



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO**  
**GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO**  
**INTEGRADO EM MEDICINA**

**MÉLANIE SOFIA DA SILVA DE ALMEIDA**

***BENZODIAZEPINAS: DA TERAPÊUTICA AO ABUSO E***  
***DEPENDÊNCIA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA LEGAL**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROF. DOUTORA HELENA TEIXEIRA**

**PROF. DOUTOR DUARTE NUNO VIEIRA**

**MARÇO DE 2015**

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	3
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	4
<b>I - RESUMO / ABSTRACT</b> .....	5
<b>II – INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>III – OBJETIVO</b> .....	11
<b>IV – DESENVOLVIMENTO</b> .....	12
<b>IV. 1 –Benzodiazepinas</b> .....	12
a) Introdução.....	12
b) Resenha Histórica.....	12
c) Classificação e definição de sedativos, ansiolíticos e hipnóticos.....	14
d) Consumo de Benzodiazepinas.....	15
e) Mecanismo de ação farmacológica.....	18
f) Farmacocinética.....	21
g) Farmacodinamia.....	26
h) Indicações.....	26
i) Efeitos adversos.....	26
j) Benzodiazepinas e seus efeitos farmacológicos.....	28
i) Ansiedade.....	30
ii) Insônia Primária.....	32
l) Precauções.....	33
m) Interações farmacológicas.....	34
n) Dose Tóxica.....	34
<b>IV. 2 - Tolerância, dependência e síndrome de abstinência de Benzodiazepinas</b> .....	36
IV. 2.1 - Revisão de conceitos-chave.....	36
IV. 2.2 - Causa / Mecanismos de ação.....	39

a) Recetores GABA/Benzodiazepina.....	39
b) Mecanismos neurobiológicos.....	40
c) Teorias cognitivas.....	42
d) Modelos cognitivo-comportamentais.....	42
e) Modelos de ciência cognitiva.....	43
IV. 2.3 - Fatores associados à dependência das Benzodiazepinas.....	44
a) Efeito reforçador das Benzodiazepinas.....	44
b) Fatores relacionados com os doentes.....	44
c) Fatores relacionados com os médicos.....	46
d) Dose e duração do uso de Benzodiazepinas.....	46
e) Características das Benzodiazepinas.....	47
IV. 2.4 - Tolerância cruzada.....	47
IV. 2.5 - Condução sob a influência de Benzodiazepinas.....	49
<b>IV. 3 - Uso e abuso na prática clínica.....</b>	<b>50</b>
a) Prescrição Racional de Benzodiazepinas.....	50
b) Prevenção de abuso e dependência.....	55
i) Medidas de prevenção primária.....	55
ii) Medidas de prevenção secundária.....	56
iii) Recomendações para interrupção de tratamento com BZDs.....	56
c) Tratamento de abuso de BZDs.....	57
i) Tratamento farmacológico.....	57
ii) Terapias cognitivo-comportamentais.....	58
<b>V. CONCLUSÃO.....</b>	<b>60</b>
<b>VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>63</b>

## **AGRADECIMENTOS**

À Senhora Professora Doutora Helena Teixeira, quero manifestar a minha profunda gratidão pela enorme disponibilidade e amabilidade que demonstrou ao longo da orientação deste trabalho. Obrigada por todos os conhecimentos transmitidos e pelo constante apoio e simpatia.

Ao Senhor Professor Doutor Duarte Nuno Vieira, pela disponibilidade na colaboração deste trabalho.

À Doutora Ana Sofia Cabral, pela amabilidade no esclarecimento das minhas dúvidas no âmbito da prática clínica de psiquiatria.

Aos meus pais, irmã e demais familiares, pelo carinho e afincada dedicação em todos os momentos.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e cumplicidade, em mais uma etapa.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

ADT – Antidepressivos tricíclicos

ATV – Área Tegmental Ventral

BZD – Benzodiazepina

BZDs – Benzodiazepinas

DA - Dopamina

DHD – Dose diária definida por 1000 habitantes por dia

DSM IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition

GABA - ácido gamma-aminobutírico

GABA<sub>A</sub>Rs - modeladors alostéricos positivos dos recetores do tipo A do  $\gamma$ -ácido aminobutírico

GABA<sub>B</sub>Rs - modeladors alostéricos positivos dos recetores do tipo B do  $\gamma$ -ácido aminobutírico

GABA<sub>C</sub>Rs - modeladors alostéricos positivos dos recetores do tipo C do  $\gamma$ -ácido aminobutírico

ICD 10 - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

ISRSs - Inibidores seletivos de recaptção de serotonina

ISRSNs – Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina

MGF – Medicina Geral e Familiar

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

NREM – Non-rapid Eye Movement

PAG – Perturbação da Ansiedade Generalizada

REM - Rapid Eye Movement

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Sistema Nacional de Saúde

TCC – Terapia cognitivo-comportamental

## I – RESUMO

As benzodiazepinas (BZDs) são um grupo de fármacos ansiolíticos, produzidos por síntese química, que têm sido utilizadas para diversos fins terapêuticos, entre os quais a redução de ansiedade, tratamento de insônia, sedação, aumento do limiar convulsivante, relaxamento muscular por ação central, indução de anestesia e abstinência do álcool. São moduladores alostéricos positivos dos recetores do tipo A do ácido gamma-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibidor do SNC (Sistema Nervoso Central), tornando os recetores GABA mais sensíveis à ativação pelo próprio GABA. O mecanismo de ação de todas as BZDs é sensivelmente o mesmo, contudo, as diferenças no âmbito da farmacocinética e farmacodinamia conferem características a cada um dos fármacos, permitindo definir a escolha de um fármaco em detrimento de outro, consoante a situação clínica.

Devido ao seu maior índice terapêutico e menor potencial para induzir tolerância e dependência física, as BZDs vieram substituir os barbitúricos e meprobamato, tornando-se numa das classes farmacológicas mais prescritas em todo o mundo. Também Portugal apresenta um dos maiores níveis de utilização a nível europeu. Contudo, pensa-se que este consumo generalizado não se verifique apenas pela sua ampla aplicabilidade clínica. Apesar das BZDs serem consideradas fármacos seguros e eficazes no que diz respeito a tratamento de curto prazo, o seu uso no tratamento a longo prazo é controverso devido ao desenvolvimento de tolerância e dependência.

Assim sendo, mostra-se oportuno apurar em que consistem os fenómenos da tolerância, da dependência (física e psicológica), da síndrome de abstinência de BZDs, entre outros conceitos relacionados, bem como apresentar quais os mecanismos neurobiológicos, modelos explicativos e fatores associados que visam explicar a sua ocorrência.

Diversos aspetos devem ser tomados em conta, relativamente à decisão terapêutica e à prescrição racional por parte do médico em relação às BZDs. Isso inclui a decisão da

implementação do fármaco perante os sintomas e patologias apresentadas, medidas de prevenção de abuso e dependência, bem como a consciencialização de que a interrupção do fármaco deverá ser realizada de forma progressiva e submetida a uma vigilância apertada. O uso inapropriado desta classe farmacológica acarreta ainda um risco crescente dos doentes se automedicarem e aumentarem a dose destas substâncias. Neste âmbito, é importantíssima a atuação do doente do ponto de vista do tratamento do abuso de BZDs, em que as terapias cognitivo-comportamentais assumem um papel relevante, e o médico deverá assumir uma postura cada vez mais criteriosa perante esta temática, devendo sempre equacionar qual a melhor estratégia terapêutica para o doente.

**Palavras-chave:** benzodiazepinas; indicações terapêuticas; dependência; síndrome de abstinência; prescrição racional.

## I – ABSTRACT

Benzodiazepines (BZDs) are a group of anxiolytic medicines produced by chemical synthesis that have been used for several therapeutic purposes, among which the reduction of anxiety, treatment of insomnia, sedation, increasing of the seizure threshold, muscular relaxation through central action, induction of anesthesia and abstinence from alcohol. Benzodiazepines are positive allosteric modulators from gamma-aminobutyric acid A receptors (GABA), a neurotransmitter inhibitor of the SNC that makes GABA receptors more sensitive to the activation of the GABA itself. The mechanism of action of all BZDs is roughly the same, however, the differences in the ambit of pharmacokinetics and pharmacodynamics grant each one of the medicines with features that allow choosing one medicine over another, according to the medical condition.

Due to its higher therapeutic index and lower potential to induce tolerance and physical dependence, the BZDs came to replace barbiturates and meprobamate, making it one of the most prescribed pharmacological classes in the whole world. Also Portugal presents one of the highest rates of use at a European level. However, it is believed that such widespread consumption isn't only due to its broad clinical applicability. Although BZDs are considered effective and safe medicines in regards to a short-term treatment, its usage in a long-term treatment is controversial due to the increased tolerance and dependence.

