

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

BRUNO SAMUEL GUIMARÃES DOS SANTOS

**USO INDISCRIMINADO DE BENZODIAZEPÍNICOS:**

Uma análise dos fatores associados e o papel do  
profissional farmacêutico para o uso racional

Paracatu

2019

BRUNO SAMUEL GUIMARÃES DOS SANTOS

**USO INDISCRIMINADO DE BENZODIAZEPÍNICOS:** Uma análise dos fatores associados e o papel do profissional farmacêutico para o uso racional

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Prof.<sup>a</sup>. MSc. Maria Jaciara F. Trindade.

Paracatu

2019

# BRUNO SAMUEL GUIMARÃES DOS SANTOS

**USO INDISCRIMINADO DE BENZODIAZEPÍNICOS:** Uma análise dos fatores associados e o papel do profissional farmacêutico para o uso racional

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Farmacologia.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> MSc. Maria Jaciara F. Trindade.

Banca Examinadora:

Paracatu – MG, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Prof. MSc. Maria Jaciara Ferreira Trindade  
Centro Universitário Atenas

---

Prof. MSc. Layla Paola de Melo Lamberti  
Centro Universitário Atenas

---

Prof. Douglas Gabriel Pereira  
Centro Universitário Atenas

Dedico primeramente a Deus por conceder força, garra, e determinação e por iluminar a realização desse sonho, e aos meus pais Antônio e Maria Elias e todos os meus familiares e amigos que sempre acreditaram e lutaram por mim, sem eles a realização desse sonho não seria possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a Deus que sempre esteve me iluminando nessa longa caminhada que se encerra.

Aos meus pais pelo incentivo de não abandonar os estudos e buscar um futuro melhor, pela força, carinho, conselhos, compreensão e apoio nas horas difíceis de cansaço, tristeza, desânimo e aos demais pelo incentivo e pela força.

Agradeço também a minha orientadora Maria Jaciara por todo suporte e apoio no tempo que lhe coube, agradeço pela compreensão, dedicação e empenho na concretização deste trabalho. Sou muito grato a você.

Ao Centro Universitário Atenas por proporcionar que esse sonho se realize.

Obrigado a todos que de alguma forma podem colaborar no meu crescimento tanto profissional quanto ao pessoal, obrigado por fazerem parte dessa longa jornada para a realização de um sonho.

## RESUMO

Os benzodiazepínicos são empregados, especialmente, para o tratamento de insônia e ansiedade. Eles exibem um bom perfil de segurança e estão associados a poucos efeitos adversos frente a outros hipno-sedativos. Desse modo, o seu uso é considerado seguro desde que sejam recomendados por um curto período de tempo. O emprego prolongado de benzodiazepínicos está associado ao desenvolvimento de dependência ao medicamento e com prejuízo da eficácia devido a tolerância aos efeitos terapêuticos. Esta farmacodependência provoca importantes prejuízos sociais e econômicos para o indivíduo e apresenta um importante problema no contexto da saúde pública. Os benzodiazepínicos se enquadram entre as classes de ansiolíticos mais comumente usadas na prática clínica. Estando também entre as classes mais prescritas e utilizadas no mundo. Devido a isso, o estudo nesse trabalho tem por finalidade explicar sobre as possíveis complicações decorrente do uso indiscriminado de benzodiazepínicos e o papel do profissional farmacêutico na contribuição no uso racional dessa classe de medicamento. Para embasamento teórico a pesquisa foi realizada em artigos de diferentes plataformas como: Scielo, pub med e scholar, além de livros do acervo do Centro Universitário Atenas. O entendimento das complicações do uso errôneo dessa classe de medicamento favorecem para a diminuição de casos de dependência e síndromes de abstinência.

**Palavras-chave:** Atenção farmacêutica. Benzodiazepínicos. Dependência. Reações adversas. Uso indiscriminado

## **ABSTRACT**

*Benzodiazepines are used, especially, for the treatment of insomnia and anxiety. They exhibit a good safety profile and are associated with few adverse effects compared to other hypno-sedatives. In this way, its use is considered safe provided it is recommended for a short period of time. Prolonged use of benzodiazepines is associated with the development of drug dependence and impairing efficacy due to tolerance to therapeutic effects. This drug dependence causes important social and economic damages to the individual and presents an important problem in the context of public health. Benzodiazepines are among the classes of anxiolytics most commonly used in clinical practice. It is also among the most prescribed and used classes in the world. Due to this, the study in this work aims to explain the possible complications due to the indiscriminate use of benzodiazepines and the role of the pharmaceutical professional in contributing to the rational use of this class of medication. For theoretical background, the research was carried out in articles of different platforms such as: Scielo, pub med and scholar, as well as books from the collection of the Centro Universitário Atenas. The understanding of the complications of the misuse of this class of medication favor the reduction of cases of addiction and withdrawal syndromes.*

**Keywords:** *Pharmaceutical attention. Benzodiazepines. Dependency. Adverse reactions. Indiscriminate use.*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
AMB	Associação Médica Brasileira
GABA	Ácido Gaba Aminobutírico
OMS	Organização Mundial da Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estrutura geral dos benzodiazepínicos.....	15
<b>Figura 2:</b> Esquema representativo do receptor GABA-A, e suas subunidades respectivamente. ....	16

