, em vez de bloquear o acesso gratuito, treinar e preparar melhor a equipe das unidades básicas de saúde para lidar melhor com as questões psicológicas da população e, assim, gerar um uso mais criterioso e racional desses medicamentos. Pois, o que se evidencia, na atualidade, é que a atenção primária de saúde aparenta ter dificuldades para lidar, ao mesmo tempo, com doenças físicas e mentais. E, na falta de melhores recursos, estão recorrendo à medicalização como principal saída (Matoso; Souza, 2018).

3.6.2 Automedicação

O uso abusivo dessa classe medicamentosa, não é responsabilidade exclusiva da atenção primária de saúde, de modo que a população tem sua contribuição nesse cenário por meio da automedicação, que consiste em utilizar um medicamento para tratar os sintomas de uma doença sem que esse medicamento tenha sido passado por um médico, tendo o paciente, por conta própria, decidido utilizar. Essa prática tem uma prevalência no Brasil em torno de uns 16,1%. E, no tocante aos psicotrópicos, essa prática é decorrente de uma cultura que tende a tratar com medicamentos qualquer sofrimento vivenciado, tendo cada vez menos tolerância até mesmo para lidar com os descontentamentos naturais da vida (Rivera *et al.*, 2021).

Além disso, essa prática da automedicação também é decorrente de uma sociedade que tem, por meio das suas mídias sociais e indústrias farmacêuticas, uma publicidade exorbitante em relação ao autotratamento medicamentoso, como se fosse sinônimo de autocuidado (Laranjeira *et al.*, 2020).

Somando-se a isso, se tem o fato de que a população pensa ser mais cômodo tratar suas mazelas se utilizando de comprimidos que de psicoterapia, não tendo noção que, na maioria das vezes, em questões psicológicas, o medicamento apenas trata os sintomas, sendo insuficiente para tratar as causas emocionais deles, que somente seriam, de fato, resolvidas com acompanhamento psicológico. Outro fator que contribui para esse uso indevido são os preços baixos desses fármacos, em comparação, por exemplo, com o preço de outras classes medicamentosas, ou com o custo de um acompanhamento psicológico (Laranjeira *et al.*, 2020).

Servindo como um facilitador dessa prática indevida de se automedicar, se tem ainda uma realidade na qual, mesmo sendo ilegal, é possível conseguir comprar esses medicamentos sem ter uma receita. Em concordância a isso, se tem o estudo de Nascimento *et al.* (2022), no

qual foi relatado que durante entrevistas com 40 participantes, 27,5% deles, ou seja, 11 participantes, afirmaram já ter conseguido medicamento sem receita, essa dispensação mediante ausência de receita foi feita em 87,7% dos casos por balconistas de farmácia e em 12,5% pelo próprio farmacêutico.

3.6.3 Formas de diminuir esse uso

Nitidamente, os esforços para conter esse uso excessivo ainda não são suficientes, fazendo-se necessário, entre outras medidas, discutir e avaliar, constantemente, os protocolos e diretrizes referentes à assistência farmacêutica e a atuação médica e dos demais profissionais da equipe multidisciplinar, visando ter prescrições, dispensações e tratamentos satisfatórios. Começando por medidas básicas como priorizar prescrições digitais que, sabidamente, diminuem os erros de prescrições, criar modelos de receituários padrões e tentar ter um maior contato com o paciente e procurar orientá-lo sobre o tratamento correto, isso é válido tanto para o médico e farmacêutico, como para o restante da equipe (Lima *et al.*, 2020).

Em conjunto com essas ações, também seria efetivo se ter a presença de profissionais psiquiatras na equipe médica que compõe as UBS, assim como também se priorizar tratamentos feitos de forma concomitante, com médicos e psicólogos, de modo a potencializar a efetividade do tratamento. E, para além disso, é preciso que haja a capacitação dos profissionais para que façam um tratamento correto e sejam capazes de identificar possíveis efeitos adversos e saber fazer o desmame da forma certa (Freitas *et al.*, 2022).

Em relação às Instituições de Ensino de Saúde, é necessário que elas passem a desenvolver nos seus profissionais de saúde um lado afetivo e de escuta ativa que são essenciais para lidar com questões de saúde mental. No que se refere aos profissionais farmacêuticos, é necessário que eles sejam mais participativos e, que quando necessário, entrem, realmente, em contato com o médico e conversem sobre a necessidade de reavaliação do tratamento, de modo a maximizar os benefícios do tratamento e minimizar seus danos (Fegadolli; Varela; Carlini, 2019).

Ademais, também se faz de extrema importância a conscientização e educação tanto da população quanto dos profissionais da saúde sobre as consequências do uso crônico e abusivo dos benzodiazepínicos (Andrade *et al.*, 2020). E em relação ao governo, ele pode atuar, por meio do Ministério da Saúde, no sentido de promover o controle do uso desses medicamentos, através de campanhas de conscientização para a população (Laranjeira *et al.*, 2020), e criando-se medidas para se ter um maior controle sobre a venda de medicamentos

sem receita, tendo em vista que essa prática, mesmo de forma ilegal, ainda ocorre na realidade (Nascimento *et al.*, 2022).

3.7 REAÇÕES ADVERSAS

Os benzodiazepínicos são fármacos mais seguros em comparação aos barbitúricos e outros ansiolíticos em relação a sua toxicidade, ou seja, vão causar seu efeito sedativo, porém, tendo menos chances de prejudicar o sistema respiratório ou o sistema cardiovascular. no entanto, quando há a presença de um agravante desses efeitos, como o álcool, existe o perigo de uma possível depressão respiratória ou até mesmo ameaça a vida (Lindner, 2017).

Os estudos de González e Toma (2020) dizem que o uso de benzodiazepínicos, mesmo em sua dosagem mínima, podem causar efeitos adversos como sonolência diurna excessiva, vertigem, cansaço mental, cefaleia, letargia, ataxia (comprometimento da coordenação motora), acidentes, amnésia retrógrada, Silva (2019) complementa os possíveis efeitos adversos citando náuseas, diarreia, incontinência urinária e impotência sexual. Os efeitos mais comuns são sonolência diurna, letargia e tontura, além de também poder causar déficit cognitivo, tolerância, dependência e comprometimento psicomotor, a maioria desses efeitos colaterais são dose dependentes e, em alguns casos, as consequências não são revertidas após o encerramento do uso, como pode ser o caso dos prejuízos cognitivos, como a demência (Senra *et al.*, 2020)

Quando levamos em consideração os idosos, que é um grupo que faz bastante uso de benzodiazepínicos, o cuidado com os possíveis efeitos adversos deve ser redobrado, por se ter neles maiores riscos de intoxicações e de acidentes causados por quedas, em resultado da sedação, podendo gerar fraturas, assim como também a possibilidade de desenvolvimento de demência (Senra *et al.*, 2020).

Alguns artigos têm demonstrado aumento do risco de desenvolvimento de Alzheimer em pacientes que fazem uso prolongado desse BZDs (Cardoso *et al.*, 2021), além de também associarem esse uso ao aumento do risco de se ter um Acidente Vascular Cerebral(AVC) e tumores cerebrais malignos (Almeida; Barros; Lugtenburg, 2022).

3.8 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas acontecem quando o efeito ou ação de um fármaco é alterado por causa de outros medicamentos, alimentos ou bebidas. Essas interações podem ser

divididas de duas formas: pelo seu efeito farmacodinâmico, onde vai agir de forma sinérgica, para contribuir com o efeito do fármaco, ou de forma antagônica, para bloquear ou diminuir sua ação, e também se tem a interação farmacocinética que pode acontecer em algum momento do percurso do fármaco no organismo (Almeida; Barros; Lugtenberg, 2022).

De acordo com a pesquisa realizada por Silva (2017) a OMS declarou que em torno de 2 bilhões de pessoas ingerem álcool, porém, quando se fala da interação medicamentosa por meio do álcool se leva em conta tanto aqueles pacientes que fazem seu uso de forma abusiva como de forma corriqueira. O álcool, assim como os benzodiazepínicos, são depressores do SNC, ele age potencializando seu efeito sedativo podendo prejudicar a coordenação motora assim como gerar problemas respiratórios e cardíacos (Andrade; Santos; Vasconcelos, 2023).

