

**EFEITOS ADVERSOS NO USO PROLONGADO DO ALPRAZOLAM
DEVIDO A FALTA DE ORIENTAÇÃO ADEQUADA**
*SIDE EFFECTS IN THE PROLONGED USE OF ALPRAZOLAM DUE TO
LACK OF PROPER ORIENTATION*

v. 10, p. 01-13, out. 2021

Submetido em: 27/10/2021

Aprovado em: 28/10/2021

DOI: 10.51473/rcmos.v10i10.180

*TEIXEIRA, Paula de Souza*¹
*RINALDI, Sebastian*²

RESUMO

O Alprazolam é um fármaco da classe dos benzodiazepínicos reconhecido pela ANVISA, e é eficaz no tratamento dos transtornos de ansiedade e pânico. Entretanto o uso não racional, causado pela falta de orientação profissional adequada, pode resultar o problema da dependência pelo medicamento. Neste estudo, através da análise qualitativa, e de caráter descritivo, da bibliografia de diversos autores sobre os efeitos nocivos do uso não racional do Alprazolam, buscou-se apresentar ao leitor informações essenciais relacionadas a este medicamento. Para isso, caracterizou-se o Alprazolam, enfatizando como ocorre sua farmacocinética e farmacodinâmica. Discorreu-se sobre a posologia do fármaco e identificou-se como o uso prolongado pode ser problemático. E, por fim, discutiu-se a importância do profissional farmacêutico para ajudar na promoção do uso racional do medicamento.

Palavras-chave: Alprazolam; ansiolítico; uso prolongado.

ABSTRACT

Alprazolam is a drug that belongs to a class of medications called benzodiazepines, recognized by ANVISA and is effective in the treatment of anxiety and panic disorder. However the non-rational use, caused by the lack of proper professional orientation, may result in the drug's addiction. This study, through the qualitative analysis, and descriptive nature, of the bibliography of many authors about the harmful effects of the non-rational use of Alprazolam, sought to present to the reader essential informations relates to said drug. For that, Alprazolam was characterized, highlighting how the pharmacokinetics and pharmacodynamics happens. The drug dosage was debated, as well as how the prolonged use can be problematic. At last, the importance of the pharmacist professional to help in the promoting of rational use of the drug.

Keyword: Alprazolam; anxiolytic; prolonged use.

¹ Estudante do curso de farmácia da Universidade Iguazu. Nova Iguaçu, RJ;

² Professor Orientador da Universidade Iguazu. Nova Iguaçu, RJ.

1 INTRODUÇÃO

O presente estudo discorre sobre o fármaco Alprazolam, princípio ativo de um medicamento mais conhecido no Brasil pelo nome comercial Frontal®, fabricado pela empresa farmacêutica multinacional Pfizer. O ativo é registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e é parte de uma classe de sedativos-hipnóticos chamados benzodiazepínicos.

O Alprazolam é considerado, principalmente, uma droga para tratamento de transtornos de ansiedade, pânico e ansiedade causada pela depressão (ENTRINGER, 2021). Os atributos de sedação do medicamento, causados por sua capacidade de depressão do Sistema Nervoso Central (SNC), são eficazes no tratamento de sintomas como medo, angústia, inquietação, insônia, dificuldade de concentração, incapacidade de relaxar e desconforto advindo de imaginária situação de perigo (PFIZER, 2018).

A ansiedade e o alto nível de estresse na sociedade atual fazem com que a busca por medicamentos que aliviem esses sintomas seja crescente (NUNES *et al.*, 2016). Dessa forma, segundo Katzung *et al.* (2014), os benzodiazepínicos são, junto com os barbitúricos, uma das classes de maior destaque entre ansiolíticos. Porém, devido ao maior índice de dependência e intoxicação dos barbitúricos, são a primeira escolha para o tratamento dos transtornos de ansiedade, e uma alternativa ao tratamento com fármacos da classe do fenobarbital.

Por outro lado, é justamente por conferir essa maior segurança que “sua prescrição e utilização ocorrem de forma abusiva, mesmo sendo um medicamento controlado e dispensado somente com apresentação de receita” (TELLES FILHO *et al.*, 2011, p.582). Dentre esses efeitos, destaca-se a possível tolerância que o uso não racional é capaz de acarretar e, conseqüentemente, dependência e abstinência.