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 PROBLEMA .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2 HIPÓTESE DE ESTUDO.....</b>	<b>12</b>
<b>1.3 OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>1.3.1 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>12</b>
<b>1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>13</b>
<b>1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>13</b>
<b>1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO .....</b>	<b>14</b>
<b>1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS E MODO DE AÇÃO DOS BENZODIAZEPÍNICOS.....</b>	<b>15</b>
<b>3 REAÇÕES ADVERSAS E POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO INADEQUADO DOS BENZODIAZEPÍNICOS.....</b>	<b>18</b>
<b>4 ATUAÇÃO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO PARA O USO RACIONAL DOS BENZODIAZEPÍNICOS .....</b>	<b>21</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Ansiedade e distúrbio do sono são problemas corriqueiros e crescentes na sociedade moderna, e permeiam aumento da procura de substâncias que trazem alguma sensação de prazer e bem estar físico e mental, sendo os hipnóticos e sedativos uma das classes mais utilizadas com características ansiolíticas (FORSAN, 2010). A descoberta do primeiro benzodiazepínico aconteceu acidentalmente em meados da década de 1950, quando o medicamento dessa classe, clordiazepóxido, já apresentava em seus ensaios pré-clínicos poderosos efeitos antiagressivos e anticonvulsivantes, além de baixa taxa de toxicidade. Após várias avaliações clínicas, o clordiazepóxido foi lançado no mercado em 1960, entretanto, apenas meses depois de sua comercialização é que foram observados os efeitos psicofarmacológicos do fármaco (ORLANDI, NOTO, 2005).

Os benzodiazepínicos se enquadram entre as classes de ansiolíticos mais comumente usadas na prática clínica. Estando também entre as classes mais prescritas e utilizadas no mundo, fato esse devido ao seu baixo índice de intoxicação e por apresentar efeitos anticonvulsivantes, ansiolíticos, sedativos/hipnótico e relaxante muscular. Devido ao aumento do número de prescrições de fármacos benzodiazepínicos, surgem grandes preocupações em relação ao controle, uso crônico e uso indiscriminado, se tornando classe de medicamento regulamentada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), por meio da Portaria 344 de maio de 1988, devido ser uma classe com elevado risco de abuso, síndrome de abstinência e dependência pelos usuários (CRUZ, 2009; ANDREATINI, BOERGEN-LACERDA, FILHO, 2001).

A orientação relacionada ao uso de fármacos benzodiazepínicos demonstra sua relevância por comprovadamente diminuir a ocorrência de efeitos colaterais. Nesse contexto, o profissional farmacêutico se torna essencial, pois o paciente que inicia o tratamento, muitas vezes não possui o conhecimento das possíveis complicações associadas ao uso indiscriminado. Dessa forma, é pertinente ao profissional farmacêutico promover dispensação correta e segura através de orientação, proporcionando melhores resultados quanto ao uso racional dessa classe de medicamento (CARLINI, 2002; SILVA, 2012).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo, explanar sobre as principais causas relacionadas ao uso indiscriminado de fármacos

benzodiazepínicos e apresentar os principais efeitos colaterais devido ao uso inerente dessa classe de medicamentos, bem como processo de dependência, síndrome de abstinência e tolerância. Não obstante, busca-se ressaltar a importância do profissional farmacêutico na atenção farmacêutica, de modo a orientar o paciente sobre as possíveis complicações referentes ao uso prolongado, posologia correta, modo de administração, contribuindo assim para uma terapia segura e eficaz, favorecendo o uso racional de benzodiazepínicos.

## **1.1 PROBLEMA**

Quais fatores estão relacionados ao uso indiscriminado de fármacos benzodiazepínicos?

## **1.2 HIPÓTESE DE ESTUDO**

Estima-se que um dos principais fatores associados ao uso indiscriminado de fármacos benzodiazepínicos é a falta de informações ao paciente sobre as possíveis reações adversas, dose correta, interações medicamentosas e uso racional, providas de médicos e farmacêuticos. Observa-se um aumento do consumo de fármacos benzodiazepínicos por crianças, gestantes e idosos com ressalta para a prevalência de quedas em idosos relacionadas ao consumo elevado e possíveis interações medicamentosas como exemplo a associação de álcool, anestésicos com fármacos benzodiazepínicos que aumentara a concentração do mesmo no sangue e potencializando a ação depressora do SNC. Dessa forma, necessitando um cuidado maior ao paciente de forma a contribuir para o uso adequando dos fármacos pertencentes a essa classe.

## **1.3 OBJETIVOS**

### **1.3.1 OBJETIVO GERAL**

Apresentar as consequências do uso indiscriminado de fármacos benzodiazepínicos.

### 1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar os benzodiazepínicos, quanto a estrutura molecular e mecanismo de ação;
- b) Explanar sobre as reações adversas e possíveis complicações, no uso inadequado a longo e curto prazo;
- c) Descrever como o profissional farmacêutico pode colaborar para o uso racional de medicamentos com ênfase para a classe de fármacos psicotrópicos denominada benzodiazepínicos.

### 1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Diversos estudos demonstram o aumento de prescrição e do consumo de medicamentos da classe de psicotrópicos, tornado assim tema de preocupação em vários países (BOTTI et al., 2010; AMARAL et al., 2012; FIRMINO et al., 2012).

Dentre essa classe os fármacos benzodiazepínicos, especialmente encontram dentre os mais prescritos no mundo, configurando fármacos de escolha para o tratamento de crises de ansiedade e insônia, devido ao seu baixo índice de intoxicação frente aos barbitúricos, e alto índice terapêutico (KATZUNG et al., 2014). Entretanto também são relatados efeitos colaterais, como falta de memória, diminuição da atividade psicomotora, sedação e em alguns casos sonolência. Sendo assim, existe a necessidade de se considera os riscos e benefícios inerentes ao uso dessa classe de medicamentos (CONSTANTE, 2008).

Nesse contexto tendo em vista o crescimento do consumo de fármacos benzodiazepínicos e os riscos de intoxicação pelo uso abusivo, percebe-se, a importância da ação do farmacêutico tanto indiretamente, onde se engloba todo desenvolvimento do fármaco levando em consideração os processos nos quais visam minimizar as possíveis intoxicações pela utilização do medicamento, quanto de modo direto no acompanhamento do paciente, esclarecendo as possíveis complicações decorrentes do seu uso inadequado, promovendo dessa maneira o uso racional de fármacos benzodiazepínicos .