As such, it is of paramount importance that we determine exactly what these tolerance phenomena (physical and psychological), the BZDs withdrawal syndrome, among other related concepts consist of, as well as presenting which are the neurobiological mechanisms, explanatory models and associated factors that aim at explaining its occurrence.

Different aspects should be taken into account in relation to the doctor's therapeutic decision and rational prescription related to BZDs. This includes the decision to implement the pharmaceutical towards the symptoms and pathologies are presented, ways of preventing

abuse and dependency, as well as the awareness that the discontinuation of the drug should be done slowly and carefully under close supervision. The inappropriate use of this pharmacological class still entails an increasing risk for patients to self-medicate and to increase the dosage of these substances. As an abuse BZDs treatment, it is highly important how the patient behaves, in which cognitive-behavioral therapies assume a very relevant role, and the physician should take an increasingly cautious approach when it comes to this subject, always questioning which is the most suitable therapeutic strategy for the patient.

**Key-words:** benzodiazepines; therapeutic uses; dependence; withdrawal syndrome; rational prescription.

## II – INTRODUÇÃO

O advento das Benzodiazepinas (BZDs) na década de 1960 e o seu uso em variadas condições neuropsiquiátricas, permitiram a sua substituição pelos barbitúricos, que se apresentavam letais e com grande potencial de dependência. As suas propriedades ansiolíticas e hipnóticas beneficiam doentes com insónia e perturbações de ansiedade. Os seus efeitos miorreloxantes e anticonvulsivantes justificam o seu uso em doentes com espasmos musculares e epilepsia. Estes agentes são também usados na dependência alcoólica e em anestesia (Lader, 2011).

As BZDs apresentam baixa toxicidade se não forem combinadas com outras substâncias depressoras do sistema respiratório, e possuem um perfil favorável quanto aos seus efeitos adversos. Contudo, pouco tempo após o aparecimento da primeira benzodiazepina (BZD), clordiazepóxido (Librium), em 1960, começaram a surgir relatos com queixas de sintomas de abstinência, abordando também o risco potencial de dependência (Cloos, 2010).

Esta classe farmacológica trata-se de uma das mais prescritas em todo o mundo, sendo que Portugal apresenta um dos maiores níveis de utilização a nível europeu, e os registos de consumo continuam a aumentar, apesar de alguma estabilização. O que levará ao recurso tão acentuado desta classe medicamentosa? Efetivamente, as sociedades modernas atuais são caracterizadas por uma procura crescente de produtividade, levando a um ritmo profissional e pessoal intenso. Cada vez mais, as pessoas se queixam de stress, ansiedade, má qualidade do sono e vão procurando nas BZDs uma solução para os seus problemas. Muitas vezes, acabam por fazê-lo de forma autónoma, menosprezando as recomendações de prescrição do médico. Tais comportamentos de risco, podem acarretar a curto prazo distúrbios de concentração e do sono, défices cognitivos e efeitos somáticos diversos. A

longa prazo, temem-se os fenómenos de tolerância, dependência e a síndrome de abstinência (Uzun *et al*, 2010).

A problemática da dependência das BZDs constituiu um assunto importante, merecedor de estudo e reflexão, a fim de que os médicos possam atuar no sentido de diminuir cada vez mais esta realidade e agir ao encontro do real interesse do doente.

### **III – OBJETIVO**

O principal objetivo deste trabalho é o de proceder a uma revisão da literatura respeitante às principais utilizações terapêuticas das benzodiazepinas, assim como aos seus principais efeitos secundários, dando especial enfoque à questão da tolerância, dependência e síndrome de abstinência.

Neste sentido, procurou-se enfatizar a importância da consciencialização por parte da classe médica dos potenciais riscos inerentes à sua utilização e apurar quais as estratégias terapêuticas adequadas perante doentes que, eventualmente, necessitem do tratamento com BZDs e perante doentes que pratiquem o seu abuso.

## **IV – DESENVOLVIMENTO**

### **IV.1. BENZODIAZEPINAS**

#### **a) INTRODUÇÃO**

As benzodiazepinas (BZDs) são psicofármacos com efeitos depressores a nível do SNC. São produzidas por síntese química e apresentam-se na forma de comprimidos, cápsulas ou, menos frequentemente, de ampolas ou supositórios. A via de administração mais habitual é a oral, sendo que a intravenosa é também comum. O seu consumo provoca efeitos ansiolíticos, relaxantes, anticonvulsivantes e hipnóticos, tendo como principais finalidades terapêuticas o tratamento da ansiedade e de insónias. Relativamente ao seu mecanismo de ação, facilitam a ação do ácido gamma-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibidor do SNC, sobre os seus recetores (Goodman e Gilman, 2007).

#### **b) RESENHA HISTÓRICA**

O álcool terá sido a primeira substância conhecida pelas suas propriedades sedativas. No século XIX, outras substâncias foram introduzidas na prática clínica como sedativos e hipnóticos, tais como os brometos, o tricloroacetaldeído e o paraldeído. Contudo, são amplamente substituídos, no século XX, por uma grande variedade de barbitúricos. No entanto, embora se mostrassem eficazes, surgiram efeitos indesejados associados aos barbitúricos que incluíam sedação, cefaleias, excitação paradoxal, confusão, alterações cognitivas e psicomotoras, confusão e quando consumidos em sobredosagem em associação com álcool, eram altamente perigosos, levando, inclusivamente, à depressão respiratória. O uso a longo termo induzia dependência e síndrome de abstinência com reações graves, acabando por ser substituídos, inicialmente, pelo meprobamato. No entanto, também foram encontrados efeitos indesejados semelhantes aos barbitúricos no meprobamato, em particular o risco de efeitos neurológicos graves e ocorrência de reações adversas graves e

potencialmente fatais, incluindo, coma, concluindo-se que os benefícios não superavam os seus riscos, estando proibida a sua comercialização em Portugal, o que levou a que as BZDs viessem substituir esta classe farmacológica (Lader, 2011; Infarmed, 2012).

Em 1908, Leo Sternbach conclui o seu doutoramento em química orgânica da Universidade de Krakow, começando em 1941, a trabalhar para a Hoffmann na La Roche, em Basileia, mas, como era judeu, viu-se obrigado a fugir para os Estados Unidos. Foi então que prosseguiu o seu trabalho em Nova Jersey. A Pharmaceuticals Wallace tinha já desenvolvido um composto ligante do recetor GABA, que provava ter efeitos tranquilizantes e sedativos, mas também efeitos adversos, incluindo dependência e potencial de abuso e é quando Sternbach é convidado a desenvolver fármacos semelhantes, mas mais seguros. Decide, assim, dar seguimento às suas anteriores investigações, no âmbito da classe de compostos que viriam depois a ser chamados de BZDs. Em 1956, após testar cerca de 40 compostos durante mais de 2 anos sem resultados animadores, decidiu combinar um dos compostos com metilamina, criando um pó branco cristalino a que chamou de "Ro5-0690" que, testado em ratos e outros animais de laboratório, produzia um efeito tranquilizante sem aparentes efeitos secundários. Este agente, primeira BZD a ser descoberta, denominada primeiramente de metaminodiazepóxido, e mais tarde de clordiazepóxido (Librium®) foi aprovada para uso em 1960. Em 1963, a sua congénere, diazepam (Valium®), foi lançada e tornou-se também bastante popular. Nos anos seguintes, Sternbach desenvolveu muitos outros compostos, incluindo o flurazepam, flunitrazepam e clonazepam (Froestl, 2011). Mais de mil BZDs foram sintetizadas entre 1969 e 1982, no entanto, apenas cerca de 35 têm uso terapêutico. O diazepam foi a BZD mais prescrita no continente americano, com mais de 2,3 mil milhões de embalagens vendidas (Mandrioli, 2010).

Mais recentemente surgiram quatro fármacos hipnóticos não-benzodiazepínicos (zaleplon, zolpidem, zopiclone e o enantiómero dezopiclone) utilizados para o tratamento da insónia. Nos últimos 15 anos, tem-se também vindo a verificar uma substituição crescente

das BZDs pelos ISRS's (inibidores seletivos de recaptção de serotonina) no tratamento da ansiedade, contudo permanecem ainda como uma das classes farmacológicas mais prescritas em todo o mundo (Lader, 2011).