Os benzodiazepínicos são fármacos mais fáceis de ocorrer interações com outras classes medicamentosas devido a sua farmacodinâmica e farmacocinética e, segundo o estudo de Viel *et al.* (2014), os grupos medicamentosos mais suscetíveis a essas interações são os antidepressivos, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios e anticoagulantes orais, assim como também os antipsicóticos, que são dos grupos que mais interagem com os BZDs e, assim como o álcool, geram as mesmas consequências, sendo elas o aumento de sedação e comprometimento motor.

As enzimas CYP2C19 e CYP3A4, que fazem parte das enzimas do citocromo P450, atuam tanto na metabolização hepática dos BZDs como na dos antidepressivos, de modo que essa interação, ao utilizá-los de forma concomitante, pode ser perigosa, pois pode ocorrer a diminuição da taxa de metabolização deles (Lindner, 2017).

Além disso, os barbitúricos e os medicamentos morfínomiméticos, ou seja, que atuam de forma semelhante a morfina, por serem também depressores do SNC, assim como os BZDs, ao se associarem com ele, tem maiores riscos de causar depressão respiratória e miocárdica e hipotensão grave. Os anti-hipertensivos, por causarem hipotensão ortostática, e os BZDs, por serem depressor do SNC, também, quando usados de forma concomitante, podem gerar maiores riscos de queda (Cardoso *et al.*, 2021).

É importante lembrar que nem todas as interações são indesejáveis, sendo que elas podem ser esperadas para tratamento conjunto de doenças, diminuindo efeitos adversos, e até mesmo aumentando a eficácia do medicamento. Por isso, é necessário que os profissionais da saúde tenham embasamento sobre interações, para que se possa reconhecer se uma determinada interação é indesejada ou não, buscando sempre o bem estar do paciente (Almeida; Barros; Lugtenberg, 2022).

Vale salientar que os BZDs apresentam menor chances de toxicidade e de intoxicação endógena, mas que se vier a acontecer uma superdosagem, é utilizado o flumazenil, que vai agir como um antagonista competitivo, sendo, assim, um exemplo de interação benéfica dos BZDs (Machado *et al.*, 2023).

3.9 DEPENDÊNCIA E TOLERÂNCIA

O uso prolongado de benzodiazepínicos pode levar a desenvolvimento de tolerância e dependência pelo organismo, de modo que é estimado que, aproximadamente, depois de 4 a 6 semanas de uso, esses efeitos indesejados já serão capazes de aparecer (Machado *et al.*, 2023). No que tange a dependência, estudos demonstram que as chances de se desenvolver sinais de abstinência após o uso por mais de 12 meses é em torno de 50% (Lopes; Bezerra, 2019). O que corrobora com o evidenciado por Gonzalez e Toma (2020) que citaram em sua pesquisa um estudo feito com 54 participantes de um hospital da Tunísia, que utilizavam BZD para tratamento de ansiedade e/ou depressão, e foi verificado que 52% deles desenvolveram dependência.

É importante salientar que há uma diferença entre dependência e tolerância de modo que é possível desenvolver tolerância sem ter dependência e vice-versa, assim como também é possível se desenvolver os dois. A tolerância ocorre quando o medicamento, ao interagir com o organismo, tem sua dose-resposta diminuída, ou seja, é necessária uma dose maior do medicamento para se conseguir os mesmos efeitos que antes eram conseguidos se utilizando de doses menores (Machado *et al.*, 2023).

Alguns estudos evidenciam que há vários mecanismos plausíveis que podem ocorrer no organismo como forma de diminuir o efeito desses medicamentos e gerar tolerância. O de Gonzalez e Toma (2020) diz que pode ocorrer uma diminuição de receptores GABA-A aos quais os benzodiazepínicos conseguem se ligar, devido a alteração nos tipos de subunidades que compõe esse receptor, já que os BZDs só conseguem se ligar a tipos de GABA-A compostos por subunidades específicas. Pode ocorrer também, segundo o mesmo estudo, alguma mudança conformacional no receptor, como, por exemplo, um processo de fosforilação, que dificulte a ligação dos BZDs a eles. Essas alterações podem ocorrer de forma concomitante e pode servir de exemplo da capacidade de adaptação neural.

Essa explicação vai em concordância com o que é evidenciado pelo estudo de Nascimento *et al.* (2022) que determina que a tolerância ocorre devido a diminuição de

receptores aptos a se ligar com os benzodiazepínicos. E, também, que pode haver uma modificação da via de transdução de sinais, ou seja, alteração da capacidade de uma molécula/estrutura (BZD) ativar um receptor (GABA-A) e a partir disso, causar nas células nervosas uma cascata de ações que irão gerar uma resposta a esse estímulo, precisando, assim, de doses maiores para se ter o efeito desejado. Essa tolerância é desenvolvida de forma mais rápida em relação aos efeitos hipnóticos e anticonvulsivos, e de forma mais lenta para os efeitos ansiolíticos.

Diferentemente do que ocorre na tolerância, em que há uma certa dessensibilização do organismo para com o medicamento, no caso da dependência o que se evidencia é que o organismo passa a ter necessidade daquele medicamento para conseguir colocar em prática até mesmo suas atividades mínimas funcionais (Laranjeira *et al.*, 2020). Sendo caracterizada, clinicamente, entre outras coisas, pelo desejo e compulsão pelo uso, pela dificuldade do paciente de controlar a quantidade que ele ingere e de controlar o início e término do tratamento (Silva; Santos, 2019)

Isso ocorre, pois os benzodiazepínicos atuam em nível psicológico, ou seja, ele atua sobre o Sistema Nervoso Central alterando as sinapses referentes aos receptores gabaérgicos, e isso provoca no organismo uma sensação boa de relaxamento. Sensação essa que, em uso prolongado, o corpo começa a ter necessidade, passando a só conseguir realizar suas atividades padrões diante da presença do medicamento, por isso, a diminuição da dose ou a parada abrupta de uso, pode levar a síndrome de abstinência, que é um conjunto de sintomas gerados pela ausência ou diminuição do fármaco no organismo (Rivera *et al.*, 2021).

Essa síndrome de abstinência é caracterizada por sintomas físicos e mentais, dentre eles, se pode ter náuseas, insônia, tremores, sudorese, palpitações, letargia, irritabilidade, dificuldade de concentração, inquietação e agitação, entre outros. O tempo de aparecimento desses sinais, após a suspensão do uso, depende do tempo de meia vida do medicamento em questão, de modo que para os de meia vida curta os sintomas aparecem depois de 2 a 3 dias de suspensão do uso, já para os de meia vida longa os sintomas somente aparecerão de 5 a 10 dias após a ausência do fármaco (Lopes; Bezerra, 2019).

A gravidade e a duração dessa síndrome de abstinência dependem do tempo de exposição, da potência do medicamento, e do tempo de meia vida dele, pois os fármacos de meia vida curta tendem a causar mais dependência que os de meia vida longa (Laranjeira *et al.*, 2020). Além disso, a lipossolubilidade também deve ser levada em consideração, pois fármacos de meia vida curta e alta lipossolubilidade são os que mais tendem a gerar esse tipo

de efeito indesejado (Gonzalez; Toma, 2020).

Ademais, se comparado a dependência causada por barbitúricos e morfínicos, a dependência gerada pelos benzodiazepínicos ocorre de maneira mais lenta, somando-se a isso se tem a perspectiva criada pela sociedade de que esse medicamento é seguro, dado o fato de que sua janela terapêutica, ou seja, a diferença que há entre a dose terapêutica e a dose tóxica é maior do que se comparado a outros psicotrópicos hipnóticos sedativos como os barbitúricos (Cardoso *et al.*, 2021).

Além disso, às vezes é difícil fazer uma ligação direta entre as causas e os efeitos desses medicamentos, de modo que muitos dos efeitos deles, como quedas e perda de memória, podem ser associados a outras causas, como, por exemplo, o envelhecimento, em vez de ser associado diretamente ao medicamento. Todos esses fatos contribuem para que tanto a população quanto os médicos, muitas das vezes, minimizem os riscos desses medicamentos, e contribui para que os pacientes tenham menos vontade de descontinuar o uso, já que não conseguem ter a total consciência do quão grave são os efeitos que esses BZDs geram, aumentando, assim, os riscos de uso crônico e, por consequência, de dependência e/ou tolerância. (Fegadolli; Varela; Carlini, 2019).