Segundo a Portaria nº 3.916/98, do Ministério da Saúde, há uso racional de medicamentos quando pacientes recebem medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade (BRASIL, 1998). E no contexto do Alprazolam, que é um princípio ativo que, segundo a bula para profissionais extraída do site oficial da empresa Pfizer (2018, p.4) sobre o Frontal®, “o risco de dependência aumenta com doses maiores e utilização por tempo prolongado”, é de suma importância que haja uma assistência profissional eficaz durante todo o período de uso do fármaco. O profissional farmacêutico, como principal

responsável pela dispensação de medicamentos, é um elemento importante neste cenário com a prática da Assistência Farmacêutica, e deve auxiliar o paciente a fim de garantir o melhor uso possível do ativo.

2. OBJETIVOS

2.1.OBJETIVO GERAL

O artigo tem por objetivo geral discorrer sobre os perigos do uso prolongado do medicamento Alprazolam acarretados pela falta de orientação profissional adequada sobre o uso racional do medicamento.

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Dentro do cenário, o texto tem por objetivos específicos:

- Caracterizar o Alprazolam;
- Identificar os principais efeitos causados pelo uso prolongado do medicamento;
- Discorrer sobre os perigos acarretados pela falta de orientação profissional adequada sobre o uso racional do medicamento.

3. JUSTIFICATIVA

Pelo desafio de garantir o uso racional do Alprazolam, essa pesquisa justifica-se através da análise dos efeitos adversos causados pelo uso prolongado do fármaco, e no perigo acarretados com a falta de assistência profissional no tratamento, bem como a importância do farmacêutico na garantia de uma terapia efetiva, como preconiza a RDC nº 585/2013, os papéis clínicos do farmacêutico visam promover o uso racional de medicamentos e otimizar a farmacoterapia, para alcançar resultados que melhorem a qualidade de vida do paciente.

4. METODOLOGIA

Foram feitas leituras e pesquisas detalhadas, através de artigos, livros e revistas científicas a fim de discutir sobre a importância do uso racional do Alprazolam na prevenção

dos efeitos adversos no uso prolongado fármaco. E, também, sobre a importância da assistência profissional farmacêutica dentro desse contexto.

A metodologia da pesquisa em questão é de caráter descritivo, ou seja, com a finalidade da descrição de características de determinada população ou fenômeno (GIL, 2002). Os dados foram analisados de forma qualitativa, com base na percepção do fenômeno dentro do seu contexto (TRIVIÑOS, 1987).

Para o referencial teórico, a base foi o estudo bibliográfico e documental de revistas, artigos científicos nacionais e internacionais, monografias e teses encontradas em sites como Scientific Electronic Library Online (SciELO), The National Institutes of Health (PubMed), Google Acadêmico, Revista Acadêmica da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), MEDLINE. Um total de 24 obras em diversos anos e em diferentes perspectivas, de autores como Nassima Ait-Daoud, Michael C. Gerald, Adriana Lopes Latado e Humphrey P. Rang para a construção do embasamento teórico.

5. REFERENCIAL TEÓRICO

Através da análise de diversos artigos e textos referentes a utilização do Alprazolam, foi possível notar uma alta demanda do medicamento. Segundo Brett e Murnion (2015), o Alprazolam é um dos medicamentos mais populares no mundo devido à grande eficácia ansiolítica.

Segundo Brandão (2021), a droga surgiu no mercado em 1981. Porém, na mesma década, após os primeiros casos de uso abusivo dos benzodiazepínicos (BZDs), desenvolvimento de tolerância, abstinência e dependência por usuários crônicos, o medicamento passou a ter restrições, e passou a ser alertada a grave realidade do uso dos BZDs. No caso do Alprazolam, segundo Gerald (2013), os problemas relacionados ao uso prolongado, por mais que ocorra com outros benzodiazepínicos, são mais acentuados com o medicamento. Considerando, porém, a diversidade de benzodiazepínicos existentes no mercado hoje, o presente artigo limitar-se-á a um estudo mais detalhado do Alprazolam, suas características e perigos do uso prolongado que, de acordo com Latado *et al.* (2013), são causados pela falta de orientação profissional adequada.