### c) CLASSIFICAÇÃO E DEFINIÇÃO DE SEDATIVOS, ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Originalmente, o termo "sedativo" referia-se às substâncias capazes de dissipar a ansiedade. Nos dias de hoje, esse termo é utilizado quando as substâncias causam sonolência indesejada. Os fármacos utilizados para diminuir a ansiedade são denominados de "ansiolíticos" ou "tranquilizantes" enquanto os "hipnóticos" correspondem à medicação utilizada para induzir o sono (Lader, 2011). As BZDs podem ainda ser classificadas de acordo com o seu tempo de semivida: BZDs de ação curta (tempo de semivida de 12 a 24 horas), BZDs de ação intermédia (tempo de semivida de 12 a 24 horas) e BZDs de ação longa (tempo de semivida superior a 24 horas) (Guimarães *et al*, 2014).

**Tabela 1.** Classificação das BZDs ansiolíticas e hipnóticas comercializadas em Portugal segundo a duração de ação (Guimarães *et al*, 2014)

Ansiolíticos de curta duração	Ansiolíticos de duração intermédia	Ansiolítico de longa duração	Hipnóticos de curta duração	Hipnóticos de duração intermédia	Hipnóticos de longa duração
Alprazolam	Bromazepam	Clobazam	Brotizolam	Estazolam	Flurazepam
Oxazepam	Lorazepam	Clorazepato	Midazolam	Lormetazepam	Quazepam
		Clordiazepóxido	Triazolam	Nitrazepam	
		Clordesmetil-diazepam	Zolpidem		
		Desmetil-diazepam	Eszopiclone		
		Medazepam	Temazepam		
		Diazepam	Zaleplom		
		Prazepam	Zopiclone		

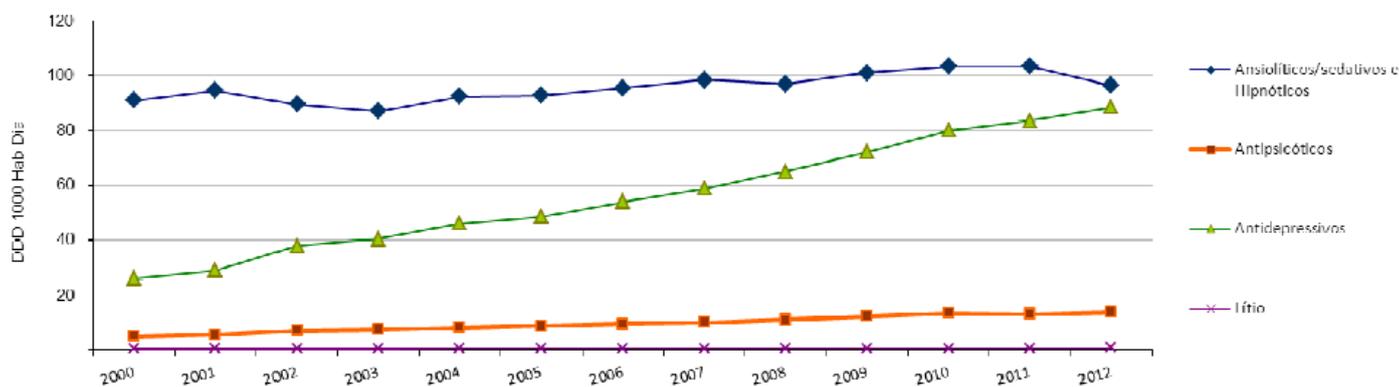
#### **d) CONSUMO DE BZDs**

As BZDs encontram-se entre os fármacos mais prescritos em todo o mundo, havendo particular destaque para o alprazolam, clonazepam, diazepam e o lorazepam. Estudos revelam que o consumo de BZDs por habitante varia grandemente entre os países desenvolvidos, sendo que a quase totalidade dos países reconhece o consumo excessivo. Os estudos revelam ainda que as mulheres recebem mais prescrições de BZDs do que homens, e que os idosos constituem a faixa etária mais consumidora desta classe farmacológica (Salzman, 1998).

Nos Estados Unidos da América tem existido um aumento crescente de utilização das BZD, representando a categoria de fármacos psicotrópicos mais prescrita, enquanto que na Europa o consumo mantém-se relativamente estabilizado, destacando-se países como a França e a Espanha. Contudo, segundo o relatório do International Narcotic Board, Portugal revela-se como um dos países europeus com maior índice de consumo. O relatório da Infarmed “Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)” apurou que o nosso país apresenta um grande consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (96 DHD [dose diária definida por 1000 habitantes por dia]), muito superior à Dinamarca (31 DHD), Noruega (62 DHD) e Itália (53 DHD). Em Portugal Continental, entre 1995 e 2003, o consumo de BZDs sofreu um aumento de 21,7% no Sistema Nacional de Saúde, embora se pense que o consumo atual seja mais reduzido devido à preocupação crescente na comunidade médica relativamente à prescrição destes fármacos. Relativamente às BZDs ansiolíticas, estas registam um consumo bastante mais marcado relativamente às BZDs hipnóticas (5,5:1 em 2003), sendo que a dispensa de hipnóticas em pouco ultrapassa o milhão de embalagens por ano. Dentro das BZDs ansiolíticas, os fármacos mais consumidos foram o alprazolam, o lorazepam e o diazepam, 65,3% do total de embalagens dispensadas nesse período foi de BZDs de duração intermédia e 34,7% foi de longa duração. Entre as

BZDs hipnóticas, o estazolam foi a BZD mais vendida, seguida do zolpidem e brotizolam, sendo que também aqui existiu um predomínio das BZDs de duração mais curta em relação às de duração mais longa (curta duração: 59,0%, duração intermédia: 28,8% e longa duração: 12,2%).

Na generalidade, a utilização de BZDs parece estar estabilizada (Guedes e Carvalho 2009; Coutinho *et al.*, 2011). O relatório da Infarmed “Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012) apresenta o gráfico seguinte, referindo que embora os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos não tenham apresentado um crescimento tão acentuado, constituem o subgrupo de psicofármacos com maior nível de consumo.



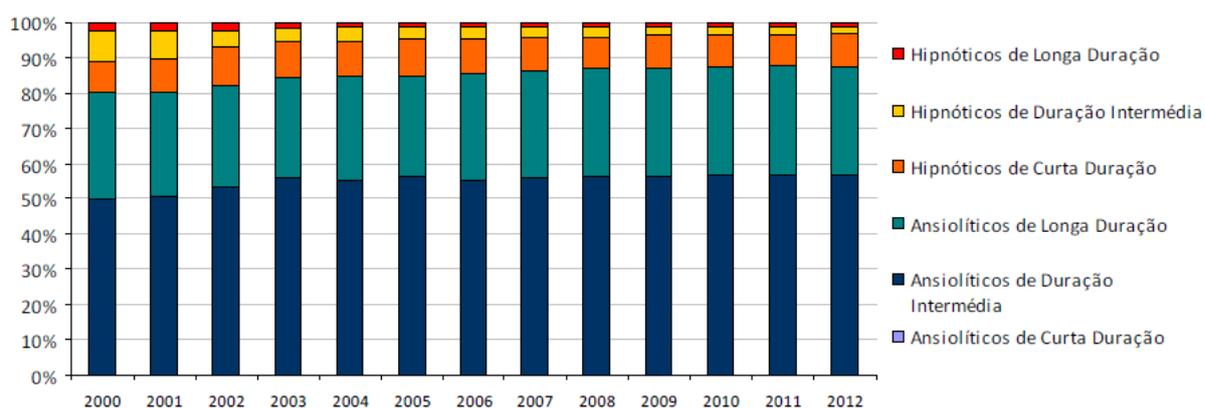
**Gráfico 1.** Evolução dos Medicamentos Psicofármacos, por Sub-Grupo Terapêutico entre 2000 e 2012 (*Adaptado de Infarmed, 2013*).

O estudo “Evolução do consumo de Benzodiazepinas em Portugal Continental entre 2000 e 2007” em regime ambulatorio na população do SNS (Sistema Nacional de Saúde) publicado em 2009 referencia existir maior consumo de BZDs nas faixas etárias mais elevadas (ainda que o uso de BZDs entre adolescentes e universitários tenha aumentado consideravelmente registando uma prevalência de 7,8%), havendo predominância pelo sexo feminino e por indivíduos desempregados ou reformados.

Segundo o relatório da Infarmed em 2005 relativamente ao período de 1999 a 2003, a utilização de BZDs revelou assimetrias geográficas. As sub-regiões que registaram menor consumo de BZDs foram Faro, Bragança e Viana do Castelo, enquanto Portalegre e Évora

apresentaram maior utilização. Relativamente ao tipo de BZDs, as ansiolíticas apresentaram maior consumo na região centro e menor consumo nas regiões do Algarve e do Alentejo (com exceção de Portalegre) enquanto que as BZDs hipnóticas apresentam maior consumo nas regiões do Alentejo, Lisboa e Vale do Tejo (Infarmed, 2005).