Existem também contextos em que os médicos até conseguem diagnosticar uma pessoa viciada nesses medicamentos, o problema é que, às vezes, as próprias pessoas têm dificuldade de enxergar essa dependência. E, ao tentar parar de usar, começam a sentir os sintomas da abstinência, mas, por serem parecidos com os sintomas da própria ansiedade, os pacientes, em vez de associar os sintomas aos efeitos da crise de abstinência, tendem a interpretá-los como sendo o retorno da própria doença, ou seja, da ansiedade. Tendendo, assim, a ideia de que não podem viver sem o medicamento, pois, uma vez que passam a não o tomar, a doença volta. Dificultando, assim, ainda mais as chances de um desmame efetivo, já que eles são incapazes de enxergar que os problemas gerados agora, não mais são causados pela doença, mas sim pelo próprio medicamento (Laranjeira *et al.*, 2020).

4.0 DESMAME

Diante da possibilidade de dependência que os benzodiazepínicos podem causar e suas vastas consequências, é importante pensar em formas de desmame correto para esse medicamento, já que sua parada abrupta ou diminuição drástica da dose, pode gerar crises de abstinência. Na atualidade, pensando-se, de forma resumida, os tipos de desmame existentes, se tem a diminuição gradual da dose do medicamento; substituição do benzodiazepínico

utilizado(quando este é de meia vida curta) por um de meia vida longa e posterior diminuição progressiva da dose; associação de medicamentos adjuvantes que possam ajudar na adesão do paciente ao desmame por, de alguma forma, contribuir com a diminuição dos sintomas; e uma associação entre medidas farmacológicas e tratamento psicológico (Almeida, 2022).

Tratando-se do desmame feito por meio da diminuição gradual da dose, ele é tido como o tratamento mais aceito para o desmame, e tem que seguir um cronograma bem estabelecido e que seja feito levando em consideração o indivíduo e o nível de gravidade de sua abstinência. Algumas instituições e estudos estipulam, mais ou menos, como deve ocorrer essa redução gradual, por exemplo, a Diretriz de Abuso e Dependência de Benzodiazepínicos (AMB, 2013) sugere retirar 50% da dose nos primeiros 15 a 30 dias e o restante ir tirando de forma mais paulatina, podendo durar até 6 meses o tratamento. Já outro estudo sugere tirar 50% da dose a cada semana ou 10% a 25% a cada 15 dias, mas evitar período de desmame superior a 8 semanas, se possível. Ou seja, tudo dependerá de com qual tipo de estratégia de diminuição o paciente se adapta melhor (Silva; Santos, 2019).

Em relação a essa diminuição gradual, também foi evidenciado que ela aplicada de forma isolada é menos efetiva que de forma conjunta a um tratamento psicoterapêutico. Por isso, estudos demonstram a importância de se ter algum aparato de apoio psicológico nesse momento de desmame, e evidenciam que esse aparato pode ser desde terapias em grupo até terapia cognitivo comportamental individuais centradas em três etapas que se resumem em: descobrimento da causa base que levou ao uso do medicamento e tratamento dela, gestão de possíveis crises de abstinência que se possa ter ao longo do processo, e por fim criação de uma consciência voltada para priorizar, em momentos de crise, a terapia em detrimento de uso compulsório de psicoativos, visando a prevenção de recaídas. Essa prática de terapia individual é mais difícil de ser aplicada na atenção primária devido a grande demanda (Almeida, 2022)

No que tange a troca de BZD de curta duração por um de longa duração, durante o desmame, alguns estudos demonstram que não há evidências de maior efetividade no tratamento ao fazer essa substituição, embora saiba que, geralmente, há mais desistência de desmame entre pessoas que, desde que começaram a usar, usam os de meia vida curta. Mesmo assim, em casos de uso de BZD de meia vida muito curta, como o midazolam, as diretrizes estabelecem fazer a troca (Silva; Santos, 2019).

Ademais a utilização de medicamentos adjuvantes costumam ser mais utilizados em casos que se usa essa outra classe medicamentosa com o intuito de tratar a doença base, que

levou ao uso de benzodiazepínicos, desde que essa classe não cause dependência ou tenha, pelo menos, menos chances disso acontecer, a exemplo, o antidepressivo mirtazapina, que aparentemente não causa dependência, ou medicamentos Z-hipnóticos, como o Zolpidem, que são utilizados para insônia por períodos mais longos que o BZD, mas também podem causar dependência e tolerância (Silva; Santos, 2019).

Porém, de modo geral ainda é escassa, na literatura científica, informações sobre medicamentos que sejam efetivos para serem adjuvantes neste desmame. De modo que Cochrane, que é uma rede que elabora e divulga revisões sistêmicas, fez estudos se utilizando de várias classes medicamentosas como adjuvante no desmame de BZDs, como por exemplo antidepressivos tricíclicos, pregabalina, paroxetina, buspirona, valproato, carbamazepina, lítio, melatonina, flumazenil, mas tiveram baixas evidências de efetividade (Sousa, 2023)

Ainda em relação a troca de benzodiazepínicos de meia vida curta pelos de meia vida longa, apesar dela, aparentemente, não gerar maiores chances de efetividade do desmame, mesmo assim, ela pode ocorrer. E é citada por alguns autores como uma vantagem, como ocorre, por exemplo, em Laranjeira *et al.* (2020), no qual a possibilidade de se substituir, durante o desmame, um benzodiazepínico de uso inicial pelo Diazepam é visto como uma vantagem, dado o fato de que ele tem meia-vida longa e está disponível em várias formas farmacêuticas, o que permite uma maior flexibilidade em relação ao ajuste de doses.

Essa vantagem está relacionada ao fato de que, ao demorar mais a sair do organismo, saindo mais lentamente, as chances de se sentir os efeitos da abstinência diminuem. No entanto, essa substituição não é recomendada para idosos, já que devido ao envelhecimento, BZD de meia vida longa tem mais chances de se acumular e gerar toxicidade, como é o caso do desmetildiazepam, o metabólito ativo do Diazepam, que nos idosos se acumula de forma significativa (Silva; Souza, 2021).

Vale salientar que essa substituição só pode ser feita mediante prescrição médica, e que, para além de alterações farmacológicas, pode se fazer também alterações não farmacológicas que ajudem no desmame, como por exemplo evitar substâncias estimulantes como nicotina e cafeína, fazer exercícios físicos, e evitar dormir de tarde para favorecer o sono noturno (Laranjeira *et al.*, 2020).

Por último, em casos de intoxicação aguda por BZDs costuma-se usar o flumazenil, que é um antagonista competitivo dos BZDs, ou seja, ele atua disputando com os BZDs pelo sítio de ligação deles, e assim, ao se ligar a esse sítio, impede que o medicamento se ligue e gere sua ação, evitando, assim, em casos extremos, que ocorra, por exemplo, depressão

respiratória (Sousa, 2023).

4.1 POPULAÇÕES DE MAIOR INCIDÊNCIA

É evidenciado que a população que mais faz uso de benzodiazepínicos são os idosos, quando analisado pela faixa etária, e as mulheres, quando analisado pelo gênero (Freitas *et al.*, 2022). De modo que, na atualidade brasileira, os BZDs são de duas a três vezes mais utilizados por mulheres que por homens, e se tem uma tendência ao aumento do uso com o avançar da idade (Fiorelli; Assini, 2017).

Os transtornos psiquiátricos são mais frequentes na população idosa, estimando-se que eles atingem em torno de 20% dos adultos idosos acima de 65 anos, sendo eles de 7 a 18 vezes mais propensos a usar psicotrópicos que adultos de meia idade (D'Agostin; Budni, 2019).

