



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DASAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

JEAN PABLO PEREIRA PERES

**AVALIAÇÃO DA DISPENSAÇÃO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM UMA FARMÁCIA
BÁSICA**

CAMPINA GRANDE

2023

JEAN PABLO PEREIRA PERES

**AVALIAÇÃO DA DISPENSAÇÃO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM UMA FARMÁCIA
BÁSICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Graduação em
Farmácia da Universidade Estadual da
Paraíba, como requisito para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Saúde Pública

Orientadora: Prof^a. Dra. Lindomar de Farias Belém.

CAMPINA GRANDE - PB

2023

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

P437a Peres, Jean Pablo Pereira.
Avaliação da dispensação de benzodiazepínicos em uma farmácia básica [manuscrito] / Jean Pablo Pereira Peres. - 2023.
48 p. : il. colorido.

Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2023.
"Orientação : Prof. Dr. Lindomar de Farias Belém, Departamento de Farmácia - CCBS."
1. Benzodiazepínicos. 2. Farmacoepidemiologia. 3. Uso crônico de medicamentos. 4. Atenção Primária à Saúde - APS.
I. Título

21. ed. CDD 615.1

JEAN PABLO PEREIRA PERES

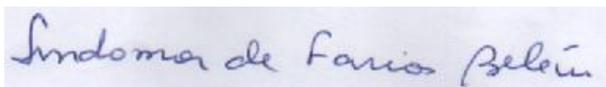
**AVALIAÇÃO DA DISPENSAÇÃO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM UMA FARMÁCIA
BÁSICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Graduação em
Farmácia da Universidade Estadual da
Paraíba, como requisito para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

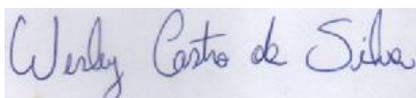
Área de concentração: Saúde Pública.

Aprovada em: 30/06/2023

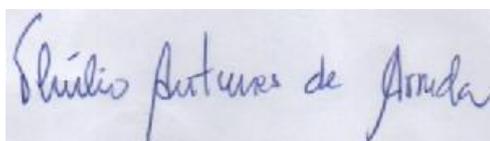
BANCA EXAMINADORA



Prof^ª. Dr^ª. Lindomar de Farias Belém (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Wesley Castro da Silva Universidade
Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Thulio Antunes de Arruda
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

A minha família, razão de minha
existência.

A Deus.

RESUMO

A utilização crônica e arriscada dos medicamentos benzodiazepínicos (BDZ) por mais de quatro semanas pode resultar em reações adversas, como dependência física, psicológica e comprometimento cognitivo. No entanto, estudos farmacoepidemiológicos indicam que esses medicamentos são amplamente prescritos como primeira escolha no tratamento de transtornos de ansiedade e insônia na Atenção Primária à Saúde (APS) do Sistema Único de Saúde (SUS). Neste contexto, foi conduzido um estudo farmacoepidemiológico em uma Farmácia Básica de Campina Grande, Paraíba, com o objetivo de investigar o possível uso crônico dos BDZ. A metodologia empregada foi observacional e descritiva, utilizando abordagens quantitativa e qualitativa. Foram analisadas as receitas médicas retidas na farmácia durante o período de janeiro a dezembro de 2022, de acordo com as normas da portaria 344/98 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os resultados revelaram que 93 usuários retiraram um total de 14.070 comprimidos e 1500 frascos de BDZ, dos quais 7440 foram do diazepam de 10mg, 3930 do clonazepam de 2mg, 780 do diazepam de 5mg, 1920 do clonazepam de 0,5mg e 1500 frascos do clonazepam de 2,5mg/mL. O Diazepam de 10mg e o Clonazepam de 2mg foram os mais prevalentes, ao constatar-se que foram consumidos respectivamente por 35,40% e 34,40% dos 93 usuários que compuseram a amostra. Além disso, foi constatado que, considerando as diretrizes que norteiam a prescrição clínicas dos BDZ, que advertem que os BDZ podem ser usados por até três meses com segurança, observou-se que 44 dos 93 usuários, aproximadamente 47,31% do total, fizeram retirada de um BDZ numa frequência considerada insegura, uma vez que retiraram medicamentos por um tempo superior a três meses. Entretanto, levando em conta a existência de inúmeros estudos de farmacologia clínica que advertem que a utilização de um BDZ por mais de quatro semanas (um mês) já é considerada crônica, o percentual aumenta para 63,45%, com 60 usuários retirando receitas por dois meses, o que sugere um uso crônico e inapropriado desses medicamentos.

Palavras-chave: benzodiazepínicos; uso crônico; farmacoepidemiologia; atenção primária.

ABSTRACT

The chronic and risky use of benzodiazepine drugs (BDZ) for more than four weeks can result in adverse reactions such as physical and psychological dependence and cognitive impairment. However, pharmacoepidemiological studies indicate that these drugs are widely prescribed as the first choice in the treatment of anxiety disorders and insomnia in the Primary Health Care (PHC) of the Unified Health System (SUS). In this context, a pharmacoepidemiological study was conducted in a Basic Pharmacy in Campina Grande, Paraíba, with the aim of investigating the possible chronic use of BDZ. The methodology employed was observational and descriptive, using quantitative and qualitative approaches. Prescriptions retained at the pharmacy from January to December 2022 were analyzed, in accordance with the rules of Ordinance 344/98 of the National Health Surveillance Agency (ANVISA). The results revealed that 93 users withdrew a total of 14.070 tablets and 1500 bottles of BDZ, of which 7440 were for 10mg diazepam, 3930 for 2mg clonazepam, 780 for 5mg diazepam, 1920 for 0.5mg clonazepam and 1500 bottles for 2.5mg/mL clonazepam. Diazepam 10mg and Clonazepam 2mg were the most prevalent, with 35.40% and 34.40%, respectively, of the 93 users in the sample. In addition, considering the guidelines that guide the clinical prescription of BDZs, which warn that BDZs can be used safely for up to three months, it was found that 44 of the 93 users, approximately 47.31% of the total, withdrew a BDZ at a frequency considered unsafe, since they withdrew medication for longer than three months. However, taking into account the existence of numerous clinical pharmacology studies that warn that the use of a BDZ for more than four weeks (one month) is already considered chronic, the percentage increases to 63.45%, with 60 users withdrawing prescriptions for two months, which suggests a chronic and inappropriate use of these drugs.

Keywords: benzodiazepines; chronic use; pharmacoepidemiology; primary care.

LISTA DE SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APS – Atenção Primária à Saúde

BDZ – Benzodiazepínicos

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

ESF – Estratégia Saúde da Família

ISMP – Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos

NASF-AB – Núcleos Ampliados de Saúde da Família e Atenção Básica

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SUS – Sistema Único de Saúde

SVS/MS – Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde

TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada

UBS – Unidade Básica de Saúde

UBSF – Unidade Básica de Saúde da Família

UNODC – United Nations Office Drugs and Crime

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Quantidade de receitas de benzodiazepínicos que foram retidas em cada um dos meses do ano de 2022 na farmácia de APS Professora Odete Leandro Oliveira.....	25
Quadro 2 – Prevalência de consumo dos usuários em relação ao princípio ativo e concentração dos medicamentos prescritos.....	27
Quadro 3 – Quantidade de comprimidos e frascos dispensados de cada um dos medicamentos BDZs que são disponibilizados na farmácia.....	27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Prevalência de consumo dos usuários em relação ao princípio ativo e concentração dos medicamentos prescritos.....	28
Gráfico 2 – Percentual de prevalência de consumo dos usuários em relação ao tipo de medicamento.....	29
Gráfico 3 – Classificação dos usuários segundo o número de retirada de receitas.....	35

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
3 OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo Geral	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4 METODOLOGIA	23
4.1 Tipo de estudo	23
4.2 Local da pesquisa	23
4.3 Delineamento da amostra e critérios de inclusão	23
4.4 Procedimento para coleta de dados	23
4.5 Instrumento para coleta, processamento e análise dos dados	24
4.6 Aspectos éticos	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos benzodiazepínicos (BDZ) configuram uma classe de fármacos com propriedades ansiolíticas, hipnóticas e anticonvulsivantes, os quais são amplamente utilizados no tratamento de transtornos de ansiedade, insônia e convulsões. Sua ação no sistema nervoso central promove o alívio dos sintomas associados a essas condições, induzindo a redução da atividade elétrica cerebral; por conseguinte, proporcionando as sensações de relaxamento e sedação (ANDREJUS e BURCKHALLTER, 2008).

Os BDZ são comumente empregados na prática clínica devido à sua ampla janela terapêutica, facilitando a adequação da dosagem para alcançar o efeito terapêutico desejado sem impor riscos substanciais ao paciente. Além disso, os BDZ demonstram notável eficácia, resultando em efeitos farmacológicos significativos em um curto espaço de tempo após a administração. No entanto, vários estudos de farmacologia clínica voltados para a investigação dos potenciais riscos e benefícios ligados à utilização de BDZ apontam que o uso prolongado dessa classe de fármacos, superior a quatro semanas, pode desencadear processos de iatrogenia medicamentosa, tais quais a dependência física e psicológica, além de comprometimento cognitivo (GOLAN, TASHJIAN JR., *et al.*, 2014).

Instituições de referência na área da saúde, tais como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), regularmente emitem documentos que ressaltam a crucial importância de os profissionais de saúde adotarem cautela ao prescrever, dispensar e administrar os benzodiazepínicos. Isso implica na necessidade de avaliar criteriosamente os potenciais riscos e benefícios associados a esses fármacos para cada paciente (OPAS/OMS, 2005).

Considerando que os benzodiazepínicos demonstram uma notável capacidade de gerar efeitos farmacológicos substanciais em um curto intervalo após a administração, e são geralmente considerados seguros quando utilizados por menos de três semanas, pesquisas de farmacologia clínica enfatizam que o uso clínico desses medicamentos é justificável somente no tratamento de condições médicas agudas, que demandam um curto período de consumo. Exemplos incluem situações como insônia transitória (causada por eventos como o efeito jet lag) ou no alívio imediato de crises de ansiedade de elevada intensidade. Entretanto, estudos

farmacoepidemiológicos revelam que os benzodiazepínicos têm sido prescritos de forma crônica por médicos em todo o mundo, o que representa um uso inadequado dessa classe de medicamentos (RANG, M.M DALE, *et al.*, 2007).

No Brasil, diversos estudos farmacoepidemiológicos tem revelado que os medicamentos benzodiazepínicos são frequentemente prescritos e utilizados como 'primeira escolha' para tratar os mais diversos tipos de casos de transtornos de ansiedade e insônia diagnosticados em pacientes que procuram os serviços de Atenção Primária à Saúde (APS) oferecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). É observada a prática de prescrição crônica desses medicamentos, com duração de vários meses e, em alguns casos, anos (MADRUGA, PAIM, *et al.*, 2019).

Conforme o boletim "Benzodiazepínicos: erros de medicação, riscos e práticas seguras na utilização", emitido pelo Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP), vinculado ao Ministério da Saúde do Brasil, os benzodiazepínicos têm sido frequentemente prescritos nos serviços de APS do SUS como opção inicial para tratamento de transtornos de ansiedade e insônia, mesmo quando outras alternativas poderiam ser mais adequadas. Isso implica o uso desses medicamentos em condições terapêuticas inadequadas ou discordantes dos protocolos e diretrizes clínicas. Nesse contexto, identificar possíveis casos de uso prolongado dos BDZs e encaminhar para terapias mais eficazes e seguras é de suma importância (ISMP, 2020).