Já o relatório da Infarmed de 2013 revelou que o nível de utilização foi de 96 DDD (dose diária definida) por 1000 habitantes dia o que representa uma taxa de crescimento de 6% relativamente ao ano 2000. Em termos qualitativos verificou-se, entre 2000 e 2012, um aumento da proporção de utilização de BZDs ansiolíticas e uma diminuição das hipnóticas, especificamente das hipnóticas de duração intermédia e longa. Entre 2000 e 2012, as substâncias ativas que apresentaram um maior nível de consumo foram o alprazolam, o lorazepam e o diazepam, entre 2000 e 2012. Relativamente aos encargos do SNS verificou-se neste mesmo período uma diminuição dos encargos, sendo o valor em 2012 de aproximadamente 17 milhões de euros. A taxa média de comparticipação manteve-se na ordem dos 40% (Infarmed, 2013).



**Gráfico 2.** Evolução da utilização de BZD, por tipo e duração de ação, entre 2000 e 2012

(Adaptado de Infarmed, 2013).

### e) MECANISMO DE AÇÃO FARMACOLÓGICA

Como já referido, o recetor GABA<sub>A</sub> é o principal alvo das ações centrais das BZDs. O GABA é um neurotransmissor que abre canais de cloro, hiperpolarizando o neurónio e inibindo a formação de potencial de ação. Trata-se do neurotransmissor inibitório mais importante do SNC, estando envolvido em cerca de 35% de todas as sinapses (Danneberg e Weber, 1983). Existem recetores específicos do GABA, denominados A, B e C.

As BDZs são modeladores alostéricos positivos dos recetores do tipo A do  $\gamma$ -ácido aminobutírico (GABA<sub>A</sub>Rs). GABA<sub>A</sub>Rs são, portanto, canais de iões cloreto-seletivo que são fisiologicamente ativados pelo GABA. Estes canais são seletivamente permeáveis ao ião cloro e têm a forma de um cilindro que atravessa perpendicularmente a membrana neuronal. As paredes, formadas por subunidades proteicas, são dispostas numa paliçada circular que contém o recetor GABA<sub>A</sub> e o recetor das BZDs. Já os GABA<sub>B</sub>Rs são recetores metabotrópicos envolvidos na neurotransmissão inibitória lenta. Os GABA<sub>C</sub>Rs, por sua vez, são recetores ionotrópicos compostos por subunidades  $\rho$  (rho) que são classificadas, pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (IUPHAR), como subunidades da GABA<sub>A</sub>R. Os recetores GABA<sub>A</sub> são ativados pelo muscimol e bloqueados pela bicuculina enquanto os recetores GABA<sub>B</sub> são ativados pelo bacofleno e bloqueados pelo faclofeno (Osswald e Guimarães, 2004).

Tanto os GABA<sub>B</sub>Rs como os GABA<sub>C</sub>Rs não são sensíveis às BZDs pelo que as BZDs são apenas moduladoras dos GABA<sub>A</sub>Rs. Três tipos de substância podem ligar-se aos locais de ligação das BZDs, distinguindo-se estas pelo seu tipo de modulação: modeladores alostéricos positivos – agonistas, moduladores alostéricos negativos – agonistas inversos e antagonistas (Campo-Soria *et al.*, 2006).

Os moduladores alostéricos positivos (ex: diazepam, zolpidem) potenciam a função do GABA<sub>A</sub>Rs, havendo diversos estudos que defendem que o diazepam aumenta a

condutividade dos canais e a probabilidade de abertura dos canais induzida por uma possível modificação de conformação que permite um aumento de afinidade do recetor para o GABA. Já o flunitrazepam diminui a desativação do recetor em cerca de 50%, pelo aumento da dessensibilização do recetor (Hollister, 1993). Outros estudos demonstraram que as BZDs tanto aumentam a taxa de associação de GABA como aumentam a taxa de dissociação (Roger, 1994; Mellor e Randall, 1997). Também é defendido que o diazepam aumenta a afinidade aparente do recetor, não por alterar a afinidade do estado fechado, mas por inverter o equilíbrio em direção ao estado aberto de alta afinidade (Campo-Soria *et al.*, 2006).

Os modeladores alostéricos negativos têm efeitos opostos, diminuindo a afinidade para o GABA e sendo ansiogênicos e proconvulsivantes. Os antagonistas, como o flumazenil, não afetam a resposta do GABA nem a sua afinidade. Contudo, o flumazenil liga-se ao local de ligação da BZD e compete com o ligante dos modeladores alostéricos positivos. Desta feita, acaba por atuar como um antagonista competitivo e inibir a modulação alostérica positiva, sendo correntemente usado na prática clínica para tratamento de overdose por BZDs (Hood *et al.*, 2009).

Os GABA<sub>A</sub>Rs funcionais compreendem a combinação de cinco subunidades derivadas de sete principais famílias de subunidades de recetores ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$  e  $\theta$ ); muitas destas subunidades existem como múltiplas isoformas (por exemplo  $\alpha 1-6$ ,  $\beta 1-3$  e  $\gamma 1-3$ ), sendo, contudo, a  $2\alpha-2\beta-1\gamma$  a mais frequente (Sieghart e Sperk, 2002). Os GABA<sub>A</sub>Rs encontram-se frequentemente nos locais sinápticos, maioritariamente pós-sinápticamente, sendo que alguns se expressam exclusivamente peri e extrassinápticamente, como a subunidade  $\delta$  (Campo-Soria *et al.*, 2006). Apesar disso, não existem diferenças funcionais dos diferentes recetores GABA<sub>A</sub> que possam explicar diferenças farmacológicas entre as BZDs usadas na prática clínica (Osswald e Guimarães, 2004).

O recetor  $GABA_A$  é um complexo macromolecular conformado por locais de ligação específicos para vários ligandos: seu agonista GABA e moduladores alostéricos, tais como BZDs, barbitúricos e esteroides. As BZDs atuam somente ao nível dos recetores  $GABA_A$  que contêm a subunidade  $\gamma$  (Reynolds *et al.*, 2012).

Genericamente, as BZD são substâncias que potencializam o efeito do GABA fisiológico no seu próprio recetor. Exercem a sua ação aumentando a afinidade do GABA para o seu recetor, bem como a frequência de abertura dos canais de cloro, sem modificar a condutividade do mesmo nem o tempo de abertura do canal (Kelly *et al.*, 2011).

São reconhecidos três subtipos de recetores para BZDs que se diferenciam pela sua estrutura, localização e afinidade de ligandos: os BZ1 têm alta afinidade para o zolpidem e encontra-se em maior densidade no cerebelo, córtex cerebral, hipocampo e células cromafins da glândula suprarrenal; os BZ2, com alta afinidade pelas BZDs e localizam-se principalmente na medula espinal, córtex cerebral, hipocampo e células cromafins da glândula suprarrenal; e os BZ3, com alta afinidade para as BZDs e não se encontram associados aos recetores  $GABA_A$  localizando-se no fígado, rim, testículo e suprarrenal (Korolkovas e Burckhalter, 1988).

São conhecidos diversos estados para os referidos recetores, estando inerente a cada um deles diferentes estados de afinidade. Assim, a afinidade dos agonistas é mais elevada para os estados abertos ( $A^*$ ,  $AR^*$  e  $A_2R^*$ ) comparativamente aos estados fechados (R, AR, e  $A_2R$ ). O mecanismo pelo qual as BZDs, tais como o diazepam, melhoram a função do recetor GABA é denominado de alostérico. Neste sentido, significa que o diazepam se liga num local distinto do agonista (GABA), como vieram demonstrar diversos estudos (Campo-Soria *et al.*, 2006). É sabido há largas décadas que o diazepam pode aumentar a afinidade do GABA para o seu local de ligação, alterando a sensibilidade do recetor, ao redirecionar o equilíbrio entre os estados R e  $R^*$  de tal forma que mais recetores se encontrem no estado aberto. Assim, quanto mais recetores se encontrarem em estados abertos de alta afinidade,

maior será a sensibilidade para a ativação GABA-mediada. Estudos unidirecionais propuseram um mecanismo mais específico, pelo qual o diazepam aumenta a taxa a que os recetores monoligantes abrem, estando envolvidas tipicamente duas moléculas de GABA que se ligam à porta do poro (Rogers *et al.*, 1994). Contudo, não está claro como a ligação de diazepam alcança essa ação particular. Foi também documentado que o diazepam pode aumentar a condutividade de recetores individuais GABA<sub>A</sub> (Campo-Soria *et al.*, 2006).