No do boletim temático da biblioteca do Ministério da Saúde, referente a saúde do idoso, do ano de 2022, foi evidenciado dados do IBGE que determinam que o segmento da população brasileira que mais cresce é o da população idosa, estimando um aumento de 4% ao ano, na década existente entre 2012 e 2022. As projeções apontam que, em 2030, o número de pessoas idosas superará o de crianças e adolescentes de 0 a 14 anos. Em 2050, a população idosa representará cerca de 30% da população brasileira; enquanto as crianças e os adolescentes, 14%. Diante desse cenário de aumento evidente da população idosa, juntamente com porcentagens significativas de transtornos psiquiátricos que a assola, é evidente a necessidade de se refletir às abordagens terapêuticas tidas para com essa faixa etária.

Em relação aos idosos, eles costumam utilizar benzodiazepínicos principalmente para casos de ansiedade e insônia (Rivera *et al.*, 2021) e, também, pode fazer uso em alguns contextos de quadros depressivos. Essa necessidade do uso pode ser decorrente de um problema social existente, principalmente na cultura ocidental, devido ao fato de que nessas sociedades, em vez de o idoso ser visto como símbolo de sabedoria, é muita das vezes visto como descartável e ultrapassado, levando essa população a solidão, e criando nelas uma forte sensação de inutilidade que pode resultar no aparecimento das doenças citadas (Andrade *et al.*, 2020).

Segundo os critérios de Beers, que é uma listagem feita com medicamentos que são considerados inadequados para uso em idosos, os benzodiazepínicos são considerados inadequados para serem utilizados em idosos. No entanto, o que é visto na realidade, é que o uso dessa classe medicamentosa de forma crônica pelos idosos é algo comum e crescente. E

que é, nitidamente, agravado pelo fato de grande parte dos idosos fazerem uso de polifarmácia, já que isso os deixa mais suscetível a interações medicamentosas e reações adversas, principalmente quando utilizam de medicamento considerados inadequados para a faixa etária deles (Alvim *et al.*, 2021). Estima-se que o idoso pode utilizar, simultaneamente, de duas a seis prescrições médicas e ainda praticar automedicação com mais de dois medicamentos (Almeida; Barros; Lugtenburg, 2022).

Essa realidade foi evidenciada no estudo feito por meio de inquérito domiciliar com 400 idosos de Juiz de Fora, MG, Brasil, no qual a prevalência de uso de benzodiazepínicos por essa população foi de 18,3% sendo que, dentre eles, 85,5% usou por tempo superior a 6 meses, 59,2% deles se utilizavam dos BZD de meia vida longa, e 4,1% deles utilizavam dois benzodiazepínicos ao mesmo tempo, o que agrava ainda mais a situação (Alvim *et al.*, 2021). Ademais, segundo estudos epidemiológicos feito em várias populações, foi evidenciado que é comum o uso de BZD por idosos, de modo que, em média, 30% dos que são usuários do serviço de saúde fazem uso dessa classe medicamentosa (Almeida; Barros; Lugtenburg, 2022).

O fato que leva a esse uso crescente e crônico de BZD por idosos é que, muitas das vezes, os prescritores, não levam em consideração, no momento da prescrição, quais são os medicamentos potencialmente inadequados para os idosos e não se atentam de que há alterações fisiológicas, decorrentes do envelhecimento, que provocam alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica do medicamento (Cardoso *et al.*, 2021).

Em relação às alterações farmacocinéticas, no que tange a absorção, por mais que se tenha alterações no trato gastrointestinal no sentido de diminuição da acidez gástrica e diminuição da motilidade intestinal, ainda não se tem estudos conclusivos de que de fato o envelhecimento altera a absorção. Já a distribuição é alterada devido a se ter uma diminuição da quantidade de água corporal e da massa muscular, juntamente com um aumento de tecido adiposo e diminuição de proteínas plasmáticas (há uma diminuição de 10% a 20% de albumina no idoso se comparado a um jovem). Devido a isso, se tem uma maior facilidade de distribuição de medicamentos lipossolúveis (como os BZDs) já que se baixa a quantidade de água e aumenta a de tecido adiposo, e a quantidade de fármaco que estará livre para exercer sua ação também será maior, já que uma menor quantidade dele estará ligada a proteínas plasmáticas, por isso as chances de superdosagem e, conseqüentemente, intoxicação é maior (D'Agostin; Budni, 2019).

A biotransformação também sofre modificações, pois com o envelhecimento, há uma

redução do volume do fígado, redução do seu fluxo sanguíneo local e prejuízo das atividades enzimáticas, principalmente as atividades oxidativas. Isso gera uma maior dificuldade de metabolização, resultando em uma maior concentração sérica e aumento do tempo de meia vida de alguns deles, como por exemplo, Diazepam e Alprazolam. Na fase de excreção, o rim é a via de principal excreção desses medicamentos, tendo o declínio de sua função com o envelhecimento, sua atividade de filtração renal diminui de 35% a 50% entre os 20 e 90 anos de idade, de modo que a eliminação do fármaco por essa via fica debilitada, aumentando, assim, o tempo de meia vida dele, já que ele vai demorar mais pra ser eliminado (Cardoso *et al.*, 2021).

No que concerne a farmacodinâmica, com a chegada do envelhecimento, há alterações nos receptores dos fármacos, no caso dos benzodiazepínicos se tem uma maior sensibilidade dos receptores GABA-A a esses fármacos, de modo que, por exemplo, a concentração plasmática de Diazepam ou midazolam necessárias para que ocorra a sedação é de 2 a 3 vezes menor em pacientes mais idosos do que em pacientes mais jovens (D'Agostin; Budni, 2019).

Por isso que essa classe medicamentosa dos benzodiazepínicos não são indicadas para populações mais idosas, pois se tem uma série de alterações que podem facilitar o acúmulo excessivo desse fármaco no corpo do paciente, podendo gerar assim, maiores chances de superdosagem e consequente toxicidade, e maior possibilidade de ocorrência efeitos colaterais, principalmente em idosos, como fraturas decorrentes de quedas, lentidão psicomotora e sedação excessiva (Freitas *et al.*, 2022).

No entanto, caso seja necessário se utilizar de um benzodiazepínico em idosos, deve-se ser feito por um período curto, além de dar preferência aos de meia vida curta, que embora sejam tão prejudiciais quanto os de meia vida longa, pelo menos, têm menos chances de se acumular em excesso no organismo do idoso e gerar efeitos tóxicos. Também deve-se priorizar aqueles que fazem sua biotransformação por meio de processos de conjugação, do tipo glicuronidação (lorazepam, oxazepam e temazepam), em vez de processos oxidativos, pois diferentemente dos processos hepáticos oxidativos, os processos hepáticos de conjugação não são afetados pelo envelhecimento (Cardoso *et al.*, 2021).

Voltando-se agora ao uso abusivo referente ao gênero, é válido refletir sobre o que leva essas mulheres brasileiras ao uso desses medicamentos, dado o fato de sua relevância na sociedade, já que, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), por meio da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2022, o Brasil é composto em sua maioria por mulheres, mais precisamente 51,1% dos brasileiros são mulheres. Diante

disso, entender os mecanismos que as colocam nesse contexto de uso abusivo e crônico de benzodiazepínicos se faz necessário.

Segundo alguns estudos, como por exemplo o de Nascimento *et al.* (2022) a prevalência do uso de BZDs ocorre, principalmente, entre as mulheres na faixa etária dos 40 anos, já em outros estudos como o de Fiorelli e Assini (2017) é evidenciado pesquisas em que a predominância de uso ocorria entre mulheres das faixas etárias entre 50 e 69 anos, isso não significa que um dos dois está incorreto, o que ocorre é apenas que a população de analisada foi diferente. No entanto, todos são categóricos ao dizer que esse gênero é o mais afetado pelo uso abusivo dessa classe medicamentosa.

É notável que as mulheres fazem um maior uso desses medicamentos, no entanto, isso não deve ser lido como algo decorrente de uma vulnerabilidade mental natural do gênero feminino, pois mulheres não são mais propensas a um desequilíbrio mental apenas por serem, biologicamente, tidas como mulher, mas sim, porque há uma maior pressão social sobre esse gênero, levando ele a ter uma maior vulnerabilidade social, que pode ser ainda mais agravado se o indivíduo, além de ser mulher, ainda for negra, pobre e de baixa escolaridade, sendo, assim, atravessada por mais de um tipo de preconceito. A sociedade criou um cenário para as mulheres no qual exigem mais delas e, ao mesmo tempo, constantemente, as desvalorizam e as veem como inferiores e submissas aos homens (Alvarenga; Dias, 2021).