Os serviços de APS no Brasil são um componente fundamental do sistema de saúde, desempenhando um papel crucial na promoção da saúde, prevenção de doenças e no acesso equitativo aos serviços de saúde para a população. Sua importância é evidente na abordagem abrangente e no atendimento integral que oferece, servindo como ponto de entrada para o sistema de saúde, atuando de forma preventiva e resolutiva, além de garantir a coordenação dos cuidados ao longo de toda a jornada do paciente (LEITE, NEVES, *et al.*, 2012).

O SUS garante o acesso gratuito aos medicamentos benzodiazepínicos por meio de suas farmácias básicas, conhecidas como farmácias de APS ou farmácias de unidades básicas de saúde. Essas instalações desempenham um papel crucial ao fornecer serviços farmacêuticos essenciais aos beneficiários do SUS, incluindo a distribuição de uma ampla gama de medicamentos considerados vitais pelos

profissionais de saúde. Informações abrangentes sobre os BDZ disponíveis nas farmácias básicas do Brasil podem ser acessadas por meio do portal do Ministério da Saúde, que disponibiliza a lista completa na (RENAME) Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (BRASIL, 2019).

Embora os serviços de APS e o programa do Ministério da Saúde do Brasil, destinado a oferecer acesso gratuito a medicamentos para os beneficiários do SUS, desempenhem um papel fundamental na resolução de questões de saúde da população brasileira, o acesso crônico dos usuários desses programas a medicamentos BDZ é motivo de preocupação em termos de saúde pública. Isso ocorre devido à evidenciada capacidade desses medicamentos de induzir sintomas de dependência física e psicológica (CARVALHO, COSTA e FAGUNDES, 2006).

Para reduzir os riscos associados ao uso inadequado de benzodiazepínicos, é crucial que os profissionais de saúde tenham pleno conhecimento dos riscos e benefícios associados a essa classe de medicamentos, a fim de prescrevê-los e administrá-los de maneira adequada. Além disso, é essencial que todas as unidades de saúde que fornecem BDZ realizem uma vigilância minuciosa dos pacientes que utilizam esses medicamentos, por exemplo, por meio de estudos farmacoepidemiológicos. Essa abordagem permitirá a identificação de situações em que o uso de BDZ seja inadequado, facilitando encaminhamentos para terapias mais seguras (LIEBER, STORPIRTIS, *et al.*, 2008).

Os estudos farmacoepidemiológicos são pesquisas científicas que visam avaliar o uso de medicamentos em populações humanas e seus possíveis impactos na saúde pública. Sua importância reside na capacidade de identificar padrões de uso, eficácia, segurança e potenciais riscos associados a medicamentos, fornecendo informações críticas para a tomada de decisões na área da saúde, garantindo terapias mais seguras e eficazes, e contribuindo para a promoção da saúde pública (MARQUES, 2015).

Este trabalho tem como objetivo conduzir um estudo farmacoepidemiológico nos registros de dispensação de benzodiazepínicos em uma Farmácia Básica localizada em Campina Grande, Paraíba. O propósito central deste estudo é investigar a presença de usuários que tenham obtido receitas de fármacos BDZ com uma frequência que caracterize um possível uso crônico dessa classe de medicamentos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Os fármacos da classe dos benzodiazepínicos são psicotrópicos que possuem cinco propriedades farmacológicas: são sedativos, ansiolíticos, relaxantes musculares, hipnóticos e anticonvulsivantes (BERNIK, 1999).

Todos os medicamentos que integram essa classe de fármacos causam esses cinco efeitos em níveis variados, sendo a diferença entre eles fundamentalmente quantitativa, relacionada à intensidade e ao tempo de permanência desses efeitos (GORENSTEIN e POMPEIA, 1999)

A indicação mais assertiva para cada DBZ é determinada com base na relação entre as intensidades relativas dos efeitos que a droga se mostra capaz de induzir durante a fase dos testes pré-clínicos e clínicos que são realizados antes da droga ser disponibilizada comercialmente. Entretanto, inclusão classificatória de um DBZ entre os hipnóticos, ansiolíticos ou anticonvulsivantes é essencialmente realizada com base no uso clínico mais frequente que é dado para o composto (BERNIK, 1999)

A ação farmacológica dos BDZs ocorre no sistema nervoso central, especificamente nos receptores GABAA, onde atuam como moduladores alostéricos positivos do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), um dos principais inibidores endógeno do sistema nervoso central (ANDREJUS e BURCKHALLTER, 2008).

Receptores GABAA localizam-se na membrana de diversas células nervosas. São receptores compostos por cinco subunidades proteicas transmembranares, que juntas compõem um canal iônico seletivo a passagem de íons cloreto. Quando os BDZ se ligam a esses receptores, aumentam sua afinidade pelo neurotransmissor GABA, o que leva a um aumento na frequência de abertura desses canais. Isso resulta em um aumento no influxo de íons cloreto para o interior das células nervosas, gerando a hiperpolarização da membrana plasmática neuronal e, por sua vez, diminuindo sua capacidade de excitação. Essa ação induz à redução da atividade elétrica cerebral, proporcionando efeitos farmacológicos de relaxamento muscular, sedação, indução do sono, diminuição da ansiedade e tratamento profilático de crises convulsivas (GUYTON e HALL, 2002).

A primeira molécula da classe dos benzodiazepínicos a ser descoberta foi a do clordiazepóxido, em 1957. Sua síntese e desenvolvimento foi realizada pelo químico polonês Leo Henryk Sternbach nas instalações dos laboratórios da empresa Hoffmann-La Roche. Apesar de ter sido descoberto em meados dos anos 50, o composto só foi disponibilizado no mercado como fármaco em 1961, sendo lançado como ansiolítico com o nome comercial de Librium® (BERNIK, SOARES e SOARES, 1990).

Assim que descobriram o clordiazepóxido, Sternbach e sua equipe iniciaram uma série de estudos direcionados à elucidação da relação estrutura-atividade da molécula, em inglês (QSAR) - "Quantitative Structure-Activity Relationship" (BARREIRO e FRAGA, 2015).

Esse tipo de estudo visa descobrir informações de como a estrutura molecular de uma substância está relacionada à sua atividade biológica ou farmacológica. Em termos técnicos, busca compreender como pequenas mudanças na estrutura química de uma molécula afetam suas propriedades e interações com sistemas biológicos, como receptores celulares, enzimas ou proteínas. A ideia fundamental desse tipo de estudo é compreender como mudanças específicas na estrutura molecular de um composto podem resultar em variações significativas em sua atividade biológica, potência, seletividade e outros aspectos farmacológicos (BARREIRO e FRAGA, 2015).

A compreensão da relação estrutura-atividade da molécula do clordiazepóxido foi satisfatoriamente obtida ainda nos anos 60. Dessa forma, os pesquisadores adquiriram uma base de conhecimentos que lhes permitiu sintetizar diversas outras moléculas de derivados benzodiazepínicos, bem como lançar um segundo medicamento dessa classe em 1963, o diazepam, que chegou ao mercado com o nome comercial de Valium®, também com o propósito de atuar como ansiolítico (BERNIK, SOARES e SOARES, 1990)

Em 1975, chegou ao mercado o terceiro fármaco dessa classe, o clonazepam, que recebeu o nome comercial de Rivotril®, sendo inicialmente lançado com a proposta de uso como antiepiléptico e, posteriormente, também passou a ser prescrito para outros distúrbios, como transtornos de ansiedade e para tratar distúrbios de insônia (BERNIK, SOARES e SOARES, 1990).

Atualmente, existem mais de vinte medicamentos da classe dos BDZ disponíveis para uso clínico (RANG, M.M DALE, *et al.*, 2007).

No âmbito clínico, o emprego dos medicamentos BDZ desfruta de uma série de notáveis benefícios, com destaque para o fato de serem medicamentos considerados bastante seguros, uma vez que dotam de uma ampla janela terapêutica (BERNIK, 1999).

Esse atributo garante uma margem de segurança mais extensa entre a dose terapêutica, que produz o efeito desejado, e a dose tóxica, reduzindo os riscos de overdose e facilitando o ajuste da dosagem para alcançar o efeito terapêutico desejado sem expor o paciente a riscos significativos (GOLAN, TASHJIAN JR., *et al.*, 2014).

Outro benefício relevante ao uso dos BDZ, que merece ser mencionado, é o fato de serem medicamentos que apresentam ação farmacológica de rápida resposta, permitindo a manifestação de efeitos significativos em um curto intervalo de tempo após sua administração (RANG, M.M DALE, *et al.*, 2007).

Essa característica torna a prescrição clínica dos BDZs mais bem recebida pelos pacientes do que, por exemplo, os antidepressivos. Enquanto os efeitos farmacológicos dos BDZs são percebidos rapidamente já nas primeiras doses, os antidepressivos demandam semanas para mostrar resultados significativos. Isso faz com que os BDZs transmitam uma maior sensação de efetividade e eficiência no tratamento prescrito quando comparados aos antidepressivos (SANTOS, REZENDE, *et al.*, 2022), (RIBEIRO e BRITO, 2022)

Além disso, essa particularidade torna os medicamentos BDZs um importante recurso médico para oferecer alívio imediato para condições médicas que necessitem de rápida intervenção, como, por exemplo, em casos de ataques de pânico e surtos psicóticos, nos quais os BDZs podem ser empregados de forma satisfatória como calmantes ou sedativos (KATZUNG e VANDERAH, 2023).

Em virtude dessas características, os BDZ são frequentemente recomendados por médicos em todo o mundo como abordagem de primeira escolha no tratamento de diversas condições que afetam o SNC, especialmente para tratar distúrbios de insônia e ansiedade (BERNIK, 1999).

Todavia, não obstante a todos esses benefícios, é importante ressaltar que consta na literatura científica dos medicamentos BDZ inúmeros estudos de farmacologia clínica que destacam que o uso prolongado desses fármacos pode levar ao desenvolvimento de diversas reações adversas e iatrogenia medicamentosas como tolerância, dependência física, amnésia anterógrada, comprometimento cognitivo entre outras reações adversas e efeitos colaterais (RANG, M.M DALE, et al., 2007).

Couto Mendes (2013) conduziu uma revisão de literatura pautada em investigar os potenciais riscos do uso prolongado dos fármacos BDZ. Nesse estudo, foram compiladas descobertas de diversos trabalhos, os quais apontaram que, mesmo em dosagens reduzidas, o uso desses medicamentos representa um notável fator de risco para a manifestação de efeitos adversos tais como: sonolência durante o dia, aumento do risco de quedas e acidentes automobilísticos, fadiga, confusão mental, cefaleia, letargia, ataxia e hipotensão postural.

Além disso, é importante destacar que o uso simultâneo de benzodiazepínicos e álcool é extremamente perigoso, uma vez que o álcool também é um depressor do SNZ capaz de diminuir a condutância neuronal e, por isso, a combinação das duas substâncias pode gerar um efeito sinérgico capaz de amplificar desproporcionalmente os efeitos dos benzodiazepínicos, levando a quadros de depressão respiratória que podem resultar em fatalidades (COUTO MENDES, 2013).

Nordon e Hübner (2009) ressaltam a existência de diversos estudos que evidenciam que o uso de medicamentos BDZ por um período contínuo de quatro a seis semanas já condiz com um tempo de uso o suficiente para submeter os usuários ao risco de desenvolver tolerância e dependência física.