Um estudo anterior (Chang *et al.*, 2000) defendeu ainda que a ativação do recetor GABA<sub>A</sub> para a esmagadora maioria dos recetores, implicará, na ausência de agonista, que exista um impulso de GABA na fenda sináptica, para tornar os estados AR e A2R no estado A2R aberto. Para os estados não ligantes e monoligantes, será necessário o envolvimento de moduladores de recetores GABA seletivo (Chang *et al.*, 2000).

De qualquer forma, está patente que o mecanismo de ação das BZDs confere segurança a esta classe farmacológica, tendo em conta que os seus efeitos dependem da libertação pré-sináptica de GABA, evitando uma exacerbação do efeito farmacológico.

## **f) FARMACOCINÉTICA**

Todas as BZDs têm o mesmo mecanismo de ação e efeitos adversos similares, no entanto, diferem nas suas características farmacocinéticas. São essas diferenças que lhes conferem características que definem a escolha de um fármaco em detrimento de outro, conferindo ao conhecimento da farmacocinética das BZDs uma inegável importância clínica.

### **A - Absorção**

A maioria das BZDs (exceto o clorazepato) são absorvidas adequadamente após administração oral, sendo que com o estômago mais cheio a absorção leva mais tempo, embora a taxa de absorção total não diminua. As BZDs apresentam

características ligeiramente básicas, sendo por isso absorvidas mais eficazmente no pH elevado encontrado no duodeno. Dada a sua lipossolubilidade, atravessam facilmente as barreiras biológicas por difusão simples, sendo que alguns destes compostos poderão também ser seguros em administração intravenosa pela sua boa hidrossolubilidade. Os antiácidos podem alterar a absorção das BZDs, portanto, é recomendado um espaçamento de tempo entre a toma destes dois fármacos (Katzung, 2013).

O pico plasmático após a administração oral é alcançado entre a meia hora e a oitava hora após a ingestão. Este facto aplica-se na prescrição de BZDs, tendo em conta os diferentes sintomas apresentados. Por exemplo, um doente com insónia inicial vai exigir uma BZD com um início de ação mais precoce, como o diazepam, administração oral, cujo pico de concentração ocorrerá nas duas horas seguintes, enquanto que um doente com insónia terminal deverá tomar uma BZD cujo pico plasmático seja mais distante no tempo (clonazepam). À semelhança de muitos outros fármacos, a BZD com absorção mais rápida terá um pico plasmático maior do que outra com absorção mais tardia (Osswald e Guimarães, 2004).

A taxa de absorção pela administração sublingual (clonazepam, alprazolam, lorazepam) é apenas ligeiramente maior, pelo que a sua utilidade é reduzida aos doentes com dificuldade na deglutição ou se requerermos uma absorção rápida e o estômago se encontrar cheio. A taxa de absorção por via intramuscular varia consoante o tipo de substância e o local de aplicação. Opta-se pelos músculos com maior irrigação, como o deltoide. Relativamente à via endovenosa é utilizada frequentemente para sedação pré-anestésica (midazolam) e para o tratamento de convulsões (lorazepam, diazepam). No campo da psiquiatria, utiliza-se em caso de emergência, como por exemplo no tratamento da distonia laríngea por antipsicóticos que não respondeu ao tratamento com anticolinérgicos. A perfusão deve ser lenta (1-2 minutos) para evitar o risco de depressão respiratória e no caso

do diazepam a solução não deve ser diluída para evitar precipitação do fármaco (Goodman e Gilman, 2007).

**Tabela 2.** Doses orais equivalentes, início de ação e tempo de semivida alfa (Infarmed, 2005)

Fármaco	Dose oral equivalente (mg)	Início de ação após dose oral	Tempo de semivida alfa
Clonazepam	0,25	Intermédio	Intermédio
Alprazolam	0,5	Intermédio	Intermédio
Lorazepam	1	Intermédio	Intermédio
Bromazepam	3	Intermédio	Intermédio
Diazepam	5	Rápido	Intermédio
Midalozam	7,5	Intermédio	Curto
Oxazepam	15	Intermédio-lento	Intermédio
Triazolam	0,25	Intermédio	Curto

## B - Distribuição

As BZDs respondem a uma cinética bicompartimental, sendo que a velocidade de distribuição depende essencialmente da perfusão tecidual, da ligação às proteínas plasmáticas e ainda das propriedades físico-químicas do fármaco em questão. Assim que a substância ingressa no organismo, é distribuída pelo plasma e outros tecidos bem perfundidos como o SNC, onde atinge concentrações semelhantes às do plasma, na busca por um equilíbrio de concentração. Numa primeira fase, fase  $\alpha$ , ocorre uma diminuição do fármaco no plasma devida à distribuição em si, e não propriamente ao metabolismo da substância. Passado algum tempo, a concentração plasmática diminui até se equiparar à dos tecidos periféricos. A partir daí a eliminação da substância no componente plasmático depende fundamentalmente dos processos de metabolismo e excreção, ocorrendo a denominada fase  $\beta$ . De realçar que quando uma BZD é administrada numa dose única, a velocidade com que esta entra na fase  $\beta$  (latência de ação) e é removida do compartimento plasmático (duração da ação) depende principalmente da fase  $\alpha$ . Desta feita, as BZD mais solúveis terão menor tempo de latência e uma menor duração de ação. Isto é válido para os modelos bicompartimentais, ou seja, quando é administrado por via endovenosa, por

exemplo. Quando o fármaco é administrado por via oral, são levadas em conta muitas outras variáveis na previsão da velocidade de início de ação da BZD. Tomemos como exemplo o midazolam, um fármaco altamente lipossolúvel, que quando administrado por via intravenosa tem uma latência de ação muito baixa e uma duração de ação posterior à primeira dose muito curta, sendo por isso usado para sedação pré-anestésica, enquanto que quando administrado por via oral tem uma grande latência de ação, ainda maior que outras BZDs altamente lipossolúveis como o diazepam. Isto acontece devido ao maior efeito de primeira passagem relativamente ao diazepam (Osswald e Guimarães, 2004).

Quando o fármaco é administrado em doses repetidas, o processo é diferente. Neste caso, os locais de ligação periféricos do fármaco encontrar-se-ão ocupados, dependendo fundamentalmente da fase  $\beta$  a depuração da substância do plasma (metabolismo e excreção). Portanto, quando as BZD são administradas repetidamente, a duração de ação do fármaco dependerá do tempo de semivida do fármaco (Goodman e Gilman, 2007).

Relativamente aos doentes que são tratados cronicamente com BZDs de elevada potência e tempo de semivida curto ou intermédio, como o alprazolam, midazolam ou triazolam, pode ocorrer efeito rebound (reaparecimento dos sintomas que estão a ser tratados) se os períodos de interdosagem forem prolongados, tendo em conta que neste caso a duração de ação depende da fase  $\beta$  e dos seus metabolitos ativos (Goodman e Gilman, 2007).

As BZDs ligam-se em alta percentagem às proteínas plasmáticas, ainda que não se descrevam interações de elevada importância do ponto de vista farmacocinético (Katzung, 2013). As diferenças existentes entre as diversas BZD relativamente à percentagem de união a proteínas depende fundamentalmente da liposolubilidade de cada composto, ainda que todas sejam consideradas altamente lipossolúveis. Atravessam a barreira placentária e passam para o leite materno (Osswald e Guimarães, 2004).

### **C - Metabolismo**

As BZDs são metabolizadas pelo sistema microsomal hepático onde sofrem desmetilação e hidroxilação (reações de fase I) para formar produtos farmacologicamente ativos. Estes, por sua vez, são subsequentemente conjugados com ácido glucurónico (reação de fase II) para formar metabolitos mais hidrosolúveis, que são inativos do ponto de vista farmacodinâmico e que são rapidamente excretados na urina. O sistema enzimático envolvido é o citocromo P450 e as isoenzimas são maioritariamente CYP3A4 e CYP2C19. Por exemplo, tanto o oxazepam como o temazepam e o lorazepam não sofrem reações de fase I e são diretamente conjugados com o ácido glucurónico, facto bastante importante para os doentes com hepatopatia crónica e idosos, pois será preferível prescrever estes fármacos em detrimento de outros por serem mais inócuos para o fígado (Osswald e Guimarães, 2004).