5.1. CARACTERÍSTICAS DO ALPRAZOLAM

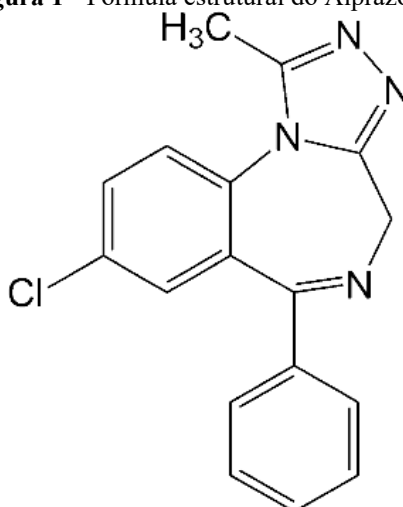
O Alprazolam é um ativo certificado pela ANVISA. Segundo a bula para profissionais no site da Pfizer (2018), é indicado no tratamento de transtornos de ansiedade, sendo ou não relacionados a outras condições como a abstinência ao álcool e transtornos de pânico, com ou sem agorafobia.

Como sendo da classe dos benzodiazepínicos (BZDs), o fármaco possui propriedade similares a mais de 15 medicamentos como Diazepam, Clonazepam, Oxazepam, Triazolam, Flurazepam, Lorazepam e Clordiazepóxido (TELLES FILHO *et al.*, 2011). E esses medicamentos se diferem pelo tempo de meia-vida e afinidade com o receptor que cada um apresenta (AIT-DAOUD *et al.*, 2018).

Os picos de concentração plasmática ocorrem em uma a duas horas após a administração. As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas; dentro do intervalo posológico de 0,5 mg a 3,0 mg, foram observados picos de 8,0 a 37 ng/mL. Com a utilização de uma metodologia de ensaio específico, foi observado que a meia-vida de eliminação plasmática média do Alprazolam é de aproximadamente 11,2 horas (variando entre 6,3 e 26,9h) em adultos saudáveis. Em indivíduos idosos sadios, foi observado que a meia-vida média do Alprazolam é de 16,3 horas (variando de 9,0 a 26,9h), comparado a 11,0 horas (variando de 6,6 a 15,8h) em indivíduos adultos sadios. Em pacientes com doença alcoólica do fígado, a meia-vida do Alprazolam variou de 5,8 a 65,3 horas (média de 19,7h); quando comparado a 6,3 a 26,9 horas em indivíduos sadios (média: 11,4h). Em um grupo de indivíduos obesos a meia-vida do Alprazolam variou entre 9,9 e 40,4 horas (média de 21,8h); quando comparado a indivíduos sadios, cuja variação foi de 6,3 a 15,8 h (média de 10,6h) (PFIZER, 2018, p.3).

No contexto do Alprazolam, o tempo de meia-vida é curto se comparado a outros medicamentos da mesma classe. Isso é evidente nos testes apresentados, produzidos pela Pfizer e discorrem sobre a meia-vida do ativo no organismo. Essa diferença nos benzodiazepínicos tem a ver com a conformação estrutural dos medicamentos, pois apesar de possuir características comuns, diferem-se no quanto aos demais radicais (PFIZER, 2018).

Figura 1 - Fórmula estrutural do Alprazolam



Fonte: Pubchem (2021)

A figura 1 representa a fórmula estrutural do Alprazolam – com o nome de 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazol[4,3-(alfa)] [1,4] benzodiazepina, segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC). A classificação de BZD se dá também pela IUPAC pois, mesmo com diferenças estruturais entre os fármacos da classe, o radical benzodiazepina, comum a todos, confere a propriedade de depressores do sistema nervoso central (EMS, 2014).

Diante disso, sabe-se os BZDs são drogas ansiolíticas que começaram a ser utilizadas na década de 60, com a introdução do Clordiazepóxido. A classe demonstrou elevada eficácia terapêutica e logo teve uma rápida aderência da classe médica. A classe de fármacos tem boa absorção via oral e a maioria possui biodisponibilidade de 80 a 100%. No caso do Alprazolam, porém, é contraindicada a administração via intramuscular, pois a absorção pode ser retardada ou errática. (ASSIS, 2018).