Apesar disso, Azevedo, Araújo e Fernandes Ferreira (2015) destacam que, do ponto de vista clínico, os guidelines farmacológicos costumam indicar que a prescrição dos BDZs é considerada segura quando realizada por um período de três a quatro meses.

Conforme apontado por Brunton et al. (2018), os medicamentos desempenham um papel essencial no sistema de saúde, desempenhando um papel ativo na preservação de vidas, no alívio de sintomas e no tratamento de uma ampla variedade

de condições médicas. No entanto, o uso indiscriminado dessas substâncias pode acarretar uma série de complicações, incluindo a camuflagem de condições médicas, o que torna o diagnóstico mais desafiador e pode levar à ocorrência de iatrogenia medicamentosa.

Na investigação intitulada "Intervenções psicossociais para uso nocivo, abuso ou dependência de benzodiazepínicos" realizada por Darker, Sweeney, et al., (2015), foi enfatizada outra faceta preocupante do uso prolongado de BDZs. O estudo destacou a correlação já comprovada entre esse uso estendido e o surgimento da síndrome de abstinência, evidenciando-se por meio de sintomas como depressão, ansiedade, náuseas e, em casos mais graves, crises epiléticas e psicose. A análise realizada pelos autores compilou diversas pesquisas, revelando que a maioria dos indivíduos afetados por essa síndrome fez uso dos BDZs por mais de um ano, embora tenham sido identificados casos em que a síndrome se manifestou após apenas seis meses de uso contínuo. Portanto, recomenda-se a utilização mais breve possível para minimizar o risco de desenvolver essa síndrome, uma vez que as probabilidades de ocorrência aumentam com a extensão do tempo de uso.

Ademais, o monitoramento dos usuários de BDZs é essencial para identificar aqueles que estão fazendo uso crônico desses medicamentos. Conduzi-los a programas que permitam uma desmedicalização segura e direcioná-los a terapias efetivas para o tratamento de suas condições específicas é uma medida fundamental (DARKER, SWEENEY, *et al.*, 2015)

Nesse contexto, instituições de renome na psiquiatria e saúde do sono, como a Associação Mundial de Psiquiatria (World Psychiatric Association - WPA) e a Sociedade Mundial do Sono (World Sleep Society - WSS), frequentemente emitem comunicados e divulgam pesquisas destacando a importância de os médicos exercerem extrema prudência ao considerar a prescrição de benzodiazepínicos como abordagem terapêutica para pacientes que relatam sintomas de ansiedade e insônia. Tal ressalva é justificada pelo fato de que essas condições frequentemente apresentam uma natureza multifatorial, e a administração precoce de um BDZ pode, em alguns casos, aliviar somente os sintomas visíveis, sem abordar as origens do problema. Consequentemente, isso pode complexar o diagnóstico e expor os

pacientes a riscos desnecessários (DELL'OSSO, ALBERT, *et al.*, 2015),(M.MORIN, INOUE, *et al.*, 2021).

Em 2001, a comissão de drogas e narcóticos da United Nations Office Drugs and Crime (UNODC) aprovou a resolução 44/13, que estabeleceu diretrizes essenciais para a prescrição de benzodiazepínicos. Essas orientações incluem a necessidade de embasar a prescrição em uma avaliação médica que justifique seu uso, a definição precisa da indicação terapêutica, a prescrição da menor dose e pelo menor período de tempo necessários, a consideração da possibilidade de descontinuar o tratamento, a educação dos pacientes sobre os riscos relacionados à operação de máquinas e à condução de veículos sob o uso desses medicamentos e a avaliação das interações medicamentosas, especialmente quando combinados com o consumo de bebidas alcoólicas (UNODC, 2001).

Rang, M.M. Dale e colaboradores (2007) destacam que, embora o uso de BDZ seja considerado inadequado para o tratamento de condições de saúde crônicas que exijam intervenção medicamentosa por um período superior a três meses, o uso dos mesmos é benéfico e seguro na prática clínica quando empregado no tratamento de situações médicas agudas, que demandam o uso de BDZ por um curto intervalo temporal. Isso inclui cenários de insônia causada por fatores transitórios, como o jet lag, como uma alternativa para oferecer alívio imediato a pacientes que enfrentam crises momentâneas de ansiedade intensa, ou quando usado como coadjuvante nos primeiros dias da introdução de um antidepressivo para tratar casos de ansiedade crônica, como o transtorno de ansiedade generalizada (TAG).

No estudo conduzido por Basile (2014), foi realizada uma revisão sistemática e uma metanálise voltadas para investigar os eventos adversos relacionados ao uso de benzodiazepínicos. A pesquisa incorporou diversos estudos que corroboram a informação de que a prescrição e a utilização de BDZ por um período superior a quatro meses devem ser consideradas inadequadas, já que os benefícios esperados do tratamento podem não justificar os riscos associados ao uso prolongado dessa classe de fármacos.

Diante disso, especialistas médicos, incluindo psiquiatras e neurologistas, alertam que a prorrogação desse período de administração só deve ser considerada benéfica quando os BDZs demonstram ser a opção mais eficaz para tratar a condição

específica do paciente (MORIN, INOUE, *et al.*, 2021), (DELL'OSSO, ALBERT, *et al.*, 2015)

Nesse contexto, Bisson (2021) ressalta a importância de uma cuidadosa ponderação dos riscos e benefícios ligados ao uso de BDZs, antes de iniciar qualquer abordagem terapêutica com esta classe de medicamentos, assegurando uma utilização racional dos mesmos.

O conceito de risco e benefício no uso de medicamentos compreende a análise da relação entre os potenciais efeitos benéficos do tratamento de uma condição específica e os riscos associados ao seu uso. Essa avaliação tem como objetivo determinar se os benefícios esperados do tratamento justificam os riscos conhecidos ou potenciais, levando em consideração fatores como a eficácia do medicamento na condição em questão, a gravidade da doença, as alternativas terapêuticas disponíveis, a segurança do medicamento, a tolerabilidade individual, entre outros (OPAS/OMS, 2005).

Apesar dos alertas emitidos por vários pesquisadores e instituições de saúde, diversos estudos farmacoepidemiológicos conduzidos em âmbito mundial têm revelado que muitos indivíduos têm persistido no consumo desses medicamentos por vários meses consecutivos, e alguns estendem esse uso por anos (GUIMARÃES, 2016), (FREITAS, 2016), (COUTO MENDES, 2013), (FIORELLI e ASSINI, 2016), (HERNESTO, ANDRADE, *et al.*, 2021), (SILVEIRA, ALMEIDA e CARRILHO, 2019), (CARVALHO, COSTA e FAGUNDES, 2006), (SANTOS DE CAMPOS, ROSA e NUNES GONZAGA, 2017), (FERREIRA DA COSTA, CAVALCANTE NOGUEIRA, *et al.*, 2020), (AZEVEDO, ARAÚJO e FERNANDES FERREIRA, 2015), (MADRUGA, PAIM, *et al.*, 2019), (LESSA MANTOVANI e QUAGLIATO, 2019), (COUTO MENDES, 2013).

Natasy H. e sua equipe (2008) realizaram um estudo para investigar os fatores associados ao consumo de medicamentos BDZ. Conforme os resultados dessa pesquisa, existe uma estimativa de que, desde a década de 70, cerca de um a cada dez adultos recebe prescrições de BDZ anualmente.

Essa estimativa está alinhada com as conclusões do estudo realizado por Madruga, Paim e colaboradores (2019), que conduziram uma pesquisa para avaliar a

prevalência do uso de BDZs no Brasil. Com base nos dados coletados nessa pesquisa, estimou-se que aproximadamente 13 milhões de brasileiros utilizam esses medicamentos, levando os autores a conjecturarem que "quase um" em cada dez brasileiros faz uso de um medicamento BDZ ao longo de suas vidas.

Essas Informações farmacoepidemiológicas refletem a exposição de milhões de pessoas em todo o mundo a essas substâncias e posicionam os BDZ entre os medicamentos mais amplamente utilizados globalmente (COUTO MENDES, 2013) (MADRUGA, PAIM, *et al.*, 2019), (BASILE, RICARDO PORTUGAL, 2014) (CARVALHO, COSTA e FAGUNDES, 2006),(AZEVEDO, ARAÚJO e FERNANDES FERREIRA, 2015), (HERNESTO, ANDRADE, *et al.*, 2021).

Além disso, essa realidade suscita dúvidas acerca dos critérios adotados na prescrição e no uso dos BDZ, levantando debates sobre se os riscos associados ao uso dos medicamentos BDZ estão sendo devidamente ponderados no momento da prescrição (CARVALHO, COSTA e FAGUNDES, 2006), (CAVALHEIRO e MELO, 2021),(MARGARIDO, 2012), (MARQUES, 2015)

Lieber, Storpirtis, et al. (2008) apontam que a farmacoepidemiologia é uma área de estudo que combina os princípios da farmacologia e da epidemiologia. Seu propósito é investigar o grau de exposição de uma dada população a medicamentos, considerando os riscos e benefícios envolvidos. Isso torna possível avaliar de forma quantitativa e qualitativa a efetividade, segurança e impacto dos medicamentos em diferentes contextos e grupos populacionais.

Os estudos farmacoepidemiológicos podem ser realizados tanto por meio de ensaios clínicos controlados quanto por estudos observacionais em tempo real ou retrospectivos. Nesse processo, diversas fontes de dados podem ser utilizadas para obter informações sobre os padrões de utilização de medicamentos na população de interesse, como, por exemplo, prontuários médicos, receitas e prescrições médicas, relatórios e entrevistas.

Conforme as observações de Jorge (2001), existem inúmeras evidências que respaldam a aplicação dos medicamentos BDZs em várias situações clínicas, desde que utilizados por um curto período de tempo. Deixar de prescrevê-los e usá-los por temor ao desenvolvimentos de dependência física e psicológica pode privar inúmeras

peças de seus benefícios e impor-lhes sofrimento desnecessário. Contudo, uma monitoração constante do uso desses fármacos é crucial para identificar casos de uso inadequado e encaminhá-los para tratamentos mais apropriados.

Nesse cenário, tendo em vista que a condução de uma pesquisa farmacoepidemiológica viabiliza a avaliação quantitativa e qualitativa do consumo de BDZs em níveis coletivos e individuais numa dada população, a OMS e a OPAS certificam que a realização de estudos farmacoepidemiológicos corresponde a uma prática essencial na promoção do uso seguro e efetivo de medicamentos BDZ. Além disso, essa prática se torna essencial para embasar decisões mais assertivas na prática clínica, no desenvolvimento de políticas de saúde pública e na fiscalização do consumo dos BDZ. Por conseguinte, isso influencia diretamente na promoção da saúde da população, na elevação da qualidade dos cuidados médicos e na promoção do uso racional dos BDZs (OPAS/OMS, 2005)

Por se tratarem de psicotrópicos, desde do ano de 2001, no Brasil, a obtenção legal de fármacos benzodiazepínicos só pode ser feita por meio da posse de uma receita de controle especial. A regulamentação técnica dos psicotrópicos é estabelecida por meio da portaria 344 de 12 de maio de 1998, da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). De acordo com essa portaria, são definidas as listas: A1 e A2 (entorpecentes); A3, B1 e B2 (psicotrópicas), C1 (substâncias sujeitas a controle especial), C2 (retinóicas para uso sistêmico) e C3 (imunossupressoras). Sendo os benzodiazepínicos drogas entorpecentes, sua obtenção está sujeita a posse de uma receita do tipo B1 (de cor azul) (SAÚDE, 1998).