Alguns dos metabolitos intermediários das BZD, tais como o desmetildiazepam (nordiazepam) ou desalquilflurazepam, têm um tempo de semivida longo (72 e 100 horas, respetivamente) e quando as BZD são administradas em doses repetidas, estes constituem o composto ativo predominantemente no plasma. Por outro lado, os metabolitos do midazolam, triazolam e alprazolam têm pouca relevância clínica, uma vez que têm um tempo de semivida curto (menos de 6 horas) (Goodman e Gilman, 2007).

### **D - Eliminação**

Os compostos glucoronizados e seus metabolitos hidrossolúveis eliminam-se facilmente por filtração glomerular, na urina, e poderão ainda ser eliminados pela transpiração, saliva e leite materno (Katzung, 2013).

### **g) FARMACODINAMIA**

As BZDs provocam efeitos a vários níveis devido às suas ações. O efeito ansiolítico é consequência da ação sobre as áreas corticais e possivelmente límbicas enquanto que o efeito hipnótico é dado pela ação ao nível da formação reticular. O efeito anticonvulsivante é exercido sobre o córtex cerebral e tronco cerebral, ao passo que o efeito miorelaxante advém por ação direta sobre a espinhal medula e de forma indireta devido ao seu efeito ansiolítico. Por fim, o efeito amnésico é devido à ação sobre o hipocampo (Goodman e Gilman, 1997).

Todas as BZD partilham a maioria dos efeitos terapêuticos, contudo, as indicações de cada um deles devem-se a características farmacocinéticas e à potência de cada uma delas (Goodman e Gilman, 1997).

### **h) INDICAÇÕES**

As indicações desta classe farmacológica, como abordaremos mais à frente são: ataques de pânico, fobia social, fobia simples, ansiedade situacional, perturbação de ansiedade generalizada, stress pós-traumático, quadros de depressão com ansiedade, insónia, quadros de abstinência alcoólica, quadros de catatonia e acatisia induzida por neurolépticos (Osswald e Guimarães, 2004).

### **i) EFEITOS ADVERSOS**

Os efeitos que se observam com maior frequência são sonolência, sedação, fadiga, cefaleia, vertigem, alterações cognitivas (confusão, desorientação, perturbações amnésicas), alterações motoras (diminuição da coordenação e relaxamento muscular excessivo). Em geral são efeitos dose-dependentes e aparecem mais frequentemente em idosos. As BZDs condicionam uma diminuição da capacidade para conduzir veículos ou manusear máquinas. Com menor frequência, as BZDs podem produzir: efeito paradoxal, aumento de peso, rush cutâneo, alterações digestivas, perturbações menstruais, alteração da função sexual e

agranulocitose (muito raramente). Relativamente ao efeito amnésico, as BZD podem produzir fenómenos dissociativos e amnésia anterógrada transitória. Aproveita-se este efeito para indução anestésica (midazolam), contudo nos outros fármacos é um efeito não desejado. Os fármacos como o triazolam, de curta ação e alta potência, são os que mais frequentemente se associam a este efeito não desejado (Uzun *et al.*, 2010).

Quanto ao efeito paradoxal, o seu surgimento é raro e parece relacionar-se com a dose. Pode manifestar-se como ansiedade, irritabilidade, euforia, inquietude, insónia, alucinações, ideação paranoide, conduta hipomaníaca, ideação depressiva e ideação suicida. A sua incidência é usualmente maior em doentes com transtornos psiquiátricos prévios. Menos frequentemente, pode ocorrer ainda taquicardia e sudorese. Este efeito pode verificar-se em qualquer BZD, contudo, observou-se mais frequentemente com clordiazepóxido, diazepam, alprazolam e clonazepam (Osswald e Guimarães, 2004).

Durante a tentativa de interrupção de um consumo de longa duração (mais de 6 meses) cerca de um terço dos consumidores ficam sujeitos a diversos sinais e sintomas, tais como, ansiedade, insónia, espasmos musculares e hipersensibilidade ao nível da perceção. Infrequentemente, podem surgir episódios de psicose (Uzun *et al.*, 2010).

O consumo de longa duração para além do aconselhável é frequente sendo que a sua eficácia e efeitos associados ainda se encontram pouco documentados. Contudo, a dependência e a possibilidade de um aumento de mortalidade associado a estes fármacos, especialmente na terceira idade, têm suscitado alguma preocupação e polémica (Gould *et al.*, 2014).

Dados epidemiológicos recentes demonstraram, ainda, uma associação entre o consumo de BZDs e o risco de desenvolvimento de demência tipo Alzheimer (Haute Autorité de la Santé, 2015).

## j) BDZs E SEUS EFEITOS FARMACOLÓGICOS

### Prática Clínica

• **Perturbações de ansiedade:** A origem da ansiedade pode estar relacionada com níveis elevados de serotonina, norepinefrina e dopamina (DA). As BZDs surtirão efeito terapêutico ao aumentarem o efeito inibitório GABA nestas vias neurotransmissoras. Muitos estudos demonstram a eficácia do uso das BZDs no tratamento da perturbação da ansiedade generalizada e outros distúrbios relacionados com ansiedade, tais como ataques de pânico (Hollister *et al.*, 1993). Esses estudos defendem, maioritariamente, que as BZDs são mais indicadas para o tratamento de perturbações de ansiedade do que outras classes medicamentosas como os barbitúricos e antipsicóticos. Relativamente aos antidepressivos (nomeadamente os inibidores seletivos de recaptção da serotonina) são também utilizados para este fim, contudo as BZDs possuem a vantagem de um rápido início de ação em comparação com outros fármacos (buspirona, venlafaxina, ISRS) e/ou recorrendo a psicoterapia (terapia cognitiva comportamental, meditação, exercício físico), que levam mais tempo a produzir efeito (2 a 4 semanas). Além disso, contrariamente aos antidepressivos, as BZDs não induzem agitação nem nervosismo no início do tratamento. Contudo, impõem uma apreciação cuidadosa do ponto de vista do risco-benefício. Devido ao seu risco de dependência, deveremos limitar o seu consumo a curtas fases de tratamento. Em contexto de ansiedade, deverão ser tomadas, no máximo, até quatro semanas, para compensar o atraso de início de ação dos ISRS/ADT (antidepressivos tricíclicos) ou para atenuar os estados de ansiedade que acompanham, por vezes, a toma destes últimos fármacos. A prescrição das BZDs no domínio da ansiedade tem ainda lugar no caso de fobias pontuais, como viagens de avião ou falar para um grande público (Hollister *et al.*, 1993)

• **Distúrbios do sono:** As BDZs são usadas no tratamento da insônia, podendo ajudar a iniciar o sono, reduzindo o tempo de latência, bem como a mantê-lo, ao produzir um aumento do estágio 1 e 2 do sono e uma diminuição do sono REM (Rapid Eye Movemen) e delta (Hollister *et al.*, 1993). O aumento do tempo total do sono deve-se, portanto, a um aumento do sono de tipo NREM (non-rapid eye movements) (Hollister *et al.*, 1993; Osswald e Guimarães, 2004).

• **Ataques convulsivos:** As BDZs podem ser usadas no tratamento de epilepsia em crianças e em adultos, usando-se midazolam e diazepam. É frequente os doentes desenvolverem tolerância aos efeitos anticonvulsivantes, contudo, as BDZs continuam a ser amplamente administradas no tratamento de emergências convulsivas reduzindo a taxa de mortalidade associada a ataques epiléticos (Hollister *et al.*, 1993).

• **Espasmos musculares:** As BDZs também podem ser eficazes como relaxantes musculares. Poderão, assim, ser aplicadas em situações de lesões desportivas, má posições, torcicolos e outro tipo de limitações de movimentos (Osswald e Guimarães, 2004).

• **Amnésia anterógrada:** As BDZs podem induzir amnésia anterógrada. Esta particularidade das BZD pode ser usada como um efeito benéfico como por exemplo em procedimentos cirúrgicos para reduzir trauma psicológico. Este efeito também tem sido usado para propósitos ilegais. Por exemplo, o Flunitrazepam tem sido citado como uma droga de rapto/violação, devido à sua rápida farmacocinética e à sua capacidade de induzir uma acentuada amnésia (Hollister *et al.*, 1993).

Dada a maior aplicação das BZDs nas perturbações de ansiedade e na insónia, desenvolvem, de seguida, mais aprofundadamente as referidas indicações terapêuticas:

### **i) Ansiedade**

A ansiedade não é propriamente doença ou sintoma de doença, constitui uma emoção básica, uma condição humana essencial ao desempenho e adaptação do homem. Neste âmbito, podemos distinguir dois tipos de resposta possíveis: uma ansiedade “adaptativa”, fisiológica, que nos permite ajustar o comportamento em função das circunstâncias sem que haja prejuízo de função ou diminuição de qualidade de vida e o tipo de resposta psíquica, mental, cerebral que causa prejuízo de função ou incapacitação, sensação de desconforto somático e acentuada queda de qualidade de vida. Quando a ansiedade atinge patamares patológicos existirá a exigência de intervenção terapêutica (Bueno, 2012).