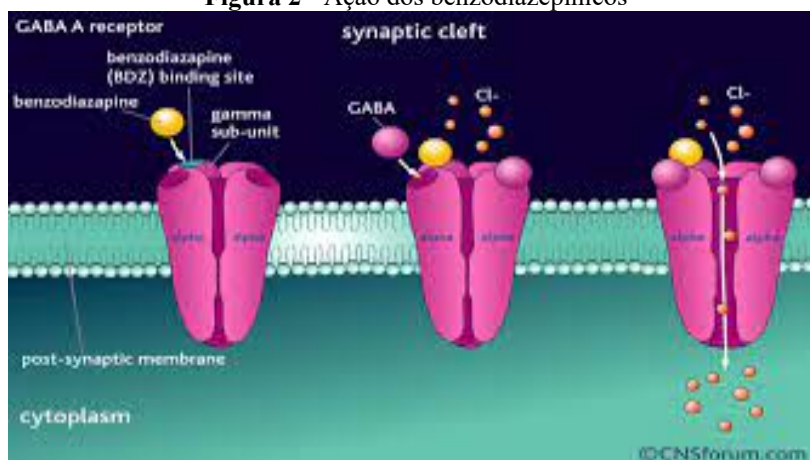
Segundo Rang *et al.* (2016), os BZDs são rapidamente absorvidos por possuir alta solubilidade, independente da via de administração. Além disso, pelo mesmo motivo, tem extensa distribuição pelos tecidos, seus metabólitos possuem alta ligação às proteínas e apresentam fácil travessia pela barreira hematoencefálica e placentária.

Após administração, o mecanismo de ação desses fármacos se dá no sistema nervoso central (SNC). Eles agem potencializando as ações do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), principal inibidor do SNC. O GABA tem a função de associar-se ao sítio ativo do receptor GABA-A, um canal iônico dependente de ligante, para promover a abertura dos canais. Estes, uma vez abertos, permitem o influxo de íons cloreto (Cl⁻) para o interior do neurônio. Os BZDs, nesse contexto, agem como moduladores ao ligarem-se ao sítio

alostérico do receptor a fim de tornar mais provável a abertura desses canais para entrada do Cl⁻. Há diversos subtipos de GABA-A. Porém, para o BZD se ligar ao receptor, é necessária a presença de 2 α , 2 β e 1 γ (LATADO *et al.*, 2013).

Os íons cloreto por sua vez, sendo negativamente carregados, ao adentrarem o neurônio pelo receptor GABA-A na membrana, resulta “uma hiperpolarização destas células, as tornando menos reativas a neurotransmissores excitatórios” (MARTINS, 2019, p.10).

Figura 2 - Ação dos benzodiazepínicos



Fonte: OLIVEIRA, Mariana, *et al.*, 2016, p.57

Na figura 2, estão representados os três estágios da farmacodinâmica dos benzodiazepínicos. O primeiro estágio representa a ligação do ativo ao sítio alostérico do receptor GABA-A. Isso que faz com que, como representado no segundo, o canal torne-se mais provável a abertura que acontece no terceiro estágio. A entrada do Cl⁻ nos neurônios promove o estado de relaxamento.

Porém, apesar dos efeitos positivos ansiolíticos, a importância do uso racional do medicamento se dá devido aos variados efeitos adversos que pode causar. Principalmente no uso prolongado, que a falta de uma orientação adequada sobre a posologia correta do medicamento.

Isso porque se trata de um medicamento que, mesmo em doses terapêuticas corretas e acompanhamento adequado, a atenção deve ser redobrada em relação a possíveis danos à saúde. Segundo a bula para profissionais do site da Pfizer (2018), é “contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos, ou a qualquer componente da formulação, e em pacientes portadores de *miastenia gravis* ou glaucoma de ângulo estreito agudo”. E, por seus metabólitos apresentarem fácil travessia pela barreira hematoencefálica e placentária, deve

ser evitado durante período lactante e, em casos de gravidez, o paciente deve ser informado sobre possíveis danos ao feto (RANG *et al.*, 2016).

Em uso não racional, então, os perigos são mais significativos. De acordo com Ait-Daoud *et al.* (2018), o uso prolongado pode causar tolerância ao medicamento, de forma que necessite de ajuste constante de dose; dependência, que dificulta a retirada do medicamento; e, até mesmo, síndrome de abstinência, na tentativa de retirada.