A obrigatoriedade de apresentar receita para a aquisição de benzodiazepínicos visa conter o uso inadequado e abusivo desses medicamentos. No entanto, estudos epidemiológicos indicam um amplo uso desses fármacos nos serviços de APS do SUS, muitas vezes sendo a primeira opção para diversos casos de transtornos de ansiedade e insônia, mesmo quando outras abordagens poderiam ser mais apropriadas. Nessas unidades, é comum renovar receitas por meses ou até anos, tornando-as alvo crucial para estudos farmacoepidemiológicos. Identificar possíveis casos de uso crônico dos BDZs e direcioná-los a terapias mais eficazes e seguras para suas condições de saúde é fundamental (BORGES, MIASSO, *et al.*, 2015), (OPAS/OMS, 2005), (ISMP, 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Conduzir um estudo fármacoepidemiológico que permita descrever e avaliar o consumo de benzodiazepínicos em uma farmácia básica na cidade de Campina Grande, Paraíba.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar quantos distintos usuários fizeram retirada de receita de fármacos benzodiazepínicos na farmácia;
- Constatar quais foram os benzodiazepínicos mais dispensados;
- Averiguar o número de comprimidos e de frascos de benzodiazepínicos que foram dispensadas na farmácia;
- Elencar os principais fatores relacionados à prescrição e utilização dessa classe de fármaco e confrontar os resultados obtidos na pesquisa com essas informações.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

O presente estudo consiste em uma pesquisa farmacoepidemiológica de caráter observacional e descritivo, empregando abordagens quantitativa e qualitativa, com um delineamento de coorte retrospectivo.

4.2 Local da pesquisa

O estudo foi conduzido na Farmácia de APS Odete Leandro de Oliveira em Campina Grande, Paraíba, uma cidade com cerca de 402.912 habitantes (IBGE, 2021). A farmácia atende prioritariamente aos residentes dos bairros de Bodocongó (13.788 habitantes) e Universitário (3.732 habitantes). Nessa unidade de atenção primária à saúde do SUS, os benzodiazepínicos Diazepam (5mg e 10mg) e Clonazepam (0,5mg, 2mg e solução 2,5mg/mL) são disponibilizados gratuitamente.

4.3 Delineamento da amostra e critérios de inclusão

A amostra foi composta por todos os indivíduos que fizeram ao menos uma retirada de recita médica do Diazepam e/ou do Clonazepam no ano de 2022. Os dados de estudado foram obtidos por meio da análise das receitas médicas que foram retidas na farmácia durante o processo de dispensação dos medicamentos, segundo as normas da portaria 344/98 da ANVISA, as quais foram devidamente preservadas no setor de arquivos da farmácia.

4.4 Procedimento para coleta de dados

A coleta de dados foi realizada entre os dias 1, 2 e 15 de junho de 2023. Foram analisadas um total de 399 receitas médicas, todas elas referentes a fármacos benzodiazepínicos que foram dispensados entre 1 de janeiro à 31 de Dezembro de 2022. De cada uma das receita analisadas foram coletados os seguinte conjunto de dados: nome completo do usuário, fármaco prescrito, data da prescrição, a posologia prescrita e a identificação do emitente da receita.

4.5 Instrumento para coleta, processamento e análise de dados

Para analisar e processar os dados coletados foi utilizando o software de planilhas eletrônicas de código aberto LibreOffice Calc, versão 7.5.4, disponível gratuitamente para o sistema operacional Linux, que dispões ferramentas contábeis e estatísticas que possibilitaram a criação de tabelas e gráficos, as quais deram subsídios para a interpretação dos achados.

Os dados foram tabulados no LibreOffice Calc, seguindo uma estratégia específica, na qual as receitas foram tabuladas individualmente em uma única coluna. Cada informação de uma receita foi registrada em uma célula separada, de acordo com o esquema descrito a seguir:

4.6 Aspectos éticos

Por se tratar de coleta secundária de dados disponíveis em base de dados, sem abordagem de sujeitos de pesquisa, dispensou-se a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi observado que a amostra selecionada para fins de investigação na farmácia Odete Leandro de Oliveira compreendia um total de 399 receitas médicas, todas datadas do ano de 2022. O Quadro 1, apresentado a seguir, foi elaborado com propósito de oferecer uma análise aprofundada sobre a distribuição qualitativa e quantitativa das prescrições, levando em consideração os medicamentos encontrados em cada uma das receitas prescritos e o mês da prescrição.

Quadro 1 - Quantidade de receitas de benzodiazepínicos que foram retidas em cada um dos meses do ano de 2022 na farmácia de APS Professora Odete Leandro Oliveira.

QUANTIDADE DE RECEITAS DISPENSADAS EM CADA MÊS DO ANO DE 2022	CLASSIFICAÇÃO DO BENZODIAZEPÍNICO QUANTO AO PRINCÍPIO ATIVO E CONCENTRAÇÃO PRESCRITA				
	DZP (5mg)	DZP (10mg)	CZP (0,5mg)	CZP (2mg)	CZP (2,5mg/mL)
JANEIRO	0	6	3	2	2
FEVEREIRO	0	13	3	4	1
MRÇO	1	8	3	4	0
ABRIL	4	15	4	6	4
MAIO	2	18	5	10	3
JUNHO	1	16	4	7	3
JULHO	2	19	6	13	1
AGOSTO	2	23	8	12	2
SETEMBRO	2	20	5	10	3
OUTUBRO	1	19	4	15	4
NOVEMBRO	3	16	6	12	4
DEZEMBRO	4	12	4	13	2
-	=	=	=	=	=
TOTAL	22	185	55	108	29

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Após analisar o setor de "identificação do emitente" de cada uma das receitas médicas, constatou-se que 373 delas (correspondendo a 93,48% do total) foram emitidas e/ou renovadas na própria UBSF em questão. Adicionalmente, 21 receitas (5,26% do total) provieram de outras UBSFs da cidade, 1 receita (0,26%) teve origem em um consultório odontológico, e 4 receitas (equivalendo a 1% do total) procederam de um hospital psiquiátrico da cidade.

Além disso, observou-se que, das 399 receitas submetidas à análise, 394 delas (equivalendo a 98,74%) foram emitidas por médicos clínicos gerais, enquanto 4 receitas (1%) foram prescritas por médicos psiquiatras e 1 (0,26%) por um cirurgião-dentista.

Nesse contexto, em relação ao local de prescrição dos benzodiazepínicos que foram dispensados na farmácia, constatou-se que a grande maioria, ou seja, 98,75% (correspondendo a 394 receitas), teve origem em UBSFs, enquanto 1,25% (equivalente a 5 receitas) foi proveniente de unidades hospitalares ou de uma clínica odontológica.

No que concerne à especialidade dos médicos prescritores das receitas, verificou-se que somente 1% (equivalente a 4 receitas) foi atribuído a profissionais especializados na área da psiquiatria, ao passo que 99% (totalizando 398 receitas) foi prescrito por médicos clínicos gerais ou dentistas.

Essas constatações estão em consonância com o que é observado em diversos estudos farmacoepidemiológicos conduzidos globalmente, os quais indicam que a maioria das prescrições de BDZ ocorrem em unidades de atenção primária a saúde, a exemplo das (UBSFs), e são efetuadas por médicos com formação em clínica geral ou em especialidades distintas da neurologia e psiquiatria (CAMARGO, PEREIRA e GRECO FILHO, 2023) (CAPALONGA, FERNANDES VIANNA, *et al.*) (FIORELLI e ASSINI, 2016) (ALMEIDA, 2022) (HERNESTO, ANDRADE, *et al.*, 2021) (MATTOS, CURCIO, *et al.*, 2020) (MEDEIROS FILHO, AZEVEDO, *et al.*, 2018) (MEZZARI, PINTO e ISER, 2015) (PONZO, 2019) (SANTOS, REZENDE, *et al.*, 2022) (NASTASY, RIBEIRO e MARQUES, 2002) (FEGADOLLI, VARELA e CARLINI, 2019).

Para obtenção do desfecho secundário, os dados coletados foram organizados em ordem alfabética usando a funcionalidade "Classificar e Filtrar" do software LibreOffice Calc. Isso revelou que as 399 receitas tomadas para estudo representam 93 usuários de medicamentos BDZ.

Além disso, esse método permitiu calcular a prevalência de consumo desses 93 usuários e a quantidade exata de comprimidos de benzodiazepínicos dispensados na farmácia da UBSF Professora Odete Leandro Oliveira em 2022. Os resultados estão resumidos nos Quadros 2 e 3 a seguir.

Quadro 2 – Prevalência de consumo dos usuários em relação ao princípio ativo e concentração dos medicamentos prescritos.

Medicamento	Número de usuários que fizeram ao menos uma retirada de receita do medicamento	Frequência de Dispensação	Prevalência
Diazepam (5mg)	5	0,053	5,30%
Diazepam (10mg)	33	0,354	35,40%
Clonazepam (0,5mg)	17	0,184	18,40%
Clonazepam (2mg)	32	0,344	34,40%
Clonazepam (2,5mg/mL)	6	0,065	6,50%

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

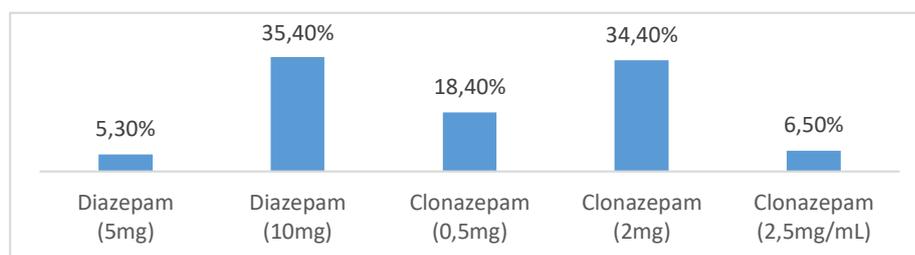
Quadro 3 – Quantidade de comprimidos e frascos dispensados de cada um dos medicamentos DBZs que são disponibilizados na farmácia.