De seguida, apresentam-se as principais características das diferentes perturbações do espectro da ansiedade.

#### **A - Perturbação da Ansiedade generalizada**

As principais características da ansiedade generalizada são os medos desproporcionais e uma inquietude permanente, com marcado impacto no funcionamento global, num período superior a 6 meses (DSM-IV). Os doentes padecem de sintomas físicos de medo, agitação, irritabilidade, afetação da concentração, contraturas musculares, perturbação do sono e fadiga. É também comum nestes indivíduos a crença contínua de que um ente próximo esteja gravemente doente ou em perigo (Rosser *et al.*, 1995; Keck *et al.*, 2011).

## **B - Perturbação de pânico**

Transtorno do pânico, também conhecido por Síndrome do pânico, caracterizado por frequentes crises agudas de pânico. Estes fazem-se acompanhar de um medo intenso e/ou de um mal-estar, juntamente de 4 ou menos sobre 14 sintomas somáticos e psíquicos (DSM-IV). Os sintomas refletem uma preparação por parte do organismo para fugir ou lutar contra uma ameaça irreal ou exagerada (fight-or-flight response) devido a desequilíbrios dos níveis de serotonina e GABA nas áreas em redor do hipocampo e amígdala cerebelosa. Assim sendo, através do SNC, nomeadamente da inervação simpática e consequente libertação da adrenalina, diversas alterações fisiológicas ocorrem como: aumento da frequência cardíaca, aumento da frequência respiratória e sudorese (a fim de diminuir a temperatura dos músculos). Nos ataques de pânico, poderão ocorrer, portanto, tremores, dispneia, palpitações, dor torácica, afrontamentos, calafrios, sensação de queimadura, sudorese, náuseas, tonturas, hiperventilação, parestesia, sensação de asfixia, dificuldade de movimentação e desrealização (Keck *et al.*, 2011). Geralmente, uma crise de pânico atinge o seu paroxismo em 10 minutos e dura, em média, 30 a 45 minutos. O doente tem medo, por exemplo, de sofrer de uma doença orgânica grave, como um enfarte do miocárdio ou um acidente vascular cerebral. Existe um desenvolvimento frequente de comportamentos de evitamento/agorafobia e medos antecipatórios (medo de ter medo) (Rosser *et al.*, 1995; Keck *et al.*, 2011).

## **C - Agorafobia**

Cerca de dois terços dos doentes que sofrem de perturbação de pânico apresentam simultaneamente agorafobia, que é caracterizada pelo medo de certos locais ou de certas situações em que será difícil o abandono dos mesmos ou obter cuidados médicos na eventualidade de ocorrer um ataque de pânico. Exemplos disso serão eventos com grandes

multidões, filas extensas de trânsito, viagens em transportes públicos, ou ainda uma grande planície deserta (Rosser *et al.*, 1995; Keck *et al.*, 2011).

#### **D - Fobias sociais**

Este transtorno é caracterizado pela crença exagerada e duradoura do doente de que os outros o olham de forma negativa, julgando-o, em diversas situações do dia a dia, o que causa estados de ansiedade e desconforto importantes. Está associado a sintomas físicos e cognitivos. Normalmente, os indivíduos afetados têm receio de falar em público, falar com desconhecidos ou de se exporem à crítica dos outros (Keck *et al.*, 2011).

#### **E - Fobias específicas**

Uma fobia específica designa um medo excessivo e exagerado de certos objetos ou certas situações, como por exemplo, medo de algum animal, de sangue, do escuro, de andar de avião (Keck *et al.*, 2011).

#### **ii) Insónia Primária**

Dentro do espectro das alterações do sono, encontram-se os distúrbios primários do sono. Estes não se relacionam com uma afeição psiquiátrica, uma doença médica ou dependência a um fármaco, pensando-se que estejam ligados a alterações dos mecanismos que regulam o sono e a vigília, que se agravam devido a fatores de condicionamento (American Psychiatric Association, 1990). As perturbações primárias do sono dividem-se em dissonias (caracterizadas por produzir sonolência diurna excessiva ou dificuldade para iniciar e/ou manter o sono) e em parassonias (caracterizadas pela presença de condutas anormais associadas ao sono, tal como é o caso do sonambulismo e sonilóquia). A insónia primária encaixa-se, portanto, no quadro das dissonias, cujas características fundamentais assentam na dificuldade para iniciar ou manter o sono e ainda na sensação de não ter tido um

sono reparador durante um período superior a um mês. O cenário de dificuldade para iniciar o sono e de interrupções do mesmo ao longo da noite é bem mais frequente do que a queixa isolada de sono não reparador (Monti, 2000).

A insónia primária associa-se a um elevado nível de alerta fisiológico e psicológico, em que a preocupação e o incómodo intensos sobre o facto de não se conseguir dormir contribuem como um condicionamento negativo importante na insónia. A insónia crónica pode levar a condições clínicas significativas e ainda a uma deterioração pessoal e social do quotidiano do doente. Concretamente, ocorre com frequência, a diminuição da sensação de bem-estar durante o dia, alteração do estado de ânimo e da motivação, diminuição da atenção e da concentração, falta de energia e aumento da sensação de cansaço e mal-estar. A alteração crónica do sono pode ainda constituir um fator de risco para o aparecimento posterior de perturbações de ansiedade e depressão (Morin, 1996). Os doentes com insónia primária crónica acabam por consumir inadequadamente diversos hipnóticos e álcool para favorecer o sono, bebidas com cafeína e outros estimulantes para combater a fadiga diurna (Monti, 2000).

## **I) PRECAUÇÕES**

Na prescrição desta classe farmacológica deve ter-se em atenção doentes de idade avançada, debilitados ou crianças com disfunção renal ou hepática. Pode ser necessário dar uma dose inicial mais reduzida, pela menor capacidade de eliminação de BZDs. Relativamente a gravidez e amamentação, atendendo ao facto do clordiazepóxido atravessar a barreira placentar, a relação risco-benefício deverá ser bem avaliada, pois o seu consumo pode causar sedação no recém-nascido, dificuldades de alimentação e perda de peso (Goodman e Gilman, 2007).

### **m) INTERCÇÕES FARMACOLÓGICAS**

As interações farmacológicas mais significativas são as interações com outras substâncias depressoras do SNC como o álcool, barbitúricos, analgésicos narcóticos, anticonvulsivantes e fenotiazinas pelo efeito de adição que pode ocorrer. Um agravamento da depressão do SNC também pode ocorrer se forem consumidos concomitantemente com BZDs, antidepressivos, antipsicóticos, antidepressores tricíclicos e anti-histamínicos (Goodman e Gilman, 2007).

Relativamente a interações ao nível da metabolização hepática, nomeadamente do citocromo P450, a cimetidina interfere com o diazepam, aumentando o seu tempo de semivida (Katzung, 2013).

### **n) DOSE TÓXICA E INTOXICAÇÃO**

As BZDs não são considerados fármacos propriamente perigosos em sobredosagem. Os efeitos de sobredosagem de BZDs variam amplamente. Pode não ocorrer nenhuma alteração ou podem ocorrer amnésia, apatia, arreflexia, ataxia, confusão, disartria, dispneia, sono prolongado, sendo que o risco de depressão respiratória/cardiovascular e morte é bastante diminuído (Lader, 2012). É fundamental averiguar se existe consumo concomitante de outros depressores do SNC, pois aí sim, existe um risco considerável de depressão respiratória grave. Doentes em sobredosagem de BZDs são relativamente frequentes. A causa pode ser acidental, contudo existe também uma elevada prevalência de tentativas de suicídio com recurso a esta classe farmacológica. O alprazolam é dado como a BZD mais tóxica em sobredosagem. Estudos efetuados em diversos animais apontam para uma toxicidade bastante baixa e um perfil de segurança bastante aceitável, contudo, é importante monitorizar estas situações, especialmente em idosos e doentes com patologia hepática (Osswald e Guimarães, 2004).