## **1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO**

A pesquisa desenvolvida no presente trabalho fundamenta-se em revisão bibliográfica do tipo descritiva e explicativa, visto que assume como propósito identificar fatores que determinam ou contribuem para ocorrência de fenômenos específicos. Embasando-se em livros e artigos, visa proporcionar maior compreensão sobre o tema abordado com o intuito de torná-lo mais explícito.

O referencial teórico foi retirado de artigos científicos depositados na base de dados Google Acadêmico, Pub Med, Scielo e em livros relacionados ao tema, pertencentes ao acervo do Centro Universitário Atenas – Paracatu, Minas Gerais. As palavras-chave utilizadas nas buscas são: câncer gástrico, benzodiazepínicos, indiscriminado, reações adversas, dependência, tolerância.

## **1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO**

No primeiro capítulo foi apresentada a introdução com a contextualização do estudo; formulação do problema de pesquisa; as hipóteses do estudo; os objetivos gerais e específicos; as justificativas, a metodologia do estudo e a definição estrutural da monografia.

No segundo capítulo foi conceituado pelas características químicas e modo de ação dos benzodiazepínicos.

No terceiro capítulo foi abordado sobre as reações adversas e possíveis complicações relacionadas ao uso inadequado dos benzodiazepínicos.

No quarto capítulo foi apresentado como o profissional farmacêutico pode colaborar para o uso racional de medicamentos com ênfase para a classe de fármacos psicotrópicos denominada benzodiazepínicos.

O quinto e último capítulo foi apresentado as considerações finais.

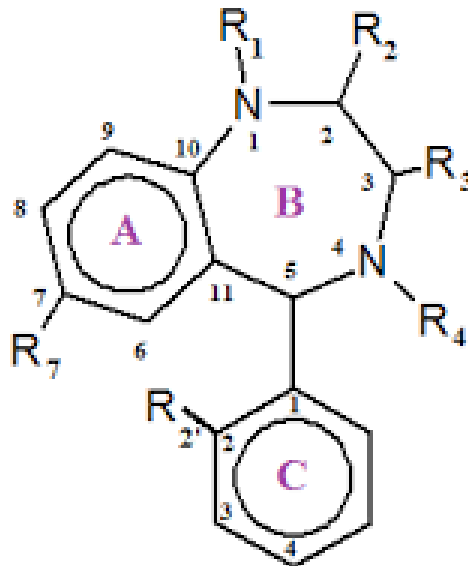
## 2 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS E MODO DE AÇÃO DOS BENZODIAZEPÍNICOS

Por volta da década de 1950, foi sintetizado o primeiro medicamento benzodiazepínico, o clordiazepóxido. No entanto, após vários ensaios clínicos, somente no ano de 1960 foi lançado no mercado, dando início a chamada “era dos benzodiazepínicos” (BERNIK, 1999).

Segundo Silva (2012), os benzodiazepínicos surgiram como uma substituição de fármacos já usados no tratamento de ansiedade, hipnóticos ou sedativos, bem como meprobamato e barbitúricos. Destacando-se entre os demais devido ao seu baixo risco de intoxicação e alto índice terapêutico, tornando-se medicamento de primeira escolha para o tratamento de ansiedade.

O nome dos benzodiazepínicos se dá devido a presença do anel benzeno acoplado a com um dos setes membros 1.4 diazepina dessa forma sendo necessário um substituinte eletronegativo na posição 7(R7), para exercício da atividade sedatora-hipnótica, como mostra a figura abaixo (AMARAL et al., 2012).

**FIGURA 1-** Estrutura geral dos benzodiazepínicos.



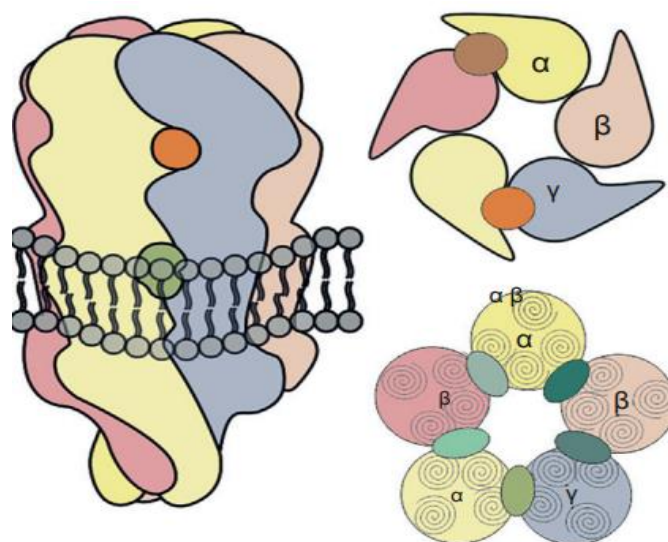
Fonte: SILVA, 2012.

O mecanismo de ação dos benzodiazepínicos se baseia no aumento de um importante neurotransmissor inibitório do cérebro, o Ácido Gaba Aminobutiírico (GABA) agindo de forma seletiva nos receptores GABA-A, aonde iram se acoplar a um sitio regulatório específico do receptor, porém diferente do sitio de ligação ao

GABA-A, causando um aumento da frequência de abertura dos canais de cloreto e maior influxo de íons cloreto, de modo a hiperpolarizar os neurônios pós-sinápticos, assim inibindo a excitabilidade celular (RANG et al., 2007). Pesquisas vem mostrando a existência de receptores específicos no Sistema Nervoso Central (SNC) para os benzodiazepínicos, estudando assim a possível existência de substância endógena (produzidas pelo próprio corpo) muito parecidas com os benzodiazepínicos. Tais substâncias seriam uma espécie de “ansiolíticos naturais” (BALLONE, 2005). Assim explicando sua ação e reforça ação depressora dos SNC na presença do GABA (FARZAMPOUR; REIMER; HUGUENARD, 2015; GRIFFIN III et al., 2013).