QUANTIDADE DE COMPRIMIDOS DISPENSADAS EM CADA MÊS DO ANO DE 2022	CLASSIFICAÇÃO DO BENZODIAZEPÍNICO QUANTO AO PRINCÍPIO ATIVO E CONCENTRAÇÃO				
	DZP (5mg)	DZP (10mg)	CZP (0,5mg)	CZP (2mg)	CZP (2,5mg/mL)
JANEIRO	0	210	120	90	90
FEVEREIRO	0	450	150	150	60
MARÇO	30	300	90	150	0
ABRIL	120	510	150	210	120
MAIO	60	720	180	30	210
JUNHO	30	630	120	240	120
JULHO	60	780	150	600	90
AGOSTO	90	960	270	480	120
SETEMBRO	90	720	120	330	150
OUTUBRO	30	780	150	540	180
NOVEMBRO	120	600	180	450	180
DEZEMBRO	150	780	240	660	180
-	=	=	=	=	=
TOTAL	780	7440	1920	3930	1500

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Com a finalidade de expandir a compreensão e expressão dos dados dispostos no Quadro 2, elaborou-se o Gráfico 1 disposto a seguir:

Gráfico 1 – Prevalência de consumo dos usuários em relação ao princípio ativo e concentração dos medicamentos prescritos.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

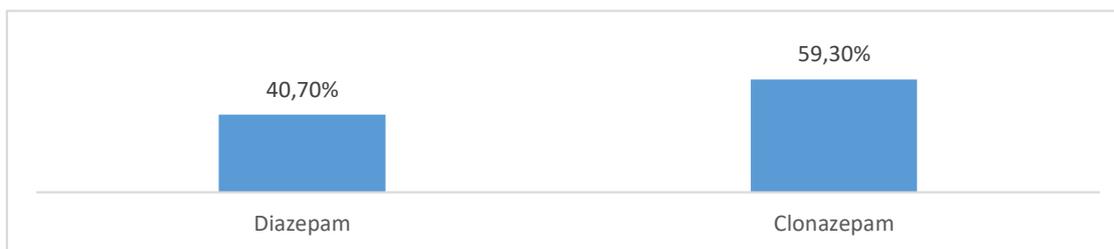
Através do Quadro 3, é possível constatar que, em 2022, o diazepam de 10mg liderou em termos de comprimidos dispensados na farmácia, totalizando (Q= 7.440 comprimidos), seguido pelo Clonazepam de 2mg, que alcançou (Q= 3.930 comprimidos). Em contraste, os menos dispensados foram o diazepam de 5mg, com (Q= 780 comprimidos), e o clonazepam de 0,5mg, com (Q= 1.920). Além disso, foram dispensados 1.500 frascos do clonazepam de 2,5mg/mL. Esse conjunto de dados representa um total de 14.070 comprimidos e 1.500 frascos de benzodiazepínicos.

Por meio do Quadro 2 e do Gráfico 1, foi possível constatar que, de forma isolada, o medicamento mais amplamente consumido pelos usuários que retiraram receitas de benzodiazepínicos na UBSF Odete Leandro no ano de 2022 foi o Diazepam de 10mg, consumido por 35,40% dos usuários, seguido pelo Clonazepam de 2mg, consumido por 34,40%.

Os menos consumidos foram o Diazepam de 5mg, consumido por 5,30% dos usuários, seguido pelo Clonazepam de 2,5mg/mL e pelo Clonazepam de 0,5mg, consumidos respectivamente por 6,50% e 18,40% dos usuários.

Entretanto, quando considerando qual dos dois tipos de medicamentos benzodiazepínicos foi o mais prevalente, observou-se que o Clonazepam nas suas distintas concentrações foi consumido por 55 usuários, ao passo que o Diazepam foi consumido por 38 usuários, sendo por tanto o Clonazepam o mais prevalente, sendo consumido por 59,30% dos usuários, ao passo que o Diazepam foi consumido por 40,70% dos usuários. O Gráfico 2, disposto a seguir, foi confeccionado para apresentar essa constatação.

Gráfico 2 – Percentual de prevalência de consumo dos usuários em relação ao tipo de medicamento.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Apear disso, foi observado que, embora o número de usuários que fizeram retirada de receita do Clonazepam (n= 55 usuários) tenha sido maior do que o número de usuários que fizeram a retirada do Diazepam (n= 38 usuários), a quantidade de comprimidos de Diazepam que foi dispensada (Q= 8220) foi consideravelmente maior que a quantidade de compriios de Clonazepam (Q= 7350).

Para confrontar esses resultados com dados previamente publicados na literatura científica sobre os BDZ por pesquisadores brasileiros e internacionais, foram realizadas buscas por trabalhos acadêmicos disponíveis nos periódicos Google Acadêmico, PubMed, Scielo e Research, Society and Development.

Foram utilizados os seguintes descritores: "benzodiazepínicos", "prevalência de benzodiazepínicos", "uso de benzodiazepínicos", "diazepam" e "clonazepam" nos idiomas português e inglês. As pesquisas por outros estudos foram conduzidas de fevereiro a junho de 2023.

Optou-se por considerar todas as publicações alinhadas com os descritores utilizados ou com o escopo do estudo, independentemente da data de publicação. Em contrapartida, foram excluídos os estudos com títulos que não correspondem aos descritores nem aos objetivos desta pesquisa.

Ao examinar estudos sobre a prevalência do consumo de benzodiazepínicos em outras unidades de saúde no Brasil, notou-se uma discrepância em relação aos resultados deste estudo. A maioria dos pesquisadores consultados observou uma prevalência maior no consumo de clonazepam de 2mg em comparação com o diazepam de 10mg (CAMARGO, PEREIRA e GRECO FILHO, 2023), (MATTOS, CURCIO, *et al.*, 2020), (MEZZARI, PINTO e ISER, 2015), (XAVIER NETO, OLIVEIRA

BORGES, *et al.*, 2019), (SILVA RIBEIRO, ARAÚJO RODRIGUES e PIMENTEL DUARTE, 2017), (CARVALHO DINIZ, MIRANDA JANUÁRIO, *et al.*, 2022), (VALE BATISTA, SILVA SANTO e SILVA, 2022).

No entanto, alguns estudos apresentaram resultados semelhantes aos encontrados neste trabalho. Por exemplo, Firmino *et al.*, ao investigarem o uso de benzodiazepínicos no Serviço Municipal de Saúde de Coronel Fabriciano, Minas Gerais, observaram que, das 2.113 receitas de BZD analisadas no período de setembro a outubro de 2006, 59,7% eram de Diazepam 10 mg e 40,2% de Clonazepam 2 mg.

Essa constatação está alinhada com a pesquisa conduzida por Azevedo *et al.*, a qual abordou o consumo de BDZ em 27 capitais brasileiras. A coleta de dados foi realizada por meio do banco da Anvisa, enfocando a dispensação de Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Diazepam e Lorazepam no período de 2010 a 2012. Os resultados indicaram uma queda no consumo de Diazepam, enquanto o consumo de Clonazepam apresentou aumento.

Em 2014, Borges *et al.* conduziram um estudo quantitativo, epidemiológico, de corte transversal e caráter correlacional-descritivo. O objetivo era obter a prevalência do uso de psicotrópicos e fatores associados na atenção primária à saúde, em um município do interior de São Paulo, Brasil. O estudo revelou que tanto o diazepam quanto o clonazepam estiveram presentes igualmente em 48,1% das prescrições dos 430 pacientes incluídos na pesquisa.

Nunes dos Santos, Nunes Carreira *et al.* (2017) investigaram a prevalência do uso de benzodiazepínicos em adultos em um hospital universitário na cidade de Bagé - MG. Os resultados indicaram que o Diazepam 10mg, na forma farmacêutica de comprimido, foi o fármaco mais utilizado, consumido por 72,22% do público-alvo da pesquisa. Em seguida, destacaram-se o diazepam em forma de solução injetável com concentração de 10mg/2ml (16,67%), o bromazepam 3mg (5,55%), e o clonazepam 0,5mg (5,55%), ambos na forma de comprimido.

No que se refere à determinação dos fatores que orientam os médicos na escolha dos medicamentos BDZ a serem prescritos a seus pacientes, conforme destacado por Natasy H. e colaboradores (2008), é importante destacar que, embora

todos os medicamentos benzodiazepínicos compartilham das cinco propriedades farmacológicas pertinentes a essa categoria de fármacos: sedativos, ansiolíticos, relaxantes musculares, hipnóticos e anticonvulsivantes, já foram identificados diferentes graus de seletividade em alguns desses medicamentos, de modo que algumas atividades farmacodinâmicas se destacam mais em uns do que em outros.

De acordo com os autores, o alprazolam é predominantemente ansiolítico e moderadamente miorrelaxante, o midazolam apresenta predominantemente as atividades sedativas e hipnóticas, sendo inclusive usado como anestésico intravenoso. O alprazolam e o Diazepam demonstram um efeito ansiolítico significativo, com efeito hipnótico moderado e leve efeito sedativo. Por outro lado, o Clonazepam revela uma considerável atividade anticonvulsivante e ansiolítica, com atividade hipnótica moderada e efeitos sedativos menos acentuados (NASTASY, RIBEIRO e MARQUES , 2002).

Entretanto, de acordo com Rang, M.M. Dale et al. (2007), do ponto de vista clínico, as variações nos comportamentos farmacocinéticos entre os diferentes medicamentos BDZ, sobretudo no que se refere ao tempo de meia-vida do fármaco e à duração total de sua ação, ganham uma relevância ainda maior no momento de decidir qual medicamento prescrever e qual posologia adotar. Isso supera as diferenças farmacodinâmicas previamente mencionadas, tornando esses aspectos farmacocinéticos cruciais nas decisões clínicas.

Ainda no âmbito disso, de acordo com Gorenstein e Pompéia (1999) e Chouinard (2004), é importante ressaltar que as diversas moléculas pertencentes à classe de fármacos BDZ apresentam distintos níveis de potência em relação à manifestação de seus efeitos farmacológicos. Nesse contexto, a potência do BDZ desempenha um papel significativo na seleção do medicamento apropriado para tratar uma determinada condição médica, bem como na definição da dosagem e posologia adequadas.

A potência de um medicamento é primordialmente associada ao seu nível de afinidade e à força de ligação com os receptores específicos. Os medicamentos benzodiazepínicos são categorizados em termos de potência, sendo classificados como de baixa potência, exemplificado pelo diazepam, média potência, como o

lorazepam, e alta potência, a exemplo do clonazepam (GORENSTEIN e POMPÉIA, 1999), (CHOUINARD, 2004), (LONGO e JOHNSON, 2000).

Conforme destacado por Savala et al. (2022), as ações dos benzodiazepínicos são categorizadas com base no tempo de meia-vida plasmática, o que permite classificá-los como medicamentos de ação muito curta (4 a 6 horas), curta (12 a 18 horas), intermediária (24 horas) ou longa (mais de 24 horas). Tanto o Diazepam quando o Clonazepam possuem uma meia-vida longa, de (20 e 50 horas) e (30 e 40 horas) respectivamente.

Nesse cenário, à medida que a potência e o tempo de meia-vida de um fármaco aumentam, a quantidade necessária do medicamento para alcançar o efeito farmacológico desejado diminui. Como resultado, a posologia é reduzida, o que implica uma menor frequência de uso diário por parte do paciente. Em si tratando de um BDZ de alta potência, é recomendado uma dose máxima de 2mg/dia quando administrados por mais de uma semana (LONGO e JOHNSON, 2000).

Também é importante mencionar que, conforme indicado por Couto Mendes (2013), considerando que os benzodiazepínicos (BDZ), mesmo em doses reduzidas, têm sido associados à sonolência diurna, aumento do risco de quedas, acidentes automobilísticos, fadiga, confusão mental, cefaleia, letargia, ataxia e hipotensão postural, a escolha do BDZ e sua posologia exigem uma entrevista detalhada com o paciente. Aspectos sociais específicos, como horário e natureza do trabalho, devem ser cuidadosamente explorados, pois influenciam diretamente na segurança do paciente.

Dessa forma, para aqueles que desempenham muitas atividades diurnas, é essencial fornecer informações abrangentes sobre os potenciais riscos associados ao uso de benzodiazepínicos (BDZ), especialmente em tarefas que exigem alta concentração, como dirigir ou operar máquinas. Dependendo da gravidade da condição a ser tratada, a recomendação é optar por BDZ de potência baixa ou moderada, com uma posologia que tenha o mínimo impacto no horário de trabalho. Isso pode envolver a administração de um maior número de doses alternadas ao longo do dia, contudo, pode garantir maior a segurança e eficácia do tratamento (COUTO MENDES, 2013) , (CHOUINARD, 2004), (LIRA SAVALA e RODRIGUES JUNIOR, 2022).