De modo que é esperado delas uma perfeição inalcançável, que é reforçada pela mídia, tanto no sentido de aparência quanto de realização de tarefas, sendo elas, no contexto familiar, as mais cobradas pelos afazeres domésticos de cuidar da casa e dos filhos, além de serem muitas vezes submetidas a violências domésticas, abuso sexual, patrimonial e psicológico. No que tange ao ambiente profissional, são muitas vezes também submetidas a desvalorizações, tanto no sentido de reconhecimento do seu potencial intelectual, quanto na questão de salários, além de nesses ambientes elas também serem mais sujeitas a assédios. Todo esse contexto leva as mulheres a um maior adoecimento psicológico, e juntando isso com o fato delas, culturalmente, serem o gênero que mais procura se cuidar e ir ao médico, chega-se ao cenário atual, no qual as mulheres são o gênero que mais utiliza psicotrópicos, dentre eles, os benzodiazepínicos (Alvarenga; Dias, 2021).

Ademais, vive-se em uma sociedade imediatista, que por isso, muitas das vezes, enxerga no medicamento uma forma mais cômoda e rápida de cessar os problemas existentes, optando por ele em detrimento de um acompanhamento psicológico. De modo que por influência, por exemplo, de redes sociais, indústria farmacêutica ou amigos, os indivíduos são

persuadidos a procurar obter desses medicamentos (Lima *et al.*, 2020).

As mulheres não são uma exceção nesse padrão de comportamento, de modo que também veem o medicamento como a solução para seus problemas, o utilizando ou por meio da automedicação, ou através das redes de saúde pública, de maneira que Rivera *et al.* (2021) em suas análises evidenciou um estudo feito com mulheres, no qual a maioria relatou fazer uso de benzodiazepínicos por mais de 7 anos, conseguindo eles mediante receita médica, e relataram fazer uso no intuito de diminuição da ansiedade, fuga dos problemas cotidianos e problemas de insônia, sendo que, em muito dos casos, os médicos não alertaram sobre os malefícios do uso crônico, o que pode ter contribuído ainda mais para a cronicidade do uso.

Somando-se a isso, se tem médicos que desconsideram todas as questões sociais e as particularidades biológicas que envolvem o gênero feminino, podendo gerar, assim, em alguns casos, prescrições inadequadas de benzodiazepínicos. Nesse contexto de atribuir como doença psicológica algo que é gerado por problemas biológicos naturais, se tem, a título de exemplo, a questão da menopausa, na qual é comum se ter, como consequências dela, alterações de humor e insônia, mas, em alguns casos, os médicos desconsideram a causa base do problema, desconsiderando, assim, a menopausa, e tratam apenas os sintomas em vez de tratar a origem do problema, podendo prescrever, nesse contexto, benzodiazepínicos, por interpretar a situação como sendo um problema de caráter psicológico (Fegadolli; Varela; Carlini, 2019).

No tangente a questão social, é comum os médicos não conseguirem associar que o problema mental da mulher é gerado, muita das vezes, devido ao contexto de opressão social no qual ela está inserida. E isso resulta em interpretar o problema dela como algo individual e intrínseco a ela, naturalizando e biologizando sua condição, como se o sofrimento dela fosse gerado de forma aleatória por alterações bioquímicas geradas ao acaso, como exemplo, deficiência de serotonina. Não levando em consideração mais duas possibilidades possíveis, ou que essas alterações são geradas a partir do contexto social de opressão no qual ela vive, ou que, na verdade, não é que o corpo dela não esteja conseguindo modular e regular seus neurotransmissores, o que ocorre é apenas que ela está em um contexto de estresse constante, gerando por consequência, sensações negativas com mais frequência (Mazon; Amorim; Brzozowski, 2023).

Ou seja, em alguns casos os médicos não conseguem enxergar que o problema é de caráter estrutural e coletivo da sociedade, e por isso fazem apenas prescrever medicamentos por achar mais fácil e cômodo, e por pensar que o medicamento por si só é capaz de resolver,

não indicando, muita das vezes, nenhum aparato psicológico. E, a mulher, então, passa a usar o medicamento, como forma de tornar mais suportável o insuportável e de conseguir sobreviver em um ambiente hostil a ela e no qual não está sob seu controle a possibilidade de mudança. Diante dessa realidade, o uso crônico acaba ocorrendo, já que essa opressão pode durar anos e, também, devido ao fato de que esses medicamentos podem gerar dependência (Mazon; Amorim; Brzozowski, 2023).

Diante do cenário descrito, torna-se perceptível que, na atualidade, o idoso, na rede pública de saúde, ainda tem, constantemente, suas particularidades referentes ao envelhecimento desconsideradas, gerando, assim, maiores possibilidades de prescrições inadequadas para essa faixa etária, como evidenciado com as prescrições feitas de BZDs. Necessitando, assim, de um maior conhecimento e atenção acerca dessas particularidades por parte dos prescritores para que essa realidade mude, de modo que eles passem a buscar formas alternativas e menos prejudiciais de sanar as queixas feitas pelos idosos que sofrem de ansiedade e insônia (Cardoso *et al.*, 2021).

No tocante a questões de gênero envolvendo as mulheres, é perceptível que muitos profissionais de saúde ainda não conseguem enxergar que o fato dessas mulheres serem o gênero que mais desenvolve transtornos mentais tem correlação com o fato delas serem o gênero mais suscetível a opressões sociais, e o que agrava ainda mais essa situação é as políticas de saúde pública ainda serem ineficientes para tratar essas questões psicológicas, gerando, assim, uma fragmentação do cuidado, o que acaba dificultando o acesso dessas mulheres a ajuda especializada (Teixeira; Paiva, 2021).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após pesquisas em bases de dados SciELO; LILACS; Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e utilizando também ferramentas de buscas acadêmicas gratuitas como o google acadêmico foram encontrados, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, ao todo, 38 artigos que foram analisados de forma completa e aprofundada para a realização deste estudo qualitativo.

Segundo a OMS, uma em cada quatro pessoas desenvolvem algum transtorno mental ao longo da vida, entre eles ansiedade e depressão (Senicato; Azevedo; Barros, 2018), sendo o Brasil o país mais ansioso do mundo, tendo 9,3% da sua população sofrendo de ansiedade (Mazon; Amorim; Brzozowski, 2023). Dado essas informações é perceptível a relevância dos benzodiazepínicos na atualidade, sendo eles um dos psicotrópicos mais utilizados do Brasil

(Senra *et al.*, 2021), usados principalmente em tratamentos de ansiedade e também insônia (Gonzalez; Toma, 2020). Dentre os medicamentos dessa classe, os mais utilizados pelos brasileiros são, geralmente, o diazepam, clonazepam, bromazepam, alprazolam, midazolam e lorazepam (Silva; Souza, 2021).

Esses benzodiazepínicos fazem parte dos psicotrópicos do tipo depressores, pois atuam potencializando a ação inibitória do neurotransmissor chamado ácido gama-aminobutírico (GABA) (Almeida; Barros; Lugtenburg, 2022). No geral, todos os medicamentos dessa classe apresentam mecanismo de ação semelhante, o que diverge de um para o outro é basicamente sua farmacocinética, ou seja, podem se diferenciar quanto a sua absorção, distribuição, biotransformação e excreção (Silva, 2019), e são classificados pelo seu tempo de meia vida plasmática em fármacos de curta, intermediária e longa ação, sendo que os de curta ação tem como vantagem causar menos sedação diurna e se acumular menos no corpo se comparado com o de longa ação, no entanto, com o de longa ação a frequência da dose é menor e os fenômenos da abstinência são menos graves (Silva, 2019) e tendem a causar menos dependência que os de meia vida curta (Laranjeira *et al.*, 2020).