5.2. O USO PROLONGADO DO ALPRAZOLAM E OS PERIGOS DA ORIENTAÇÃO PROFISSIONAL INADEQUADA

No caso do uso prolongado do Alprazolam, o potencial de abstinência é maior que em relação a outros BZDs. Isso porque fatores da farmacocinética do medicamento, como a alta afinidade com os adreno-receptores alfa-2 e a meia-vida curta concomitante a exposição crônica ao fármaco, podem provocar alterações na neurotransmissão gabaérgica. Como consequência os benefícios causados podem, por efeito da tolerância medicamentosa, diminuir com o tempo enquanto o potencial para efeitos adversos continua, e sintomas como o da abstinência podem vir a ser mais graves do que com outros benzodiazepínicos (AIT-DAOUD *et al.*, 2018).

Segundo Assis (2018), no processo de retirada do medicamento, é estudada a troca de BZDs de curta ação para os de longa ação. Entretanto, não é garantia de sucesso. Em casos de doses baixas ou para o paciente com facilidade de tolerar a retirada, faz-se a redução da dose em 50% por semana. Para doses moderadas a altas, porém, é feito das seguintes formas:

Reduzir a dose entre 10% e 25% a cada 2 semanas; ou reduzir a dose em no máximo o equivalente a 5 mg de Diazepam por semana, ajustando a velocidade da redução de acordo com a tolerância da pessoa. Quando a dose diária estiver abaixo do equivalente a 20 mg de Diazepam, tornar o processo mais lento, reduzindo o equivalente a 2 mg de Diazepam por semana; ou reduzir 10% da dose original a cada 1 a 2 semanas até que seja atingida uma dose de 20% da original. Então, reduzir a uma taxa de 5% da dose original a cada 2 a 4 semanas (BARCELLOS, 2017).

Porém, a forma de retirada deve se adaptar para cada paciente. Isso porque, de acordo com Assis (2018), quanto pior for a abstinência, mais lenta será a retirada. E é por esses perigos de dependência, abstinência, e outros que o Alprazolam é um medicamento de controle especial. Nesse caso, o problema do uso prolongado está ligado principalmente ao fato de que “grande parte dos consumidores recebe prescrições de clínicos gerais ou outras especialidades médicas,

e não de psiquiatras. Essa realidade propicia o surgimento de diversas complicações advindas do uso a longo prazo da medicação” (TELLES FILHO *et al.*, 2011, p.582).

Corroborando com essa afirmativa, um estudo feito em Teresina sobre a prescrição de BZDs dentro das especialidades médicas, em 2015, destacou clínicos gerais e neurologistas como maiores prescritores de uso prolongado do medicamento, enquanto psiquiatras e geriatras buscam delimitar o uso para um tempo seguro a fim de evitar a dependência (MENDES *et al.*, 2015).

Dessa forma, é de fácil observação a importância do profissional farmacêutico na promoção do uso racional do Alprazolam. Isso porque, uma vez que interage com o paciente a fim de melhorar a adesão aos medicamentos, é capaz de minimizar os problemas relacionados a medicamentos e promove melhorias nas prescrições médicas (MELO *et al.*, 2017).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como discorrido ao longo do trabalho, a popularização do Alprazolam tem a ver com a busca cada vez maior por medicamentos que aliviem sintomas de estresse e ansiedade. Análogo a isso, observou-se que esse fato, aliado a falta de informação e a orientação profissional inadequada sobre o uso do medicamento, foi capaz de causar o sintoma da dependência pelo medicamento, resultando na tolerância, que traz a necessidade de reajustes de dosagem e, por fim, a abstinência na tentativa de retirada. (NUNES *et al.*, 2016).

É fato que essa popularização está relacionada com o crescimento de casos de transtornos de ansiedade na sociedade atual. O cenário de estresse crescente garantiu um crescimento exponencial do uso de BZDs como o Alprazolam (ASSIS, 2018). O problema disso, entretanto, está na falta de uma orientação profissional efetiva sobre o uso deste, uma vez que as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas da droga são determinadas para tratamento por um período curto (AIT-DAOUD *et al.*, 2018).

Como forma de evitar o problema o uso irracional de medicamentos, a Portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) nº 344/1998 preconizou que o Alprazolam, sendo um fármaco da classe B1 dos psicotrópicos, deve comercializado apenas mediante notificação de receita (BRASIL, 1998). Entretanto, o problema está muito mais na forma que o medicamento vem sendo prescrito do que na obtenção clandestina em si. Isso porque muitos médicos de

atenção primária continuam a prescrevê-lo por períodos muito longos, indo de contra as recomendações de especialistas em vícios (AIT-DAOUD *et al.*, 2018).