Dentro dessa perspectiva, os BDZ de curta duração, como clorazepato e oxazepam, demonstram-se mais seguros em relação a indução de tolerância e dependência física. Porém, Amaral e Machado (2012) apontam que alguns guidelines dão preferência à utilização de benzodiazepínicos de meia-vida estendida, como o diazepam e clonazepam, ou de liberação gradual, como o alprazolam, devido ao perigo de ocorrência de efeito rebote nos períodos entre ações do medicamento, quando são empregados os BZDs de meia-vida curta.

No entanto, sobre ao BDZ de longa duração, é importante destacar que, segundo Nascimento, Silva, et al., entre os medicamentos BDZ, os de longa duração têm uma maior tendência a desencadear reações adversas de dependência física e psicológica nos usuários. À medida que o tempo de meia-vida se estende, a intensidade do efeito proveniente da ação acumulativa desses medicamentos nos tecidos também se intensifica. Com tudo, os de meia-vida longa e baixa potência, como o Diazepam, são considerados menos nocivos em comparação com os de meia-vida curta e alta potência, como o Clonazepam (LONGO e JOHNSON, 2000).

.Apesar dessas considerações, conforme relatos de diversos pesquisadores, os BDZ diazepam e clonazepam são os mais frequentemente encontrados nas farmácias de APS do Brasil (CAMARGO, PEREIRA e GRECO FILHO, 2023), (MATTOS, CURCIO, *et al.*, 2020), (MEZZARI, PINTO e ISER, 2015), (XAVIER NETO, OLIVEIRA BORGES, *et al.*, 2019), (SILVA RIBEIRO, ARAÚJO RODRIGUES e PIMENTEL DUARTE, 2017), (CARVALHO DINIZ, MIRANDA JANUÁRIO, *et al.*, 2022), (VALE BATISTA, SILVA SANTO e SILVA, 2022), (FIRMINO, ABREU, *et al.*, 2011), (BORGES, MIASSO, *et al.*, 2015), (NUNES DOS SANTOS, NUNES CARREIRA, *et al.*, 2017).

Considerando todas as informações discutidas até agora, e levando em consideração que nem os médicos que prescreveram as receitas estudadas nem os pacientes que retiraram os medicamentos BDZ foram entrevistados, uma possível explicação para a dispensação de comprimidos de diazepam (Q=8220 comprimidos) ter sido maior que a de clonazepam (Q=7350 comprimidos), mesmo com o número expressivamente maior de usuários de clonazepam (n 55 usuários) em comparação com os de diazepam (n=38 usuários), pode ser atribuída ao fato de que, sendo o clonazepam um BDZ de alta potência, requer uma posologia menor que o diazepam. Isso implica na necessidade de os usuários do diazepam tomarem o medicamento

mais vezes ao longo do dia, o que resulta na retirada de um número maior de comprimidos.

Com a finalidade de validar essa hipótese, realizou-se uma análise adicional nas receitas da amostra. O foco central foi examinar a posologia prescrita para cada usuário. Nessa análise, foi observado que a maioria dos usuários de Clonazepam recebeu uma posologia com uma única dose diária, enquanto a maioria dos usuários de Diazepam teve uma posologia recomendada de duas ou mais doses diárias.

Com o intuito de realizar uma avaliação qualitativa e quantitativa do consumo de benzodiazepínicos por parte dos usuários que retiraram seus medicamentos na UBSF Odete Ramalho Oliveira, o objetivo central deste estudo é quantificar o número de receitas de benzodiazepínicos retiradas por cada um dos 93 usuários ao longo de 2022. Para atingir esse fim, optou-se por classificar os usuários em cinco grupos distintos com base na quantidade de receitas retiradas. Os resultados obtidos foram os seguintes:

GRUPO I – Nº de sujeitos que fizeram retirada de receita um único mês: 33 (35,48%);

GRUPO II – Nº de sujeitos que fizeram retirada de receita por dois meses: 8 (8,60%);

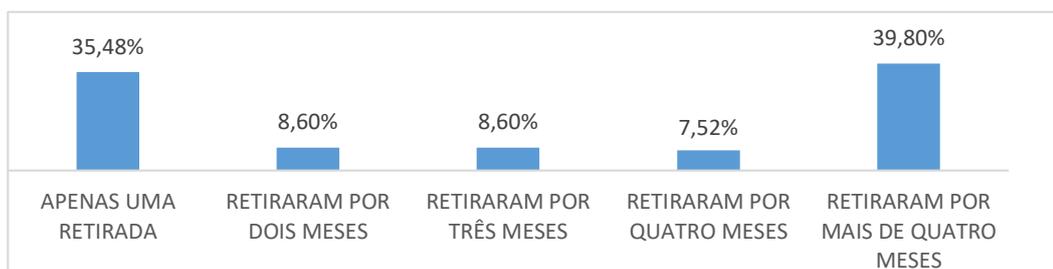
GRUPO III – Nº de sujeitos que fizeram retirada de receita por três meses: 8 (8,60%);

GRUPO IV – Nº de sujeitos que fizeram retirada de receita por quatro meses: 7 (7,52%);

GRUPO V – Nº de sujeitos que fizeram retirada de receita por mais de quatro meses: 37 (39,80%).

Para melhor observação dos valores obtidos, os dados foram organizados no Gráfico 3 disposto a seguir:

Gráfico 3 – Classificação dos usuários segundo o número de retirada de receitas.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Segundo Nordon e Hübner (2009), diversos estudos de farmacologia clínica já demonstraram que o uso contínuo de benzodiazepínicos por quatro semanas já é suficiente para expor os usuários ao risco de desenvolver tolerância, dependência física e amnésia anterógrada, entre outras iatrogenias medicamentosas pertinentes ao uso dos BDZs. No entanto, Azevedo, Araújo e Fernandes Ferreira (2015) destacam que, do ponto de vista clínico, os guidelines farmacológicos geralmente recomendam que a prescrição de benzodiazepínicos seja considerada segura por até três meses. Além desse período, o uso de benzodiazepínicos é considerado crônico e deve ser evitado, sendo inadequado para fármacos dessa classe.

Dentro dessa perspectiva, ao examinar o Gráfico 3, é perceptível que dentre os 93 indivíduos que obtiveram suas receitas de medicamentos BDZ na farmácia de APS Odete Leandro Oliveira durante o ano de 2022, 33 usuários (representando 35,48% do total) interromperam a retirada dos DBZs após uma única dispensação (um mês), enquanto 16 usuários (equivalendo a 17,20%) retiraram por até três meses. Assim, infere-se que, dentre os 93 usuários, 49 (totalizando 52,68% dos usuários) retiraram um BDZ por um período considerado seguro e apropriado para esta classe de medicamentos.

Em contraposição a isso, 44 usuários (totalizando 47,32% do total) fizeram retirada de um medicamento DBZ por mais de quatro meses, configurando um número de retiradas considerado crônico e, portanto, inadequado para essa classe de fármacos do ponto de vista clínico.

Considerando que o uso de medicamentos BDZ por mais de quatro semanas (um mês) já é considerado arriscado, o percentual aumenta para 63,45%, com 60 dos 93 usuários retirando receitas por pelo menos dois meses. Isso sugere que, da

amostra total analisada, apenas 35,48% (33 usuários) fizeram retirada de receitas compatível com um uso considerado ideal para essa classe de medicamentos.

É importante ressaltar que o desenho farmacoepidemiológico adotado nesta pesquisa não fornece, necessariamente, informações precisas sobre o grau de exposição aos fármacos benzodiazepínicos por parte dos 93 indivíduos identificados na amostra selecionada para análise. Isso ocorre devido à falta de dados que garantam que, durante o ano de 2022, esses indivíduos retiraram todas as receitas de fármacos benzodiazepínicos que lhes foram prescritas, exclusivamente na farmácia da UBSF Odete Leandro Oliveira. Portanto, Deste modo, não há garantia de que os 34 dos usuários identificados como fazendo uma única retirada de receita nessa unidade de saúde realmente fizeram um uso considerado seguro dessa classe de fármaco. Também não foram consultadas receitas dos anos anteriores a 2022 para averiguar se algum dos usuários já vinha fazendo retirada de medicamentos BDZ na farmácia em outros momentos.

Conforme discutido por Guimarães (2016) em seu trabalho intitulado "Uso e abuso dos benzodiazepínicos: revisão bibliográfica para os profissionais de saúde da atenção básica", uma forma de reduzir a necessidade de prescrição de BDZs é através da adoção de práticas médicas não medicamentosas baseadas em evidências, tais quais a terapias psicológicas e o acompanhamento por profissionais de educação física e alimentar. No SUS, tais práticas são oferecidas nas UBS que dispõe de integração com o programa de saúde denominado Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF – AB).

De acordo com dados obtidos no portal Datasus do Ministério da Saúde do Brasil, em dezembro de 2021, o país possuía aproximadamente 45.714 UBS em funcionamento. Desse total, cerca de 40.000 eram UBSF, as quais são compostas por equipes de saúde que englobam médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e agentes comunitários de saúde. No tocante as equipes de NASF-AB, no mesmo ano, o Brasil possuía aproximadamente 7.228 equipes. Essas equipes são compostas por profissionais de diversas áreas, como psicólogos, assistentes sociais, fisioterapeutas e nutricionistas, que juntos oferecem suporte às equipes das UBSF, ampliando a oferta de serviços e melhorando a resolutividade dos cuidados de saúde fornecidos à população.

Com base nesses dados, fica evidente que a disponibilidade dos serviços fornecidos pelo NASF-AB é consideravelmente limitada em relação ao número total de UBSF em funcionamento. Isso revela que a maioria dos brasileiros que dependem do SUS não possui à disposição o acesso a terapias não medicamentosas, as quais podem reduzir a quantidade de prescrições de BDZ emitidas pelos médicos da unidade de saúde. A UBSF Professora Odete Ramalho de Oliveira não possui os serviços do NASF-AB.

Essas informações estão em confluência com a pesquisa publicada por Santos, Rezende, et al. (2022), que conduziram um estudo descritivo sobre os fatores que influenciam os médicos atuantes na APS do SUS ao decidirem prescrever medicamentos BDZ a seus pacientes. De acordo com os autores, a falta de disponibilidade de psiquiatras, neurologistas e especialistas em saúde do sono no SUS para um diagnóstico mais preciso dos pacientes, juntamente com a pronta disponibilidade gratuita dos fármacos BDZ via SUS, são os principais fatores.

Além disso, os autores enfatizam que muitos médicos optam pela prescrição desses medicamentos devido à sua capacidade de proporcionar respostas farmacológicas marcantes em um curto intervalo. Essa prática contribui para a redução do limiar de sofrimento na população em geral, e ajuda a promover uma relação mais positiva entre médicos e pacientes (SANTOS, REZENDE, *et al.*, 2022)

Outras razões frequentemente ligadas ao elevado número de prescrições de benzodiazepínicos incluem a falta de informação e a baixa percepção das consequências prejudiciais do uso inadequado desses medicamentos pelos médicos, o custo relativamente baixo dessas substâncias, a facilidade de acesso a elas nas farmácias de APS e sua eficácia clínica rápida, em comparação, por exemplo, com antidepressivos, que requerem vários dias para produzir efeitos satisfatórios (NORDON e HÜBNER, 2009).