Os receptores GABA-A são constituídos por cinco subunidades proteicas, porem existem pelo menos 16 genes identificados que as codificam. As subunidades ( $\alpha$ 1–6,  $\beta$ 1–3,  $\gamma$ 1–3,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ,  $\pi$ ) podem arranjar-se em muitas combinações para constituir varias isorformas do receptor GABA-A (OLSEN; SIEGHART, 2008). Como apresentado da Figura 2, o sítio específico de ligação dos benzodiazepínicos localiza-se na interface  $\alpha/\gamma$  e sua farmacologia pode ser definida, pelo menos em parte, devido as diferentes interações que ocorrem entre os benzodiazepínicos e os subtipos  $\alpha$  que constitui o receptor (REYNOLDS et al., 2012; CRESTANI; MOHLER; RUDOLPH, 2001).

**FIGURA 2:** Esquema representativo do receptor GABA-A, e suas subunidades respectivamente.



Fonte-MIDDENDORP et al., 2015.

Experimentos realizados em animais apontaram que a subunidade  $\alpha$ 1 está



associada com a resposta sedativa e anticonvulsivante, bem como pelo efeito amnésico produzido pelos benzodiazepínicos. Enquanto as subunidades  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  e  $\alpha 5$  demonstram-se envolvidas com as respostas miorelaxante, ansiolítica e anticonvulsivante, além do dano motor gerado devido ao uso dos benzodiazepínicos (WAN-CHEN et al., 2015).

A lipossolubilidade é um atributo importante dos benzodiazepínicos, os quais possuem uma boa distribuição tecidual e conseguem cruzar a barreira hematoencefálica, pois ela determina a velocidade de absorção, rapidez e extensão da distribuição do fármaco. Fármacos mais lipofílicos como o diazepam, têm um início de ação mais rápida, portanto sendo indicados como indutores do sono, como contrapartida fármacos benzodiazepínicos com ação mais lenta e um declínio gradual da sua concentração, são mais indicados como anticonvulsivantes e ansiolíticos (OGA, 2008; FUCHS, WANNMACHER, 2010). Os benzodiazepínicos além disso, podem atravessar a barreira placentária e problemas neonatais devem ser considerados. Uma revisão feita por Okun e colaboradores (2015), relata que a utilização dos benzodiazepínicos por gestantes como indutores do sono, transtorno de ansiedade não demonstrou um aumento do risco de malformação congênitas.

A escolha de um fármaco para determinado uso terapêutico está associado as características farmacológicas de cada um, incluindo os processos que envolve absorção, distribuição, metabolização e excreção (MENDES, 2013). Quando referimos a escolha de um fármaco benzodiazepínico para determinado uso, dependerá basicamente do tempo de meia-vida que cada um apresenta (BRUNTON et al., 2012).

A segurança da utilização de fármacos benzodiazepínicos é evidenciada pelo seu baixo risco de intoxicação e a alto índice terapêutico e raros casos de overdose, casos esses que podem ser revertidos devido a existência de um eficaz antagonista, o flumazenil que neutraliza essa superdosagem pelo fato de ser um modulador alosterico conseguindo assim dessensibilizar ou ate mesmo fechar os receptores (NETO et al., 2009).

O fármacos benzodiazepínicos possuem efeitos acentuados na atuação psicomotora, bem como no uso agudo quanto crônico, dificultando a capacidade de realizar tarefas, da mais simples até aquelas que precisam atenção (LADER, 2011).

### **3 REAÇÕES ADVERSAS E POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO USO INADEQUADO DOS BENZODIAZEPÍNICOS**

Segundo a OMS (2008), a reação adversa a medicamentos é caracterizada como algum efeito danoso, não intencional e indesejável de um determinado medicamento, podendo ocorrer em doses utilizadas em pacientes para profilaxia, diagnóstico ou terapia.

De acordo com Constante (2008), os efeitos adversos dos benzodiazepínicos se apresentam em três momentos diferentes:

- Doses terapêuticas normais: confusão mental, sonolência, falta de coordenação motora, principais efeitos manifestados em doses terapêuticas normais, afetando especialmente a capacidade das habilidades manuais do indivíduo.
- Superdoses: em casos de superdosagem aguda, os benzodiazepínicos causam sono prolongado porém sem a depressão grave da respiração, sendo este fator que o torna menos agressivo frente a outros ansiolíticos.
- Uso prolongado: podem desenvolver tolerância, sendo então necessário que se ajuste a dose para a eficácia terapêutica, dependência, que dificultara no desmame do medicamento.

Os benzodiazepínicos podem gerar uma excitação paradoxal de 1% até 20% dos casos, identificados por ansiedade elevada, excitação aguda e hiperatividade. Essa grande faixa de acontecimentos dependera da população analisada, referindo-se que o risco é superior entre pessoas com transtornos de personalidade e usuários de álcool (DEL'OSSO, 2013).

Diversos estudos demonstram que o uso de fármacos benzodiazepínicos por idosos pode ocasionar em aumento do risco de acidentes, quedas e fraturas devido à maior facilidade de sedação e ao comprometimento psicomotor (BULAT et al., 2008). O uso de benzodiazepínicos de efeito prolongado pode potencializar o risco de queda, demonstrando que esse fato não se justifica por se tratar de fármacos com o tempo de meia-vida longa, mas também podendo ocorrer pelo seu uso irracional (BERDOT et al., 2009; LANDI et al., 2005).

Bachhuber e colaboradores (2016), demonstra que independente do uso

ocasional dessa classe de fármacos o risco a saúde da população em geral pode ser afetado, e umas das principais características para os incidentes fatais é o uso concomitante dos benzodiazepínicos com outros depressores do sistema nervoso central, como o álcool ou os analgésicos opioides.