No que tange ao tratamento, todos os artigos analisados são categóricos em dizer que não se deve fazer uso crônico dessa classe medicamentosa e que deve utilizá-los pelo menor período possível, no intuito de diminuir as chances de efeitos adversos, já que eles podem causar, entre outras coisas, tolerância e dependência. No entanto, alguns artigos divergem sobre quanto tempo, precisamente, seria o correto a se usar, de modo que por exemplo, segundo Silva e Souza (2021) o tratamento deve ser, no máximo, de duas a quatro semanas, já para Cardoso *et al.* (2021) se pode prescrever para, no máximo, oito semanas, pois a partir de 12 semanas, segundo esse estudo, já é considerado uso crônico.

No entanto, Segundo Freitas *et al.* (2022), na atualidade, o que se observa é um abismo de diferença entre como deveria ser o tratamento correto e como o tratamento de fato ocorre na realidade, de modo que o uso contínuo e indiscriminado desses medicamentos é uma constante na sociedade contemporânea. O estudo feito por Gomes *et al.* (2023) vem a corroborar com a afirmativa feita anteriormente, mostrando uma pesquisa feita com 62 pacientes das Unidades Básicas de Saúde da cidade de Guanambi, em que se evidenciou que 56,5% deles faziam uso de BZD por mais de 1 ano.

Esse uso indiscriminado tem causas multifatoriais, podendo ser as principais delas a automedicação, a prescrição compulsória e a dispensação sem as devidas orientações (Nascimento *et al.*, 2022). De acordo Freitas *et al.* (2022) maioria dessas prescrições são

obtidas por meio das Unidades Básicas de Saúde (UBS) e são em sua maioria inadequadas. O estudo de Senra *et al.* (2021) também evidencia essa grande quantidade de receitas inadequadas, citando que apenas 5,8% de receitas de BZD para idosos estão corretas e para adultos apenas 1,9%, o que indica uma porcentagem de uso racional do medicamento bem pequena.

O que também contribui para prescrições compulsórias é o fato mencionado por Gonzalez e Toma (2020) de que a maioria dessas prescrições são feitas por médicos clínicos gerais. De modo a corroborar com essa afirmação se tem a análise de Lima *et al.* (2020) que citou uma pesquisa feita em uma farmácia no interior de Pernambuco, em 2020, que ao analisar as prescrições de BZDs de 85 pacientes, observou que 61,2% delas eram feitas por médicos clínicos gerais enquanto apenas 9,4% eram feitas por psiquiatras. Sendo que alguns deles admitem que têm conhecimento suficiente apenas para identificar e tratar os principais sinais e sintomas dos transtornos de saúde mental, aumentando, assim, as chances de prescrever um BZD de forma inadequada ou de não conseguir identificar quando o paciente estiver tendo uma reação adversa ou interação medicamentosa com os benzodiazepínicos (Nascimento *et al.*, 2022).

Somando-se a isso se tem a questão estrutural da UBS que tem uma fragmentação no seu cuidado, de modo que faltam psiquiatras nesse meio (Fegadolli; Varela; Carlini, 2019) e se tem aparatos psicológicos ainda insuficientes (Rivera *et al.*, 2021). Além disso, a alta demanda de pacientes, faz com que, muitas das vezes, os próprios agentes de saúde, que fazem parte da Estratégia de Saúde da Família, contribuam para esse uso indevido ao renovar as prescrições do paciente, perante o médico, e ir deixar em suas casas, sem que esse paciente tenha tido uma consulta formal. Diminuindo, assim, diante da facilidade de obtenção da receita, a adesão das pacientes às consultas e estimulando o uso crônico (Gomes *et al.*, 2023).

Referente a dispensação, o que contribui para essa ação ser feita de forma não satisfatória, é ainda a escassez de farmacêuticos presentes nessas UBS, de modo que eles acumulam mais de uma função e, por isso, optam, muitas das vezes, por delegar essa função aos auxiliares de farmácia, que entregam o medicamento sem fazer as devidas orientações (Cunha; Quintillio, 2023).

Em síntese, o que se observa são UBS com profissionais pouco preparados para lidar ao mesmo tempo com problemas físicos e mentais, e que, na falta de maior estrutura e aparatos psicológicos alternativos, optam pela medicalização como primeira opção de tratamento, por ser um tratamento mais rápido e fácil de se aplicar (Matoso; Souza, 2018)

Referente aos pacientes, foi analisado que eles fazem um uso crônico e abusivo, principalmente, por dois motivos, ou porque, de acordo com Freitas *et al.* (2022), ao se consultarem os médicos não abordam de forma satisfatória os efeitos adversos gerados pelos benzodiazepínicos e nem a posologia correta, fazendo muitos pacientes pensarem que o tratamento pode ser vitalício.

Ou por meio da automedicação, que segundo Rivera *et al.* (2021), ocorre no Brasil em uma taxa de 16,1% e, referindo-se a BZDs, pode ter como causa a influência de familiares, amigos e balconistas, somando-se a isso Nascimento *et al.* (2022) também cita a pressão propagandística da indústria farmacêutica e a facilidade de se conseguir o medicamento sem receita. Além de, como mencionado por Laranjeira *et al.* (2020), se viver em uma cultura imediatista em que o medicamento é visto como a solução para todos os problemas, e também por eles terem um preço relativamente baixo.

Os BZDs têm menores chances de causar toxicidade e efeitos adversos que os barbitúricos, mas, se associado com alguns outros elementos, por exemplo o álcool, as chances desses efeitos aparecerem são maiores (Lindner, 2017). A maioria desses efeitos são dose dependentes, e se tem como mais comum a sonolência diurna, letargia e tontura, mas também pode causar dependência, tolerância, prejuízos cognitivos e comprometimento psicomotor (Senra *et al.*, 2020). Além disso, segundo Silva (2019) pode causar também incontinência urinária e impotência sexual. Ademais, de acordo com Almeida, Barros e Lugtenburg (2022), alguns estudos citam que seu uso prolongado pode estar associado ao aumento do risco de se ter AVC, tumor cerebral maligno e, de acordo Cardoso *et al.* (2021) também maiores chances de desenvolvimento de Alzheimer.

De acordo com os artigos estudados foi observado que eles podem ter interações medicamentosas com antidepressivos, anti-inflamatórios, anticoagulantes orais, antipsicóticos, barbitúricos, medicamentos morfínomiméticos e anti-hipertensivos. Ao cruzar as informações citadas por Andrade, Santos e Vasconcelos (2023) juntamente com as de Cardoso *et al.* (2021) é possível dizer que os BZDs associados ou ao álcool ou com barbitúricos ou com medicamentos morfínomiméticos podem gerar aumento do efeito sedativo, por também serem depressores do SNC, levando, assim, entre outras coisas, a surgimento de depressão respiratória e miocárdica.

Os benzodiazepínicos ao interagir com anti-hipertensivos têm maiores chances de ocorrência de quedas (Cardoso *et al.*, 2021), com antipsicóticos se tem risco de causar aumento da sedação e comprometimento psicomotor (Viel *et al.*, 2015). E com

antidepressivos a associação é perigosa, pois ambos são metabolizados pelas mesmas enzimas hepáticas, de modo que o uso concomitante pode diminuir a taxa de metabolização deles (Lindner, 2017). No entanto há também interações consideradas benéficas, como por exemplo, a que ocorre entre os BZDs e o flumazenil, dado que o flumazenil, por ser um antagonista competitivo dos BZDs, atua cortando seus efeitos, sendo utilizado, assim, em casos de intoxicação aguda por benzodiazepínicos.

No estudo foi identificado que a população de maior incidência, e que por tanto mais está sujeita às consequências desse uso contínuo e indiscriminado, são os idosos, quando analisado pela perspectiva da faixa etária, e as mulheres, quando analisado pela questão do gênero (Freitas *et al.*, 2022). No Brasil, em média, o consumo de BZDs por mulheres é de duas a três vezes maior que por homens e tende ao aumento do uso com o avançar da idade (Fiorelli; Assini, 2017).

Em relação aos idosos, essa necessidade de uso pode ser decorrente de uma cultura que os enxerga como descartáveis e ultrapassados gerando neles solidão (Andrade *et al.*, 2020), e por consequência, as doenças pelas quais eles mais usam esses medicamentos que são a ansiedade e insônia (Rivera *et al.*, 2021).