Ainda sobra as razões frequentemente citadas pelos médicos para a ampla prescrição de BDZs nos serviços APS, Nordon e Hübner (2009) informam que, em entrevistas, médicos costumam destacar a limitação de tempo nas consultas e a dificuldade em estabelecer vínculos mais profundos com os pacientes. Além disso, os profissionais optam por prescrever BDZs devido à percepção de segurança e aos efeitos farmacológicos rápidos que esses medicamentos proporcionam. Após a

primeira prescrição de BDZs, muitos pacientes retornam no mês seguinte expressando satisfação com os resultados e solicitando uma nova receita. Diante desse cenário, os médicos enfrentam o dilema de renovar a receita, pois têm receio de negar o pedido dos pacientes, que destacam os benefícios percebidos do medicamento.

Os benzodiazepínicos são medicamentos amplamente úteis em várias situações clínicas quando prescritos e utilizados por curtos períodos, idealmente entre três e quatro semanas, sendo clinicamente aceitável o uso por até três meses. No entanto, a extensão desse período é considerada inadequada para essa classe de medicamentos, uma vez que pode acarretar em diversas reações adversas, iatrogenias e a da possibilidade de desencadear síndrome de abstinência após a interrupção do seu uso. Isso pode complexificar ainda mais a condição de saúde dos pacientes para os quais os DBZs foram inicialmente prescritos para promover uma melhora na qualidade de vida (JORGE, 1999), (DARKER, SWEENEY, *et al.*, 2015).

Neste contexto, os resultados desta pesquisa suscitam reflexões relevantes sobre a importância da prescrição e do uso criterioso dos medicamentos benzodiazepínicos, limitando sua utilização a até três meses. Essa abordagem busca fomentar o uso apropriado e consciente dessa classe de fármacos, visando evitar o desenvolvimento de dependência física, psicológica e síndromes de abstinência.

Além disso, os desfechos obtidos nesse presente estudo refletem um panorama observacional do consumo de benzodiazepínicos realizado pela população atendida pela farmácia de APS Odete Leandro Oliveira no ano de 2022. A detecção de casos de pacientes fazendo a retirada de medicamentos BDZs por um período que configura uso inadequado desses medicamentos sinaliza a necessidade de novos estudos prospectivos para verificar a resolução desses casos, bem como para se obter novos dados que permitam que os profissionais de saúde - farmacêuticos, médicos e enfermeiros que trabalham na UBSF - conjuntamente criem estratégias para conduzir esses pacientes para programas de desmedicação segura, bem como para terapias mais que os DBZs que possam tratar suas condições específicas.

6 CONCLUSÃO

Foram identificados 93 usuários que retiraram um total de 14.070 comprimidos e 1500 frascos de benzodiazepínicos. Esse total inclui 780 comprimidos do Diazepam 5mg, 7440 do Diazepam 10mg, 1920 do Clonazepam 0,5mg, 3930 do Clonazepam 2mg e 1500 frascos do Clonazepam 2,5mg/mL.

Os benzodiazepínicos mais prevalentes foram o Diazepam de 10mg e o Clonazepam de 2mg, sendo consumidos por 35,40% e 34,40% dos usuários, respectivamente.

Considerando que o uso ideal dos medicamentos BDZs deveria ser limitado a até quatro semanas, apenas 33 dos 93 usuários (35,48%) cessaram o uso dentro desse período. Em relação à abordagem clínica, que considera aceitável o uso dos BDZs por até três meses, esse percentual aumentou para (52,68%), já que 49 usuários interromperam o uso nesse intervalo de tempo. Em contraposição a isso, 44 usuários (47,32%) mantiveram o uso de um BDZ por quatro meses ou mais, indicando um padrão inadequado de utilização dessa classe de fármacos. No entanto, ao considerar que o uso desses medicamentos por mais de quatro semanas já pode induzir dependência física e psicológica, verificou-se que 60 usuários (63,45%) mantiveram o uso de um medicamento BDZ por um período que indica uma utilização inadequada.

Os desfechos dos usuários atendidos na farmácia da UBSF Professora Odete Ramalho Oliveira em 2022 coincidem com descobertas similares em pesquisas farmacoepidemiológicas realizadas em outras unidades de saúde do Brasil. Isso se deve ao fato de que a maioria desses usuários (99%) obteve suas receitas por meio de médicos clínicos gerais ou cirurgiões dentistas. Além disso, a UBSF carece de profissionais especializados, como psiquiatras e neurologistas, capazes de fornecer diagnósticos e acompanhamento médico mais precisos, assim como de profissionais aptos a oferecer terapias já evidenciadas como alternativas aos BDZs, tais como psicólogos qualificados em terapia cognitiva comportamental, ou profissionais habilitados a orientar mudanças no estilo de vida, como educação física e nutricional.

Os objetivos propostos nesta pesquisa foram alcançados e este trabalho poderá servir como base para pesquisas futuras na área.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Bianca L. G. D. Estratégias de desmedicalização de benzodiazepínicos na atenção primária evitando danos secundários: uma revisão integrativa, João Pessoa, 12 dez. 2022. Disponível em: <https://repositorio.cruzeirodosul.edu.br/jspui/handle/123456789/4371>. Acesso em: 04 abr. 2023.
- AMARAL, Bruno D. A. D.; MACHADO, Kaliana L. Benzodiazepínicos: uso crônico e dependência, Londrina, 2012. Disponível em: <https://web.unifil.br/pergamum/vinculos/000007/000007A8.pdf>. Acesso em: 02 15 2023.
- ANDREATINI, Roberto; BOERNGEN-LACERDA, Roseli ; FILHO, Dirceu Z. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **SciELO**, Curitiba, 4 Dezembro 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462001000400011>. Acesso em: 15 mar. 2023.
- ANDREJUS, Korolkovas; BURCKHALLTER, Joseph H. **Química Farmacêutica**. 2º. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, v. 1, 2008.
- ATKIN, Tobias ; COMAI, Stefano ; GOBBI, Gabriella. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery, Abril 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487083/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
- AZEVEDO, Ângelo J. P. D.; ARAÚJO, Aurigena A.; FERNANDES FERREIRA, Maria Â. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. **SciELO**, Rio de Janeiro, 15 maio 2015. 84 à 89. Acesso em: 17 mar. 2014.
- BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto M. **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 3º. ed. Porto Alegre: Artmed S.A, v. 1, 2015.
- BASILE, RICARDO PORTUGAL. Uma revisão sistemática e metanálise sobre os eventos adversos decorrentes do uso de benzodiazepínicos por idosos, São Paulo, 2014. 205. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42136/tde-20022015-143145/publico/RicardoPortugalBasile_Mestrado_I.pdf. Acesso em: 26 abr. 2023.

BERNIK, Márcio ; SOARES, Márcia B. D. M.; SOARES, Cláudio D. N. Benzodiazepínicos: padrões de uso, tolerância e dependência. **SciELO**, São Paulo, Março 1990. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/anp/a/QBGssbKC86XQyybJVCrjJxz/?format=pdf&lang=pt>.

Acesso em: 03 14 2023.

BERNIK, Márcio A. **Benzodiazepínicos: Quatro Décadas de Experiência**. 1ª. ed. São Paulo - SP: edusp, 1999. 248 p.

BISSON, Marcelo. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. 4ª. ed. Santana de Parnaíba - SP: Editora Manole, 2021.

BORGES, Tatiana *et al.* Prevalência do uso de psicotrópicos e fatores associados na atenção primária à saúde, Ribeirão Preto, 20 fev. 2015. 344-349. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-0194201500058>. Acesso em: 28 mar. 2023.

BRUNTON , Laurence ; HILAL-DANDAN , Randa ; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13ª. ed. Porto Alegre: Amgh Editora LTDA, 2018. 1760 p.

CAMARGO, Beatriz M. D. O.; PEREIRA, Karina D. L. A.; GRECO FILHO, José Eduardo. Uso de benzodiazepínicos na Atenção Primária à Saúde (APS), 2023. Disponível em: doi: [http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v102i1\(ed.esp.\)e-203871](http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v102i1(ed.esp.)e-203871). Acesso em: 09 mar. 2023.

CAPALONGA, Daniel *et al.* Consumo de Benzodiazepínicos na atenção primária à saúde. Disponível em:

<https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/conintsau/article/download/11097/9693>. Acesso em: 02 fev. 2023.

CARVALHO DINIZ, Vânia M. D. *et al.* Perfil do consumo de ansiolíticos por pacientes atendidos em farmácia básica, Flores - PE, 08 jan. 2022. 1-5. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/24615/21959/294130>. Acesso em: 02 maio 2023.

CARVALHO, Andréa da Luz; COSTA, Milene R. D.; FAGUNDES, Hugo. Uso Racional de Psicofármacos: 2006 - O ano da promoção do uso racional de Benzodiazepínicos, 01 Junho 2006. 6. Disponível em:

<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/289.pdf>. Acesso em: 03 17 2023.

CAVALHEIRO, Rafaella M.; MELO, Lair B. D. Farmacêutico no SUS: “Uso indevido de medicamentos sob prescrição médica”, Itapeva, Maio 2021. Disponível em: http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/Wi8GVm68oKJDZlZ_2021-7-2-16-52-40.pdf. Acesso em: 25 mar. 2023.

CHOUINARD, Guy. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. **Pubmed**, 2004. 5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078112/>. Acesso em: 12 abr. 2023.

COUTO MENDES, Karla C. D. O uso prolongado de benzodiazepínicos - Uma revisão de literatura, Pompéu - MG, 07 jun. 2013. 26. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/4077.pdf>. Acesso em: 04 abr. 2023.

DARKER, Catherine *et al.* Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence, 11 maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009652.pub2>. Acesso em: 22 mar. 2023.

DATASUS. Ministério da Saúde do Brasil: Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS, 2021. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/indicadores/pactuacao/ubs>. Acesso em: 10 mar. 2023.

DELL’OSSO, Bernardo *et al.* Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice, Naples, 30 jul. 2015. 24. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/NDT.S83130>. Acesso em: 23 maio 2023.

FEGADOLLI, Claudia ; VARELA, Niurka Maria ; CARLINI, Elisaldo Luis D. A. Uso e abuso de benzodiazepínicos na atenção primária à saúde: práticas profissionais no Brasil e em Cuba. **Scielo**, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00097718>. Acesso em: 15 fev. 2023.

FERREIRA DA COSTA, Carlos *et al.* Uso indiscriminado dos benzodiazepínicos na sociedade moderna: uma revisão sistemática, Curitiba, 08 dez. 2020. 9. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-207>. Acesso em: 17 mar. 2023.

FIORELLI, Katiana; ASSINI, Fabricio. A prescrição de benzodiazepínicos no Brasil: uma análise da literatura, Videira - SC, 19 maio 2016. 5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v42i1.948>. Acesso em: 04 25 2023.

FIRMINO, Karleyla F. *et al.* Fatores associados ao uso de benzodiazepínicos no serviço municipal de saúde da cidade de Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. **SciELO**, Rio de Janeiro, 26 Abril 2011. 1223-1232. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/Hkfn7HNQNcPsTx3bXvRgStv/>. Acesso em: 03 mar. 2023.

FREITAS, Rafaela T. Manejo do uso crônico de benzodiazepínicos em uma unidade básica de saúde da família em São Sebastião do oeste - MG, Belo Horizonte- MG, 24 jun. 2016. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/RAFAELA-TEIXEIRA-FREITAS.pdf>. Acesso em: 16 maio 2023.

FUCHS, Flávio ; WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GOLAN, David E. *et al.* **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica Da Farmacologia**. Tradução de Patricia Lydie Voeux Voeux e Maria de Fátima Azevedo. 3ª. ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN LTDA, 2014.