A ação dos benzodiazepínicos a curto prazo envolve uma sensação de relaxamento, sedação e letargia. Doses elevadas podem proporcionar uma euforia temporária, confusão, fala arrastada, tontura, alterações de humor, vertigem, distorção visual e raramente comportamento hostil e errático (GRIFFIN, KAYE, BUENO, 2013).

Há contradição sobre o processo de tempo que determina o uso prolongado de benzodiazepínicos. Existe um princípio que julga “uso prolongado” o tratamento com extensão maior que 12 semanas (AMB, 2013). Alguns autores indicam que o uso de benzodiazepínicos por, ao menos, 120 dias no decorrer de um ano define esse modelo de consumo (OLFSON, KING, SCHOENBAUM, 2015). De acordo com Kurko (2015), após uma revisão sistemática sobre o uso crônico de benzodiazepínicos, declara que a descrição mais comum para “uso prolongado” é a utilização do mesmo por, pelo menos, 6 meses ao longo de um ano e que este é o método adotado pela OMS.

Além do uso prolongado, as propriedades farmacológicas e a lipossolubilidade dos benzodiazepínicos são fatores que influenciam no processo de dependência. Os fármacos que possuem um tempo de meia-vida curto, (oxazolam, lorazepam e alprazolam) e que têm uma alta lipossolubilidade proporcionam elevado potencial de dependência. Quanto maior o período de uso dos benzodiazepínicos, será mais difícil o desmame do medicamento e a interrupção do tratamento, proporcionando maiores chances de manifestação da síndrome de abstinência (AMARAL et al., 2012).

A síndrome de abstinência é definida com uma associação de sintomas de proporções variáveis que se dão devido à abstinência relativa ou absoluta de substâncias psicoativas utilizadas de forma prolongada (OMS, 2008). No que se refere a abstinência aos benzodiazepínicos, destaca-se, quadros de insônia, ansiedade, irritabilidade, desejo de consumo da substância e fotossensibilidade são os sintomas mais observados. Casos mais graves e crises convulsivas poderão ocorrer (AMB, 2013). O início do aparecimento dos sintomas da síndrome da abstinência é observado a partir de 2 a 3 dias da interrupção de fármacos com o tempo de meia-vida curta, e fármacos com o tempo de meia-vida longa aparecem de 5 a 10 dias

(SOYKA, 2017).

O aparecimento da tolerância aos benzodiazepínicos acontece com o seu uso crônico, porém não se impõe igualmente a todos os seus efeitos. É exposto que a tolerância surge rapidamente para o efeito sedativo, e em relação a perda da sua eficácia quando, se refere à ação ansiolítica, parece não ocorrer ou se estabelece de forma mais lenta (VINKERS, OLIVER, 2012; NUTT, 2015; LICATA, ROWLETT, 2008).

A suspensão do uso dos fármacos benzodiazepínicos não deve ser feita inesperadamente, tal medida potencializa o risco de dependência e crises de abstinência. A remoção deve ser feita gradualmente, com a redução da dose terapêutica e alterações na posologia do fármaco (NETO et al., 2009).

Segundo Pinto (2013), a retirada dos fármacos benzodiazepínicos demanda de 6 a 8 semanas e deve-se seguir as seguintes etapas:

- 1 – Observação de sinais e sintomas de dependência ou tolerância.
- 2 – Iniciar o desmame de forma gradual dos fármacos.
- 3 – Diminuir cerca de 25% da dose utilizada na semana, associando com um antidepressivo, junto com acompanhamento de um psicólogo.
- 4 – Avaliar os possíveis sinais e sintomas de crises de abstinência.
- 5 – Reavaliar o paciente, reconsiderando o diagnóstico e apresentar uma possível nova proposta de tratamento.

Deve-se ressaltar a importância do conhecimento sobre as interações que acontecem com os fármacos benzodiazepínicos, pois a ação depressora do SNC pode ser potencializada quando associadas a substâncias que possuem a mesma ação, tais como álcool, barbitúricos, e analgésicos opióides. Tonturas, depressão respiratória grave são os principais efeitos observados podendo ocorrer com a administração concomitante de fármacos benzodiazepínicos e substâncias que atuam a nível de SNC (SILVA, 2012).

Diante disso, atenção farmacêutica assume papel fundamental na prevenção de problemas de saúde associados a medicamentos, e na educação para o uso racional de fármacos como a classe abordada. Dois itens da atenção farmacêutica, orientação do paciente e dispensação de medicamentos, são exercidos em contato direto do profissional farmacêutico e o paciente, atos esses exercidos de maneira sistemática e continuada contribuindo a qualidade de vida dos pacientes (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2014).

#### **4 ATUAÇÃO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO PARA O USO RACIONAL DOS BENZODIAZEPÍNICOS**

O uso racional de medicamentos é um conjunto de fatores que inclui prescrição adequada, preço acessível e dispensação em situações apropriadas, com ênfase na orientação e melhor explicação possível sobre o armazenamento, dosagem e a posologia correta (AIZENSTEIN, 2017).

Segundo a OMS cerca de 50% de todos os medicamentos são prescritos, dispensados de forma errônea, outra forma que interfere na farmacoterapia é o uso inapropriado que os usuários fazem dos medicamentos, de modo que invés do benefícios, obtenham sérios riscos à saúde (SOUZA, 2012). A assistência farmacêutica tem como um dos principais objetivos, o uso racional de medicamento, procurando a indicação cabível, durabilidade do tratamento apropriado, redução dos efeitos adversos e interações medicamentosas (OLIVEIRA et al., 2007).

Com o envelhecimento da população, possivelmente acontecerá o aumento das doenças, sendo que os transtornos mentais estão entre as principais doenças incapacitantes no mundo. Este acontecimento corrobora a obrigação de um cuidado cada vez maior dos órgãos públicos e dos profissionais de saúde em relação à saúde mental. Além disso, estilo de vida, o modo alimentar e o abuso da utilização de substâncias químicas tende a propiciar a ocorrência de alterações neurológicas que podem aumentar ainda mais o número de casos de distúrbios mentais na população mundial (BIZ et al., 2018).