De acordo com Alvim *et al.* (2021), segundo os critérios de Beers, os benzodiazepínicos são medicamentos potencialmente inadequados para idosos e por tanto não devem ser utilizados por eles. Essa inadequação é devido às alterações farmacocinética e farmacodinâmica que o envelhecimento pode causar nesses medicamentos ao entrarem em contato com o organismo do idoso, no entanto, o que se percebe é um uso crescente de BZD por essa população, que tem como principal causa o fato de médicos não levarem essas particularidades em consideração no momento de fazer prescrições ao idoso. No entanto, se em algum caso específico se fizer inevitável o uso de BZDs em um idoso, deve-se optar pelos de meia vida curta, pois tem menos chances de se acumular e gerar toxicidade, e/ou que fazem biotransformação por meio do processo de glicuronidação, e devem ser usados por um tempo mínimo (Cardoso *et al.*, 2021).

No referente às mulheres, segundo Rivera *et al.* (2021) elas utilizam esses medicamentos principalmente para ansiedade, insônia e fuga dos problemas cotidianos, e esse uso crônico e abusivo pode ter como uma das causas o fato de médicos não explicarem os malefícios do uso a longo prazo, no momento da consulta, o que contribui para isso. Para Alvarenga e Dias (2021) o que também contribui para elas serem o gênero que mais faz uso é o fato delas procurarem mais os sistemas de saúde que os homens, além de serem o gênero

que mais sofre opressão social, o que as leva a um maior adoecimento psicológico.

Somando-se a isso, se tem o fato que existe médicos que prescrevem BZDs para as mulheres, de acordo com Fegadolli, Varela e Carlini (2019), ou por não considerar as particularidades biológicas delas, como por exemplo, a menopausa, ou, segundo Mazon, Amorim e Brzozowski (2023), por não conseguir enxergar que essas alterações que ela apresenta pode ser devido a um contexto de opressão no qual ela vive. E, ao não observar isso, erram ao prescrever somente o medicamento, sem muitas das vezes, indicar um tratamento psicológico, aumentando as chances dessas mulheres usar de forma crônica, já que essa opressão pode durar anos e se está tratando apenas os sintomas, mas não a causa base do problema e, também, porque o medicamento pode gerar dependência, diminuindo, assim, ainda mais as chances desse problema ser de fato resolvido.

Além disso, foi observado que os BZDs podem ser prejudiciais para gestantes, já que conseguem atravessar a barreira placentária, e pode gerar anomalias no feto, e também para lactentes, pois podem estar presentes no leite materno, causando sedação e outros problemas no recém-nascido (Lindner, 2017).

6. CONCLUSÃO

Diante dos trabalhos analisados nessa revisão narrativa foi possível explicitar que o uso contínuo e indiscriminado de benzodiazepínicos é um problema crescente e de saúde pública. Eles atuam de modo semelhante em sua farmacodinâmica, ao potencializar a ação inibitória do neurotransmissor chamado ácido gama-aminobutírico gerando, assim, uma sensação calmante e de relaxamento. No entanto, referente a sua farmacocinética podem diferir, quanto as suas formas de absorção, distribuição, biotransformação, e excreção, levando, por consequência, a se diferenciarem em relação ao início, intensidade e duração de seus efeitos.

A utilização desses medicamentos é, muitas das vezes, feita de forma indiscriminada gerando, assim, mais malefícios que benefícios. Entre os estudos analisados foi identificado que o que leva a esse uso abusivo é, principalmente, a automedicação, prescrição compulsória e dispensação inadequada, essas duas últimas ocorrendo, majoritariamente, no ambiente das Unidades Básicas de Saúde. Foi evidenciado que a prescrição compulsória é favorecida nesse ambiente pela ausência de psiquiatras; aparato psicológico insuficiente; falta de padronização de receitas e alta demanda de atendimentos, que de certa forma resulta em uma consulta rápida e limitada que, muita das vezes, não explica satisfatoriamente a forma correta de

tratamento e os malefícios que podem ser gerados pelo uso de BZD, de maneira que boa parte dos pacientes pensam que podem utilizar esses medicamentos de forma vitalícia. Além de que também os próprios profissionais da Estratégia de Saúde da Família, como os agentes de saúde, contribuem para esse cenário quando possibilitam que os pacientes consigam receita sem antes passarem por consulta formal com o médico.

A dispensação inadequada ocorre mediante o contexto em que, muita das vezes, a presença de farmacêuticos é escassa e acumulam mais de uma atribuição, por isso eles costumam delegar essa função ao auxiliar de farmácia que, ao entregar os medicamentos, não fazem as recomendações devidas, e foi observado também que mesmo quando o próprio farmacêutico é quem entrega o medicamento, ele também não dá, na maioria das vezes, as devidas orientações. No tocante a automedicação, as análises mostram que ela ocorre mediante incentivo midiático e de propagandas da indústria farmacêutica e por meio de recomendações de familiares, amigos e balconistas, e é favorecida pela possibilidade de se conseguir medicamentos sem receita (mesmo sendo ilegal) e por ser, relativamente, barato o valor desses medicamentos.

Nesse cenário, foi observado que as consequências desse uso incorreto é a ampliação das chances dos pacientes desenvolverem os efeitos adversos gerados pelos benzodiazepínicos, que, entre outras coisas, pode levar a sonolência excessiva, problemas psicomotores, déficit cognitivos, disfunção sexual, incontinência urinária, além de alguns estudos relatarem o aumento do risco de se ter AVC, tumor cerebral maligno e desenvolver alzheimer ao se utilizar de forma crônica esses fármacos.

Ademais, os benzodiazepínicos podem interagir com outros depressores do Sistema nervoso central e também com anti-hipertensivos; antidepressivos, entre outros medicamentos, e essas interações medicamentosas podem aumentar, por exemplo, o risco de sedação excessiva, podendo gerar até mesmo depressão respiratória e cardíaca, além de poder aumentar as chances de risco de quedas e de haver toxicidade.

Nesse estudo ficou claro também que a parte da população que mais sofre com esse uso abusivo e crônico são as mulheres e os idosos e isso ocorre porque suas particularidades sociais e biológicas são, por vezes, desconsideradas nos ambientes de saúde. No caso dos idosos o uso é ainda mais preocupante, dado fato que os BZDs são considerados inadequados para essa faixa etária e também porque eles, geralmente, fazem uso de polifarmácia, essa soma de contextos aumenta ainda mais as chances deles desenvolverem reações adversas e terem interações medicamentosas.

Para melhorar essa realidade, necessita-se, primeiramente, de uma maior educação e conscientização, tanto dos profissionais de saúde como do restante da população, acerca dos problemas de saúde mental e de como tratá-los, e falta também uma maior conscientização da sociedade como um todo que ainda superestima os medicamentos e subestima o tratamento psicológico, utilizando o primeiro em excesso e em detrimento do segundo, como se apenas o uso do medicamento já fosse o suficiente para resolver problemas de saúde mental.

Somando-se a isso, falta uma melhor estruturação e integração do cuidado nas unidades básicas de saúde, de modo que se tenha psicólogos e psiquiatras presentes de forma efetiva, além de se ter também uma maior presença de farmacêuticos e em maior quantidade e uma padronização das receitas. Ademais, necessita-se de uma legislação e fiscalização mais efetiva para se diminuir a facilidade de compra desses medicamentos sem receita.

Por isso, considera-se que esse trabalho teve seus objetivos atingidos e busca com ele orientar profissionais da saúde sobre como os benzodiazepínicos atuam e quais os malefícios gerados pelo seu uso crônico e abusivo e, para além disso, mostrar também por quais meios esse uso indiscriminado vem ocorrendo na atualidade, pois o primeiro passo para se ter a resolução de uma problemática é ter a consciência de que esse problema existe e o conhecimento necessário para resolvê-lo.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Bianca Luahnda Gomes de et al. Estratégias de desmedicalização de benzodiazepínicos na atenção primária evitando danos secundários: uma revisão integrativa. 2022.

ALMEIDA, Juscilene Rodrigues; DE BARROS, Neuza Biguinati; LUGTENBURG, Celina Aparecida Bertoni. As interações medicamentosas de benzodiazepínicos em idosos: revisão integrativa de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 4, p. 29486-29501, 2022.