Um estudo realizado por Alvim *et al.* (2017) sobre o uso prolongado dos BZDs com idosos de uma comunidade, percebeu-se uma prevalência do Alprazolam entre mais consumidos dessa população em uso prolongado. Da mesma forma que outro estudo, realizado por Romano-Lieber *et al.* (2012) sobre fatores associados ao uso indevido de psicotrópicos no município de São Paulo, os resultados também apontaram para uma prevalência dos BZDs e, entre eles, o Alprazolam. Os dois estudos corroboram com o cenário de dependência pelo Alprazolam e evidenciam a necessidade de medidas que busquem conter o problema.

O conceito de atenção farmacêutica, nesse sentido, surgiu para ajudar na problemática, uma vez que busca promoção do uso racional ao incumbir o profissional farmacêutico de maiores responsabilidades no tratamento (MELO *et al.*, 2017). No Brasil, o conceito surgiu em 2002 por definição da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Ministério da Saúde (MS). Foi conceituado como:

Um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e corresponsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas suas especificidades biopsicossociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002, p.16-17).

Com a busca do consenso por uma farmacoterapia racional, o farmacêutico tornou-se mais envolvido em tratamentos farmacológicos, como o tratamento com o Alprazolam. Dessa forma, o profissional foi capaz de alertar e questionar sobre os efeitos terapêuticos e adversos e, junto ao paciente e os outros profissionais da área, buscar melhores efeitos e evitar o cenário de dependência pelo medicamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo bibliográfico demonstrou que, da mesma forma que os transtornos de ansiedade e pânico podem ser um problema, a falta de boa orientação de um profissional qualificado durante o tratamento com fármacos de ação ansiolítica, como o Alprazolam, pode ser, também, problemática.

Dentro do apresentado, o Alprazolam é um medicamento com efeitos terapêuticos realmente eficazes. Porém, não obstante, efeitos adversos problemáticos ao bem-estar. É uma droga conhecidamente mais segura que alguns outros psicotrópicos e, por isso, faz-se importante a ação do farmacêutico em alertar que essa segurança não elimina os riscos existentes, e buscar, junto ao paciente, o melhor tratamento para um efeito terapêutico satisfatório.

Conclui-se, então, que este estudo possui importância em tanto advertir sobre o risco da dependência pelo fármaco, quanto em destacar a importância do profissional farmacêutico na promoção do uso racional. Novas pesquisas de substâncias e dosagens podem, também, contribuir para a promover um uso racional e seguro. Bem como o estudo de prescrições mais adequadas do medicamento pois, no molde atual, ainda constitui grave risco a população.

REFERÊNCIAS

AIT-DAOUD, N. *et al.* A review of Alprazolam use, misuse and withdrawal. **J. Addict Med.**, EUA, fev. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846112/?report=reader>. Acesso em: 27 out. 2021.

ASSIS, P. H. N. **Uso Abusivo de Benzodiazepínicos**. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em farmácia) - Instituto Oswaldo Cruz, Minas Gerais, 2018. Disponível em: <https://repositorio.uniube.br/bitstream/123456789/691/1/USO%20ABUSIVO%20DE%20BENZODIAZEP%20NICOS.pdf>. Acesso em: 2 out. 2021.

BARCELLOS, M. T. **Como fazer a retirada de um benzodiazepínico?** Rio Grande do Sul, março 2013. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/perguntas/ps-ansioliticos-benzodiazepinicos-dependencia/>. Acesso em: 23 ago. 2021.

BRANDÃO, R. **Ansiolíticos: tudo o que você queria saber**. São Paulo, fevereiro 2021. Disponível em: <https://zenklub.com.br/blog/saude-bem-estar/ansioliticos/>. Acesso em: 4 out. 2021.

BRASIL. **Conselho Federal de Farmácia**. Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 ago. 2013.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 30 out. 1998a.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre Substâncias e Medicamentos Sujeitos a Controle Especial. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 maio 1998b.

BRETT, J.; MURNION, B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. **Aust. Prescr.**, Australia, outubro 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657308/pdf/austprescr-38-152.pdf>. Acesso em: 1 out. 2021.