Segundo Leonardo e colaboradores, (2017) é crescente a utilização de psicofármacos, que relaciona-se ao acréscimo do número de diagnósticos dos transtornos mentais, novas formulações desses medicamentos no mercado e novas indicações para os produtos que já existem. Desse modo, cabe ao profissional farmacêutico, analisar atentamente a frequência da dispensação destes medicamentos e desempenhar a farmacovigilância, quando necessário.

Desequilíbrios dentre recursos internos do indivíduo e conjuntos desfavoráveis as respostas desejáveis ampliam a possibilidade do consumo de ansiolíticos (LEIGNEL et al., 2014).

Trabalhadores dos serviços de emergência agem em ambiente marcado por altas demandas laborais, uma vez que suportam eventos traumáticos, desempenham tarefas perante riscos iminentes e atuam sob pressão temporal

(ADRIAENSSENS et al., 2011).

Segundo Lim (2014), no caso dos bombeiros militares, além de permanecerem sob elevada demanda inerentes aos profissionais de emergências, ainda estão implantados em um serviço assentado por rigidez disciplinar e hierárquica. Deste modo, o caráter das atividades e os fatores psicossociais negativos podem influenciar na saúde mental desses profissionais (LIMA et al., 2015). Uma pesquisa realizada por Azevedo e colaboradores (2019), demonstra que cerca de 90% dos bombeiros entrevistados relataram não utilizar um ansiolíticos nos últimos 12 meses, porém o uso foi relatado por 70 (9,9%) bombeiros, dos quais somente 17 (2,4%) faz o uso controlado e 53 (7,5%) o seu uso irracional.

A prescrição de benzodiazepínicos para pacientes como ansiolíticos e hipnóticos de uso contínuo está sendo uma questão de preocupação para os profissionais de saúde, e órgãos reguladores (DONOGHUE, LADER, 2010). Segundo Parr (2006), os usuários de benzodiazepínicos descreveram que os medicamentos auxiliam a manter as emoções e amortizam o impacto negativo de situações desagradáveis advindas em suas vidas. No entanto, a preocupação descrita por parte dos pacientes de que os médicos não sugerirem uma possível suspensão do uso de benzodiazepínicos, além da percepção de que os farmacêuticos fornecem informações limitadas quanto ao uso desses medicamentos.

A falta de orientações e esclarecimento parece corroborar na cronificação do uso dos benzodiazepínicos, uma vez que o paciente não conhece os riscos ao quais se submete (ORLANDI, NOTO, 2005).

Uma importante estratégia multiprofissional para diminuir o uso de benzodiazepínicos vem da Holanda. Em princípio, os médicos clínicos gerais determinaram como meta, a diminuição da quantidade de prescrição de benzodiazepínicos aos novos usuários. Já no contexto da atenção farmacêutica, pacientes que estavam fazendo a retirada pela primeira vez de um benzodiazepínico era orientado pelo farmacêutico, numa tentativa de precaver o uso crônico. O estudo avaliou informações de consumo de benzodiazepínicos dos anos de 1998 a 2008, verificando que a prevalência de uso de benzodiazepínicos diminuiu constantemente no decorrer dos anos, com significativa maior após ao ano de 2001 (BIJLSMA et al., 2013).

Um estudo realizado por Matoso e Moura (2018), demonstrou que uma das classes afetadas pelo uso irracional de benzodiazepínicos e a dos idosos, cerca de

95% entrevistados relataram o uso crônico dos benzodiazepínicos, identificados como aqueles que fazem uso do medicamento por um prazo superior a seis meses, demonstrando contradições em relação ao uso recomendado na literatura e o que realmente acontece na prática clínica. Diante disso, destaca-se ainda uma necessidade maior de orientação e assistência minuciosa aos idosos que fazem uso dos benzodiazepínicos, sendo realizada pelos prescritores, juntamente com todos os profissionais da saúde empenhados no cuidado dos idosos, também, vê-se a importância e necessidade de um farmacêutico inserido nas Unidades Básicas de Saúde, trabalhando na orientação tanto para os idosos e para profissionais de saúde, quanto ao uso racional de benzodiazepínicos, de modo a fazer o acompanhamento do tratamento e gerando medidas que visem à qualidade de vida e bem-estar dos idosos.

Segundo Barroso (2018), é de suma importância a união de todos os profissionais de saúde, especialmente médicos, farmacêuticos, psicólogos e assistentes de saúde, de modo a evitar a demanda da prescrição de benzodiazepínicos para queixas comuns que não precisam de uma intervenção farmacológica, promovendo o uso racional dessa classe de medicamentos e um manejo da descontinuidade do uso prolongado integrando a atividade psicoterapêutica e alterações dos hábitos de vida garantindo assim uma melhora no quadro dos pacientes. Nesse contexto, destaca-se que o profissional farmacêutico possui formação técnico científico, com embasamento em conhecimentos específicos tornando-se o elo entre o paciente e o uso racional de benzodiazepínicos.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho teve por finalidade apresentar os fatores associados que influenciam no uso indiscriminável dos benzodiazepínicos e as principais reações adversas relacionada o curto e longo prazo dessa classe de medicamentos e a atuação do profissional farmacêutico em conjunto com os outros profissionais da saúde em pró do uso racional dos benzodiazepínicos.

Após a revisão da literatura científica, é perceptível o crescimento do uso de benzodiazepínicos pela população para os transtornos de ansiedade, distúrbio de sono e em busca de uma sensação de prazer e bem estar físico e mental, porém a grande ocorrência do seu uso indiscriminado está sendo um quadro preocupação recorrente pelos profissionais de saúde.