ALVARENGA, Rodrigo; DIAS, Marcelo Kimati. Epidemia de drogas psiquiátricas: tipologias de uso na sociedade do cansaço. **Psicologia & Sociedade**, v. 33, p. e235950, 2021.

ALVIM, Mariana Macedo et al. Study on medication prescription in the elderly population: benzodiazepine use and potential drug interactions. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 29, p. 209-217, 2021.

Boletim Temático da Biblioteca do Ministério da Saúde | Secretaria-Executiva. Volume 2 | n.º 10|out.2022.Disponível em:https://bvsms.saude.gov.br/bvs/boletim_tematico/saude_idoso_outubro_2022-1.pdf

CARDOSO, Ana Gabriela Antunes et al. Análise do efeito do uso a longo prazo de

benzodiazepínicos por idosos: uma revisão sistemática de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e01101220022-e01101220022, 2021.

D'AGOSTIN, Mariana Borsatto; BUDNI, Josiane. Psicogeriatría: modificações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento. **Inova Saúde**, v. 9, n. 2, p. 155-175, 2019.

DA CUNHA, Laura Vitória Ramos Moreira; QUINTILIO, Maria Salete Vaceli. Dificuldades enfrentadas pelo profissional farmacêutico no Sistema Único de Saúde (SUS). **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 6, n. 13, p. 889-903, 2023.

DA SILVA, Adrielle Aquino; DE SOUZA, Gabriel Oliveira. Dependência química induzida pelo uso de benzodiazepínicos na senescência. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e476101422321-e476101422321, 2021.

DA SILVA, Daniel Facundo; DE LUCENA SANTOS, Everson Vagner. ESTRATÉGIAS PARA A DESCONTINUAÇÃO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM PACIENTES DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE.

DE ANDRADE, Andreza Carla Rouxinol; DOS SANTOS, Carolayne Lima; DE VASCONCELOS, Tibério Cesar Lima. A interação do consumo de álcool com uso de clonazepam. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 5, p. e24012541691-e24012541691, 2023.

DE ANDRADE, Sâmia Moreira et al. Uso crônico e indiscriminado de benzodiazepínicos: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e317973954-e317973954, 2020.

DE FREITAS, Jéssica Bicalho Resende Lemos et al. O uso inadequado de benzodiazepínicos e seus efeitos colaterais. **Global Academic Nursing Journal**, v. 3, n. Spe. 2, p. e280-e280, 2022.

DE LIMA, Maria do Socorro Gomes et al. Perfil do consumo de pacientes e erros nas prescrições de benzodiazepínicos atendidas em farmácia privada no Sertão de Pernambuco. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 55297-55307, 2020.

DE OLIVEIRA CAMARGO, Beatriz Milene et al. Uso de benzodiazepínicos na Atenção Primária à Saúde (APS). **Revista de Medicina**, v. 102, n. 1 (ed. esp.), 2023.

DE VASCONCELOS MACHADO, Laura et al. Uso de Benzodiazepínicos para tratamento crônico de insônia: revisão integrativa de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 3, p. 11013-11022, 2023.

DO NASCIMENTO, Karoline Silva et al. O uso abusivo de benzodiazepínicos em pacientes adultos. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 12, p. e36111234076-e36111234076, 2022.

FARIA, Felipe Bedeschi. A prescrição excessiva de benzodiazepínicos na abordagem da insônia no município de Belo Vale Minas Gerais. 2015.

FEGADOLLI, Claudia; VARELA, Niurka Maria Dupotey; CARLINI, Elisaldo Luis de

Araújo. Uso e abuso de benzodiazepínicos na atenção primária à saúde: práticas profissionais no Brasil e em Cuba. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00097718, 2019.

FIORELLI, Katiana; ASSINI, Fabricio Luiz. A prescrição de benzodiazepínicos no Brasil: uma análise da literatura. **ABCS Health Sciences**, v. 42, n. 1, 2017.

GOMES, Hanna Briza Couto et al. Fatores associados ao uso de benzodiazepínicos em pacientes da atenção primária. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 3, p. e23912340678-e23912340678, 2023.

GONZALEZ, Fabiana Gaspar; TOMA, Walber. Uso racional de benzodiazepínicos: da droga terapêutica á toxicológica. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 17, n. 46, p. 190-204, 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2022**. Disponível em: [Quantidade de homens e mulheres | Educa | Jovens - IBGE](#)

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci*. 2008 May;9(5):331-43. doi: 10.1038/nrn2370. PMID: 18382465; PMCID: PMC2709246.

KIENITZ, Ricardo et al. Benzodiazepines in the management of seizures and status epilepticus: A review of routes of delivery, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability. **CNS drugs**, v. 36, n. 9, p. 951-975, 2022.

LEONARDI, Jéssica Gabriela; AZEVEDO, Bruna Marcacini; OLIVEIRA, A. C. C. Benzodiazepínicos e seus efeitos no sistema nervoso central. **Revista Saúde em Foco**, v. 9, p. 684-690, 2017.

LIMA, Carla Láine Silva et al. Bases fisiológicas e medicamentosas do transtorno da ansiedade. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e808997780-e808997780, 2020.

LINDNER, Pâmela Mikhaely. Benzodiazepínicos: uma revisão quanto aos aspectos farmacológicos, ao risco, dependência e abuso. 2017.

LOPES, Elky Micaelle do Nascimento Siqueira; BEZERRA, Everton Rodrigues. UTILIZAÇÃO CRÔNICA DE BENZODIAZEPÍNICOS NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Multidisciplinar do Sertão**, v. 1, n. 1, p. 80-93, 2019.

MACHADO, Flávio Vieira. Avaliação de eficácia e segurança do uso do zolpidem no tratamento de insônia em pacientes com demência de Alzheimer. 2021.

MANTOVANI, Charles Maroly Lessa; QUAGLIATO, Fábio Franchi. Uso abusivo de benzodiazepínicos: o processo de desprescrição. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 21, n. 3, p. 147-148, 2019.

MATOSO, Karina Fernandes Costa; MOURA, Pauline Cristiane. O uso indiscriminado de benzodiazepínicos por idosos atendidos na atenção primária de Felixlândia, Minas Gerais. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 6, n. 3, 2018.

MAZON, Marcia da Silva; AMORIM, Barbara Michele; BRZOZOWSKI, Fabíola Stolf. Psicotrópico se declina no feminino: saúde mental e mundo digital em questão. **Revista Estudos Feministas**, v. 31, p. e93079, 2023.

PEREIRA, João Paulo Alves et al. As consequências do uso indiscriminado dos benzodiazepínicos e sua relação com a dependência química. **Caderno de Graduação-Ciências Humanas e Sociais-UNIT-SERGIPE**, v. 6, n. 1, p. 287-287, 2020.

RIVERA, Juan Gonzalo Bardález et al. Impacto da automedicação de fármacos benzodiazepínicos. **Brazilian Applied Science Review**, v. 5, n. 4, p. 1767-1780, 2021.

SENICATO, Caroline; AZEVEDO, Renata Cruz Soares de; BARROS, Marilisa Berti de Azevedo. Transtorno mental comum em mulheres adultas: identificando os segmentos mais vulneráveis. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 2543-2554, 2018.

SENRA, Eduardo Duarte et al. Efeitos colaterais do uso crônico e indiscriminado de benzodiazepínicos: Uma revisão narrativa Side effects of chronic and indiscriminate use of benzodiazepines: A narrative review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 102013-102027, 2021.

Silva, Letícia. Uso Abusivo de Benzodiazepínicos: como reduzir. UniAtenas-Paracatu-MG, 2019. Disponível em: http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/spic/monography/USO_ABUSIVO_DE_BENZODIAZEPINICOS__como_reduzir.pdf

SILVA, Sávio Vinicius Lopes. A interação do álcool com medicamentos e seus efeitos no organismo. 2017.

TEIXEIRA, Júlia Magna da Silva; PAIVA, Sabrina Pereira. Violência contra a mulher e adoecimento mental: Percepções e práticas de profissionais de saúde em um Centro de Atenção Psicossocial. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 31, p. e310214, 2021.

VIEL, Amanda Martins et al. Interações medicamentosas potenciais com benzodiazepínicos em prescrições médicas de pacientes hospitalizados. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 4, 2014.