GORENSTEIN, Clarice; POMPÉIA, Sabine. **Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência - Farmacocinética e farmacodinâmica dos benzodiazepínicos**. São Paulo: Edusp, 1999. 29-43 p. Acesso em: 20 abr. 2023.

GUIMARÃES, Ana C. O. Uso e abuso dos benzodiazepínicos: revisão bibliográfica para os profissionais de saúde da atenção básica, 10 Outubro 2016. 37. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/5141>. Acesso em: 01 maio 2023.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de fisiologia Médica**. 10ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2002.

HERNESTO, Matheus *et al.* Consumo de Benzodiazepínicos relacionados a saúde mental nos últimos 10 anos: uma revisão integrativa, 24 dez. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i17.24784>. Acesso em: 10 mar. 2023.

ISMP. Benzodiazepínicos: erros de medicação, riscos e práticas seguras na utilização. **Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos**, Belo Horizonte - MG, v. 9, n. 6, Outubro 2020. ISSN ISSN: 2317-2312. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2020/10/BOLETIM_BENZODIAZEPINICOS.pdf. Acesso em: 01 fev. 2023.

JORGE, Miguel R. **Prefácio**, In: Benzodiazepínicos: Quatro Décadas de Experiência. 1ª. ed. São Paulo-SP: Edusp, 1999. 11-12 p.

KATZUNG, Bertram G.; VANDERAH, Todd W. **Farmacologia Básica e Clínica**. 15ª. ed. Porto Alegre: AMGD EDITORA LTDA, 2023.

LEITE, Marina M. C. *et al.* Política Nacional de Atenção Básica (PNAB): Série E. Legislação em Saúde, BRASÍLIA, 2012. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/pnab.pdf>. Acesso em: 03 25 2023.

LESSA MANTOVANI, Charles ; QUAGLIATO, Fábio. Uso abusivo de benzodiazepínicos: o processo de desprescrição, Ribeirão Preto - SP, 09 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.23925/10.23925/1984-4840.2019v21i3a11>. Acesso em: 25 mar. 2023.

LIEBER, Nicolina S. R. *et al.* **Princípios de farmacoepidemiologia**: Farmácia clínica e atenção farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

LIRA SAVALA, Joyce De; RODRIGUES JUNIOR, Omero. Dependência no uso prolongado dos benzodiazepínicos no tratamento da ansiedade em pacientes idosos: clonazepam versus diazepam, Manaus-AM, 22 set. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34810>. Acesso em: 04 mar. 2023.

LONGO, LP; JOHNSON, B. in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. **Pubmed**, 01 abr. 2000. 7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10779253/>. Acesso em: 12 abr. 2023.

MADRUGA, Clarice *et al.* Prevalence of and pathways to benzodiazepine use in Brazil: the role of depression, sleep, and sedentary lifestyle, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0088>. Acesso em: 03 18 2023.

MARQUES, Liete D. F. G. **Segurança do Paciente no Uso de Medicamentos**: Ênfase Alta Hospital. 1ª. ed. São Paulo: LMC - Pharmabooks, v. 1, 2015.

MASTROIANNI, Patricia D. C.; VARALLO, Fabiana. **Farmacovigilância para Promoção do Uso Correto de Medicamentos**. 1. ed. Porto Alegre: ARTMED, 2013. 184 p.

MATTOS, Magda *et al.* Perfil de consumo de benzodiazepínicos e condições de saúde dos usuários na Estratégia Saúde da Família. **BVS**, Rondonópolis - MT, 20 dez. 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/09/1391944/ao-2951.pdf>. Acesso em: 02 fev. 2023.

MEDEIROS FILHO, José Sandro D. A. *et al.* Uso de psicofármacos na atenção primária à saúde, 26 set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5020/18061230.2018.7670>. Acesso em: 10 abr. 2023.

MEZZARI, Renata ; PINTO, Betine ; ISER, Moehlecke. Desafios na prescrição de benzodiazepínicos em unidades básicas de saúde, Porto Alegre, 30 jun. 2015. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/gim/resource/zh/biblio-835416>. Acesso em: 18 fev. 2023.

MORIN, Charles M. *et al.* Endorsement of European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia by the World Sleep Society. **WSS INTERNATIONAL SLEEP MEDICINE GUIDELINES POSITION STATEMENT**, Rochester, p. 6, 15 jan. 2021. Acesso em: 16 abr. 2023.

NASCIMENTO, Bárbara Angélica B. F. D. *et al.* Uso indiscriminado de psicotrópicos na atenção básica: uma revisão de literatura, 15 junho 2016. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/19554>. Acesso em: 03 abr. 2023.

NASTASY, H; RIBEIRO, M; MARQUES , ACPR. Abuso e Dependência dos Benzodiazepínicos, 21 ago. 2002. 8. Disponível em: https://www.fmb.unesp.br/Home/ensino/Departamentos/Neurologia,PsicologiaePsiquiatria/ViverBem/Consenso_benzodiazepinicos.pdf.

NORDON, David G.; HÜBNER, Carlos V. K. Prescrição de benzodiazepínicos por clínicos gerais, Sorocaba, 2009. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2009/v14n2/a0004.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2023.

NUCCI, Gilberto de. **Tratado de farmacologia clínica**. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2021. 1288 p.

NUNES DOS SANTOS, Caroline *et al.* Prevalência do uso de benzodiazepínicos em adultos em um hospital universitário na cidade de Bagé, RS, Bagé - RS, 20 ago.

2017. 161-162. Disponível em:

<http://revista.urcamp.edu.br/index.php/congregaanaismic/article/view/955>.

OPAS/OMS. A importância da farmacovigilância: Monitorização da Segurança dos Medicamentos, Brasília, 2005. 51. Disponível em:

<https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acesso em: 02 16 2023.

PONZO, Lucas. Conhecimento sobre prescrição de benzodiazepínicos entre médicos residentes de medicina de família e comunidade no Recife, Recife, 06 Maio 2019. Disponível em: <http://repositorio.fps.edu.br/handle/4861/318>. Acesso em: 02 15 2023.

RANG, H.P *et al.* **Rang & Dale Farmacologia**. 6°. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, v. 3, 2007.

RIBEIRO, Gabriel L. D. J.; BRITO, Josué D. S. Eficácia dos benzodiazepínicos (BZ) no tratamento de transtornos ansiosos: uma revisão de literatura, São Paulo - SP, 29 nov. 2022. Disponível em:

<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/194499/188701>. Acesso em: 03 18 2023.

SANITÁRIA, Agência N. D. V. **Vigilância Sanitária**: Guia didático. Brasília - DF:

[S.n.], 2007. 110 p. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/educacao-e-pesquisa/educacao-em-vigilancia-sanitaria-para-a-sociedade/vigilancia-sanitaria-guia-didatico.pdf/@@download/file)

[br/centraisdeconteudo/publicacoes/educacao-e-pesquisa/educacao-em-vigilancia-sanitaria-para-a-sociedade/vigilancia-sanitaria-guia-didatico.pdf/@@download/file](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/educacao-e-pesquisa/educacao-em-vigilancia-sanitaria-para-a-sociedade/vigilancia-sanitaria-guia-didatico.pdf/@@download/file).

SANTOS DE CAMPOS, Natalia P. D.; ROSA, Cleiton ; NUNES GONZAGA, Me Márcia. Uso indiscriminado de benzodiazepínicos 2017. Disponível em:

[https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-](https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/056_usoindiscriminado.pdf)

[content/uploads/sites/10001/2018/06/056_usoindiscriminado.pdf](https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/056_usoindiscriminado.pdf). Acesso em: 03 17 2023.

SANTOS, Paulo C. C. *et al.* Percepção dos médicos da atenção primária em saúde de Ouro Preto e Mariana em prescrever benzodiazepínicos, 07 abr. 2022. Disponível em: <https://revistacientifica.crfmg.emnuvens.com.br/crfmg/article/view/159>. Acesso em: 15 fev. 2023.

SAÚDE, Ministério D. POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS, Brasília - DF, 2001. 40. Disponível em:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf. Acesso em: 28 mar. 2023.

SAÚDE, MINISTÉRIO D. Uso Racional de Medicamentos, Brasília, 2012. Disponível em:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf. Acesso em: 16 mar. 2023.

SAÚDE, MINISTÉRIO D. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/renome/20210367-renome-2022_final.pdf. Acesso em: 12 abr. 2023.

SAÚDE, Ministério D. S. S. D. V. E. **PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998(*)**. Brasília - DF: [S.n.], 1998. Disponível em:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em: 10 abr. 2023.

SILVA RIBEIRO, Bruno ; ARAÚJO RODRIGUES, Rafael L. D.; PIMENTEL DUARTE, Stênio. Prevalência e Fatores Associados com o Consumo de Benzodiazepínicos por Acadêmicos de Enfermagem e Farmácia de uma Faculdade Particular do Sudoeste da Bahia, Vitória da Conquista - BA, 24 out. 2017. 166-176. Disponível em:
<https://scholar.archive.org/work/lxaxrd7fje2zhbbw6pwlcwahny/access/wayback/h>. Acesso em: 03 14 2023.

SILVEIRA, Lia ; ALMEIDA, Arisa ; CARRILHO, Camila. Os benzodiazepínicos na ordem dos discursos: de objeto da ciência a objeto gadget do capitalismo, Fortaleza, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902019180615>. Acesso em: 01 maio 2023.

SOUGEY, Everton ; CARVALHO, Tarcio F. R. D. Iatrogenia dos Medicamentos. **geocities.ws/drtarcio/Artigos/Iatrogeniados_Medicamentos.html**, 2010. Disponível em:
https://www.geocities.ws/drtarcio/Artigos/Iatrogeniados_Medicamentos.html. Acesso em: 02 fev. 2023.

UNODC. CND Res.44/13 - Contribuição para o uso adequado de benzodiazepínicos, 28 mar. 2001. Disponível em:

https://www.unodc.org/unodc/en/Resolutions/resolution_2001-03-28_8.html. Acesso em: 02 18 2023.

VALE BATISTA, Gustavo Do; SILVA SANTO, Glaubert D. D.; SILVA, Williams C. D. Estudo do uso de Benzodiazepínicos em Instituição pública de Teresina-PI, Teresina-PI, 01 maio 2022. 1-11. Disponível em:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/24839/21807/292818>. Acesso em: 02 dez. 2023.

WALLER , Derek G.; SAMPSON, Anthony. **Farmacologia Médica e Terapêutica**. 5ª. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2019. 744 p.

WPA. <https://www.wpanet.org/>. **World Psychiatric Association**, 2020. Disponível em: <https://www.wpanet.org/post/canada-launches-first-ever-clinical-guidelines-on-substance-use-disorders-in-older-adults>. Acesso em: 05 mar. 2023.

WSS. World Sleep Society. **https://worldsleepsociety.org/**, 2021. Disponível em: <https://worldsleepsociety.org/wp-content/uploads/2022/05/Endorsement-of-European-guideline-for-the-diagnosis-and-treatment-of-insomnia-by-the-World-Sleep-Society.pdf>. Acesso em: 02 fev. 2023.

XAVIER NETO, Adi *et al*. Prevalência do uso de benzodiazepínicos em idosos no hospital dia do idoso em Anápolis-GO, Anápolis - MG, 09 out. 2019. 55-62.

Disponível em:

<http://revistas2.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoensaude/article/view/3663/2831>. Acesso em: 05 fev. 2023.