Portanto, o presente estudo ressalta a importância do profissional farmacêutico, bem como para a orientação e acompanhamento dos paciente de modo a contribuir para o uso correto dos benzodiazepínicos, explicação das possíveis reações adversas identificando o aparecimento de dependência, tolerância e síndromes de abstinência no seu uso a curto e longo prazo. Desse modo, o profissional farmacêutico corrobora para a diminuição das prescrições dos benzodiazepínicos para sintomas comuns de modo a contribuir para o uso racional dessa classe de fármacos bastante consumida pela população.



## REFERÊNCIAS

- ADRIAENSSENS J., GUCHT V., VAN, D. M., MAES, S. **Exploring the burden of emergency care: predictors of stress-health outcomes in emergency nurses.** J Adv Nurs 2011; 67(6): 1317-28. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05599.x>
- AIZENSTEIN M.L. **Fundamentos para o uso racional de medicamentos:** Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
- ANDREATINI, Roberto; BOERNGEN-LACERDA, Roseli; FILHO, D. Z. **Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 23, n. 4, p. 233-242, 2001.
- AMARAL, B. D. A.; MACHADO, K. L. **Benzodiazepínicos: uso crônico e dependência.** 30 f. Monografia (Especialização em farmacologia), UNIFIL -Centro Universitário Filadélfia, Londrina, 2012. Disponível em: <[web.unifil.br/pergamum/vinculos/000007/000007\\_A8.pdf](http://web.unifil.br/pergamum/vinculos/000007/000007_A8.pdf)>. Acesso em: 25 set. 2018.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB). **Abuso e dependência de benzodiazepínicos,** 2013. Disponível em: [http://diretrizes.amb.org.br/\\_DIRETRIZES/abuso\\_e\\_dependencia\\_de\\_benzodiazepinicos/files/assets/common/downloads/publicati on.pdf](http://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/abuso_e_dependencia_de_benzodiazepinicos/files/assets/common/downloads/publicati_on.pdf). Acesso em 5 abri. 2019.
- AZEVEDO, D. S. S. ; LIMA, E. P. ; ASSUNÇÃO, A. A. **Fatores associados ao uso de medicamentos ansiolíticos entre bombeiros militares.** Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 22, p. e190021, 2019.
- BACHHUBER, M.A. et al. **Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States, 1996– 2013.** American Public Health Association, v. 106, n. 4, 2016.
- BALLONE, GJ, ORTOLANI, IV. **Psicofarmacologia para não psiquiatras, ansiolíticos,** in. PsiqWeb, Internet, Disponível em <http://www.psiqweb.med.br> 2005. Acesso em 25 de set. 2018.
- BARROSO, A.K.R.D. " **Meu remédio pra dormir, meu amigo inseparável": uma abordagem sobre o consumo e a percepção de pacientes sobre o uso crônico de benzodiazepínicos.** 2018.
- BERDOT, S. et al. **Inappropriate medication use and risk of falls– a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort.** BioMed Central Geriatrics, v. 9, n. 1, p. 30, 2009.
- BERNIK, M. A. **Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência.** 4. Ed. São Paulo: Edusp, 1999, 242 p.
- BIJLSMA, M.J. et al. Assessing the effect of a guideline change on drug use prevalence by including the birth cohort dimension: **the case of benzodiazepines.** *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 22, n. 9, p. 933-941, 2013.

BIZ, C.V.N.F. et al. **A importância da atuação do profissional farmacêutico na saúde mental.** *Semioses*, v. 12, n. 4, p. 145-162, 2018.

BOTTI, N C L; LIMA, A F D & SIMÕES, W M B. **Uso de substâncias psicoativas entre acadêmicos de enfermagem da Universidade Católica de Minas Gerais.** *SMAD, Rev Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. (Ed. port.)* [online]. 2010, vol.6, n.1, p. 1-16.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman.** 12. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2012, 2112 p.

BULAT, T. et al. **Clinical practice algorithms: Medication management to reduce fall risk in the elderly—Part 3, benzodiazepines, cardiovascular agents, and antidepressants.** *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, v. 20, n. 2, p. 55-62, 2008.

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

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Serviços Farmacêuticos: contextualização e arcabouço conceitual.** Consulta pública. On-line. n. 2, 2014. Disponível em: Acesso em: 6 nov. 2018.

CONSTANTE, J. O. **O perfil de uso de benzodiazepínico por usuários de uma unidade de estratégia de saúde da família de uma cidade do sul de Santa Catarina.** Disponível em: <[www.bib.unesc.net/biblioteca/sumario/00003E/00003E2B.pdf](http://www.bib.unesc.net/biblioteca/sumario/00003E/00003E2B.pdf)>. Acesso em: 20 ago. 2018.

CRESTANI, F.; MÖHLER, H.; RUDOLPH, U. **Anxiolytic-like action of diazepam: mediated by GABAA receptors containing the  $\alpha 2$ -subunit.** *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 22, n. 8, p. 403, 2001.

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

DELL'OSSO, B.; LADER, M. **Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal.** *European Psychiatry*, v. 28, n. 1, p.7-20, 2013.

DONOGHUE, J.; LADER, M. **Usage of benzodiazepines: a review.** *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, v. 14, n. 2, p. 78-87, 2010.

FARZAMPOUR, Z.; REIMER, R.J.; HUGUENARD, J. **Endozepines. Diversity and functions of GABA receptors: A Tribute to Hanns Möhler, Part A,** p.147-164, 2015.

FIRMINO, K.F. et al. **Utilização de benzodiazepínicos no Serviço Municipal de Saúde de Coronel Fabriciano, Minas Gerais.** *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de

Janeiro, v. 17, n. 1, p. 157-166, 2012.

FORSAN, M. A. **O uso indiscriminado de benzodiazepínicos: uma análise crítica das práticas de prescrição, dispensação e uso prolongado**. 25 f. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família), UFMG-Universidade Federal de Minas Gerais, Campos Gerais, 2010. Disponível em <<https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/0649.pdf>> . Acesso: 07 nov. 2018.