CAMPOS, N. P. dos S. de *et al.* Uso indiscriminado de benzodiazepínicos. **Revista Saúde em Foco**, São Paulo, 2017. http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/056_usoindiscriminado.pdf. Acesso em: 1 out. 2021.

EMS. **Bula do Alprazolam**. São Paulo, 2014. Disponível em: https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_alprazolam_10644_1345.pdf. Acesso em 25 out. 2021

ENTRINGER, S. **Alprazolam**: use, dosage, side effects. EUA, 2021. Disponível em: <https://www.drugs.com/alprazolam.html>. Acesso em: 26 out. 2021.

GERALD, M. C. **The Drug Book**: from arsenic to Xanax, 250 milestones in the history of drugs. EUA: Sterling, 2013.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GONÇALVES, A. L. **Abuso de benzodiazepinas nos transtornos de ansiedade**. 2014. Trabalho de conclusão de curso (Mestre em Psicologia Clínica e da Saúde) - Universidade Católica Portuguesa, Portugal, 2012, 8 p. Disponível em: https://www.psicologia.pt/artigos/ver_artigo_licenciatura.php?codigo=tl0352. Acesso em: 4 out. 2021.

HANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 8. ed. atual. Londres: Elsevier, 2016.

KATZUNG, B. G. *et al.* **Basic & Clinical Pharmacology**. 14. ed. aum. EUA: McGraw-Hill Education, 2018.

LATADO, A. L. *et al.* Benzodiazepínicos: Características, Indicações, Vantagens e Desvantagens. **COMHUPES**, Bahia, abr. 2013. Disponível em: <https://www.passeidireto.com/arquivo/85127203/art-benzodiazepinicos-caracteristicas-indicacoes-vantagens-e-desvantagens>. Acesso em: 15 set. 2021.

MACHADO, K. L. *et al.* **Benzodiazepínicos**: uso crônico e dependência. 2012, 31 p. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Farmacologia) - Unifil, Londrina, 2012. Disponível em: <https://web.unifil.br/pergamum/vinculos/000007/000007A8.pdf>. Acesso em: 30 set. 2021.

MARTINS, R. S. **Avaliação in silico da interação entre o receptor GABAA e metalocompostos derivados de benzodiazepínicos**. 2019, p 124. Dissertação (Mestrado em Biologia Computacional e Sistemas) - Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em:

https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/42628/2/ronald_martins_ioc_mest_2019.pdf.
Acesso em: 2 out. 2021.

MELO, D. O. de *et al.* A contribuição do farmacêutico para a promoção do acesso e uso racional de medicamentos essenciais no SUS. **Ciêns Saúde Colet**, São Paulo, jan. 2017. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/csc/2017.v22n1/235-244/en>. Acesso em: 27 out. 2021.

MENDES, C. M. de M. *et al.* **Estudo farmacoepidemiológico de uso e prescrição de benzodiazepínicos em Teresina**. 151 p. Tese (Pós-graduação em farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Ceará 2015. Disponível em: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/13932/1/2015_tese_cmmendes.pdf. Acesso em: 25 out. 2021.

NUNES, B. S. *et al.* Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, Goiás, agosto/dezembro 2016. Disponível em: <http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/234>. Acesso em: 30 set. 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica**: Proposta Brasília, 2002.

PFIZER. **Frontal®**: Bula para Profissionais. EUA, 2018. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Frontal_Profissional_de_Saude_18.pdf. Acesso em: 1 set. 2021.

ROMANO-LIEBER, N. S. *et al.* Polifarmácia entre idosos do município de São Paulo - Estudo SABE. **Rev. Bras. Epidemiol**, São Paulo, jan. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/vZ69rqXVQpLB9ZZN9xzfK7g/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 20 set. 2021.

TRIVIÑOS, A. N. S. **Introdução à pesquisa em ciências sociais**: a pesquisa qualitativa em educação. 1. ed. São Paulo: Atlas, 1987.

TELLES FILHO, P. C. P. *et al.* Utilização de benzodiazepínicos por idosos de uma estratégia de saúde da família: implicações para enfermagem. **Esc. Anna Nery**, São Paulo, jul. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ean/a/wbnsvXMmFVsMKVs4rRssvrx/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 10 set. 2021.