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

GRIFFIN CE, KAYE AM, BUENO FR, et al. **Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects**. *Oschsner J.* 2013;13: 214–223.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014, 1205.

KURKO, T.A.T. et al. **Long-term use of benzodiazepines: definitions, prevalence and usage patterns—a systematic review of register-based studies**. *European Psychiatry*, v. 30, n. 8, p. 1037-1047, 2015.

LADER, M. **Benzodiazepines revisited—will we ever learn?** *Addiction*, v. 106, n. 12, p. 2086-2109, 2011.

LANDI, F. et al. **Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study**. *The Journal of Gerontology*, v. 60, n. 5, p. 622-626, 2005.

LEIGNEL S, SCHUSTER J.P., HOERTEL N, POULAIN X, LIMOSIN F. **Mental health and substance use among self-employed lawyers and pharmacists**. *Occup Med* 2014; 64(3): 166-71. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqt173>

LEONARDO, C.B.; CUNHA, D.F.; SAKAE, T.M.; REMOR, K.V.T. **Prevalência de Transtornos Mentais e Utilização de Psicofármacos em Pacientes Atendidos em um Ambulatório Médico de Especialidades**. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v.46, n.2, p. 39-52. 2017.

LICATA, S.C.; ROWLETT, J.K. **Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABAA receptor modulation and beyond**. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 90, n. 1, p.74-89, 2008.

LIMA, E.P., ASSUNCAO, A.A., BARRETO, S.M. **Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) em bombeiros de Belo Horizonte, Brasil: prevalência e fatores ocupacionais associados**. *Psic Teor Pesq* 2015; 31(2): 279-88. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-37722015022234279288>.

LIM, D.K., BAEK, K.O., CHUNG, I.S., LEE, M.Y. **Factors related to sleep disorders among male firefighters**. *Ann Occup Environ Med* 2014; 26: 11. <https://doi.org/10.1186/2052-4374-26-11>.

MATOSO, K.F.C.; MOURA, P.C. **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.

MENDES, K. C. C. **O uso prolongado de benzodiazepínicos – uma revisão de literatura.** 26f. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) - Núcleo de Educação em Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Pompéu, 2013. Disponível em: <<https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/4077.pdf>>. Acesso em: 04 abr. 2019.

MIDDENDORP, S.J. et al. (2015) **Positive modulation of synaptic and extrasynaptic GABAA receptors by an antagonist of the high affinity benzodiazepine binding site.** *Neuropharmacology* 95, 459-467.

NETO, M. A. S.; AMARAL, G. A. **Análise e caracterização de benzodiazepínicos.** Barra do Garças-MT, 2009 Disponível em: <[www.univar.edu.br/revista/downloads/benzodiazepinicos%20.pdf](http://www.univar.edu.br/revista/downloads/benzodiazepinicos%20.pdf)>. Acesso em: 25 set. 2018.

NUTT, D.J. **Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders.** *International Journal of Neuropsychiatric Medicine*, v. 10, p.49–56, 2005.

OGA, SEIZI. **Fundamentos de toxicologia.** 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. 474 p.  
RANG, H.P.; DALE, M.M. **Farmacologia.** 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

OKUN ML, EBER R, SAINI B. **A review of sleep-promoting medications used in pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:428–441.

OLFSON, M.; KING, M.; SCHOENBAUM, M. **Benzodiazepine use in the United States.** *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, v. 72, n. 2, p. 136-142, 2015.

OLIVEIRA, M.A; BERMUDEZ, J.A.Z.; OSORIO, D.C.; SERPA, C.G. **Assistência farmacêutica e acesso a medicamentos.** Rio de Janeiro; Edi. FIOCRUZ; 2007.

OLSEN, R,W.; SIEGHART, W. International Union of Pharmacology. LXX. **Subtypes of  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function.** Update. *Pharmacological Reviews*, v. 60, n. 3, p.243-260, 2008. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10 (2008).** Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm> Acesso em 5 abr. 2019.

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

PARR, J.M. et al. **Views of general practitioners and benzodiazepine users on benzodiazepines**: A qualitative analysis. *Social Sciences & Medicine*, v. 62, n. 5, p.1237-1249, 2006.

PINTO, C. A. **Abordagem do uso indiscriminado de benzodiazepínicos em idosos no município de Lajinha-MG**. 23f. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) Núcleo de Educação em Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Governador Valadares, 2013. Disponível em: < <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/4523.pdf>>. Acesso em: 04 mai. 2019.

REYNOLDS, L.M et al. Differential roles of GABAA receptor subtypes in benzodiazepine-induced enhancement of brain- 58 stimulation reward. **Neuropsychopharmacology Reviews**, v. 37, n. 11, p.2531-2540, 2012.

SILVA, R. S. **Atenção farmacêutica ao uso indiscriminado de benzodiazepínicos**. 52f Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) Curso de Farmácia, Centro Universitário Estadual da Zona Oeste, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <[www.uezo.rj.gov.br/tccs/ccbs/roberto-soares.pdf](http://www.uezo.rj.gov.br/tccs/ccbs/roberto-soares.pdf)>. Acesso em: 18 set. 2018.

SOUSA De A.P.R. **Prescrição por denominação comum internacional: uma imposição da política do medicamento?** [Dissertação]. Portugal: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2012.

SOYKA, M. **Treatment of benzodiazepine dependence**. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 12, p. 1147-1157, 2017.

VINKERS, C.H; OLIVIER, B. **Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABAA receptor modulators?** *Advances in Pharmacological Sciences*, 2012.

WAN-CHEN, L.et al., (2015) **A comprehensive optogenetic pharmacology toolkit for in vivo control of GABAA receptors and synaptic inhibition**. *Neuron* 88, 879-891.