Caso estejamos perante uma intoxicação por BZDs, o doente deverá ser monitorizado do ponto de vista hemodinâmico e submetido a ventilação assistida. Relativamente à(s) BZD(s) em sobredosagem, o tóxico deverá ser extraído do organismo o quanto antes, dependendo o método da via de administração em causa. Como a causa mais comum neste tipo de situações é a oral, recorre-se frequentemente à indução do vômito e à lavagem gástrica. Atuando do ponto de vista da eliminação do tóxico, damos diuréticos ou recorreremos à diálise ou hemoperfusão (Osswald e Guimarães, 2004). Neste tipo de situações, existe ainda a hipótese de utilizarmos flumazenil, o antídoto das BZDs. As guidelines NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (2004) advogam que o seu uso pode, efetivamente, evitar uma futura admissão numa Unidade de Cuidados Intensivos, aconselhando essas mesmas guidelines o uso de flumazenil em doentes que apresentem alguma deterioração da consciência, alertando, contudo, para o facto de que o antídoto não deve ser utilizado se se tratar de um doente dependente de BZDs. Se tiver ocorrido consumo concomitante de pró-convulsivantes, antidepressivos tricíclicos ou ainda se existir história de epilepsia, o seu uso também estará contraindicado. Já a National Poisons Information Service (Toxbase), defende que o uso do flumazenil deve ser raramente requerido em casos de sobredosagem de BZDs, dado os riscos de convulsões e arritmias cardíacas, entre outros. A decisão de administrar ou não este agente terapêutico não se revela linear, sendo necessárias ponderação e discussão clínica caso a caso (Thomson *et al.*, 2006).

## IV.2. TOLERÂNCIA, DEPENDÊNCIA E SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA DE BENZODIAZEPINAS

### IV. 2.1 - Revisão de conceitos-base

Antes de abordar a temática da tolerância e da dependência em relação às BZDs, será importante esclarecer o significado de alguns termos relacionados. Quando falamos em abuso de substâncias, falamos de substâncias ilícitas, como por exemplo a cocaína. Já o uso indevido de drogas refere-se ao uso impróprio de substâncias prescritas, ou ao uso dessas substâncias para fins não-terapêuticos. Neste cenário encaixa-se a morfina ou as BZDs. Muitas vezes, a linha que separa o uso indevido do abuso é bastante tênue.

O **abuso** trata-se de um padrão mal adaptativo do uso da substância, além das normas standard que acarretam consequências sociais, conflitos interpessoais ou problemas legais (DSM-IV 305.40). Já o **uso indevido** refere-se ao uso inapropriado da substância, como o seu consumo numa maior quantidade de tempo do que o suposto, ou em doses maiores que as recomendadas. Poderemos falar, ainda, de uso nocivo quando está presente um padrão de uso da substância psicoativo que causa danos à saúde física ou mental (ICD-10). A intoxicação trata-se de um estado de consumo excessivo de uma substância, estando associado a sintomas específicos (DSM-IV 292.89).

Contudo, os termos **tolerância**, **dependência** e **abstinência** podem ser definidos com base nas suas ações fisiológicas, aplicando-se quer a substâncias prescritas como a não-prescritas (ilícitas). A **tolerância** consiste na diminuição do efeito de uma substância devido ao uso continuado. A primeira administração de uma substância produz uma curva de dose-resposta característica, que quando ocorre tolerância, se vai desviando para a direita, de forma que serão necessárias doses maiores para produzir a mesma resposta. O efeito oposto, denomina-se sensibilização (ou tolerância inversa), ocorre quando a administração repetida

de uma substância provoca um maior efeito com a mesma dose, ou quando é necessário diminuir a dose para que se obtenha o mesmo efeito (Camí e Farré, 2003).

A **dependência física** (fisiológica) constitui uma série de sinais e sintomas físicos adversos provocados pela abstinência de uma determinada substância. A dependência física é provocada por muitos mecanismos semelhantes aos da tolerância e constitui uma adaptação requerida por parte do organismo (Cloos, 2010). Os pontos de referência homeostáticos são alterados para compensar a presença da substância. Se o seu uso for interrompido, os pontos de referência alterados provocam efeitos inversos àqueles que ocorrem na presença da mesma. É por isso que a interrupção abrupta do uso de um sedativo/hipnótico provoca insônia, ansiedade e agitação (Camí e Farré, 2003).

A **dependência psicológica** e os mecanismos subjacentes são mais complexos de objetivar mas podem ocorrer, inclusivamente, com substâncias que não causem tolerância e dependência física. Este tipo de dependência afeta o sistema de recompensa encefálico, na medida em que o consumo da dada substância é considerado como recompensador e surge a compulsão de continuar a usá-la. A interrupção do seu uso leva a respostas como disforia e obsessão relativamente à substância. Podemos, assim, dizer que ambas as dependências são causadas por alterações nos processos de homeostase, ocorrendo em regiões diferentes do encéfalo (Camí e Farré, 2003).

É ainda importante destrinçar as diferenças entre dependência e *addiction*. O último termo refere-se ao comportamento compulsivo de uso e procura da substância, interferindo com o quotidiano do doente e levando à degradação crescente da sua vida. Desta feita, dependência não implica necessariamente *addiction*. A tolerância e a dependência são adaptações fisiológicas normais ao uso contínuo de uma substância, enquanto que *addiction* representa um padrão mal-adaptativo, de perda de controlo. *Addiction* trata-se portanto de um fenómeno mais global, acarretando um prejuízo e sofrimento clínico significativos, evidenciado por três ou mais características, que incluem tolerância, abstinência e abandono

ou redução de importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas em razão do uso da substância, durante um período de 12 meses (American Psychiatric Association, 1990).

Por sua vez, **síndrome de abstinência** refere-se ao conjunto de sintomas físicos e psicológicos presentes na descontinuação de uma substância (DSM-IV 292.0). As suas manifestações clínicas aparecem mais ou menos rapidamente após a interrupção do fármaco. A cronologia das manifestações depende da cinética da molécula em questão: quanto menor o tempo de semivida, mais intenso serão as manifestações do síndrome de abstinência. Os sintomas são bastante polimorfos mas incluem ansiedade, irritabilidade, perturbações do sono, dores difusas, alterações sensoriais e do trato digestivo e hipotensão ortostática.

**Tabela 3.** Sintomas mais frequentes da Síndrome de Abstinência de BZDs.

<b>Sintomas Ligeiros</b>		<b>Sintomas graves</b>
<b>Físicos</b>	<b>Psiquiátricos</b>	
Tremores	Irritabilidade	Convulsões
Palpitações	Inquietação	Alucinações
Sudorese	Agitação	Delírio
Letargia	Dificuldade de concentração	
Náuseas	Insónias	
Vômitos	Pesadelos	
Anorexia	Disforia	
Cefaleias	Falta de memória	
Síndromes gripais	Despersonalização	
Milagias		

Nas suas formas mais severas, pode acompanhar-se de delírio psicótico, convulsões e alucinações. Se as BZDs forem aplicadas durante um curto período de tempo (1-2 semanas) em doses moderadas, não causarão dependência nem síndrome de abstinência. No entanto, vários estudos demonstraram que entre 20-100% dos doentes medicados com BZDs durante longos períodos de tempo experienciarão sintomas de síndrome de abstinência (Uzun *et al.*, 2010).

#### **IV 2.2 - Causa / Mecanismo de Ação**

Diversos mecanismos contribuem para a dependência das BZDs. A compreensão dos mecanismos neuronais específicos subjacentes a estes fenómenos de tolerância e dependência é fulcral para o desenvolvimento de estratégias para reduzir este fenómeno de dependência.

##### **a) Recetores GABA/BZD**

Estudos em animais sugerem variados mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de tolerância e dependência das BZDs e manifestações de síndrome de abstinência (Podhorna, 2002). Mudanças na função do recetor GABA<sub>A</sub>/BZD, nos sistemas dos recetores serotoninérgicos, noradrenalinérgicos, colecistoconinérgicos, glutamatinérgicos e acetilcolinérgicos, metabolismo cerebral alterado, bem como alterações na função dos canais de cálcio, foram sugeridos como contributivos. Vários estudos apontaram para que existisse um fenómeno de regulação descrente do número de recetores após uma exposição crónica às BZDs. Teorias posteriores incluem o desacoplamento dos ligantes alostéricos entre o GABA e os locais de ligação das BZD, mudanças nas subunidades do recetor e ainda expressão do gene do recetor alterada (Bateson, 2002). Bateson (2002) pôs a hipótese que a tolerância devida ao consumo crónico de BZDs está associada à expressão aberrante dos genes dos recetores GABA<sub>A</sub>. Os sintomas da síndrome

de abstinência manifestar-se-ão quando estes recetores aberrantes funcionem sem a presença do fármaco (Bateson, 2002). Contudo, é importante relembrar que estes estudos em animais têm a limitação de poderem não corresponder ao ser humano, dada a maior complexidade do mesmo. Além disso, a dependência de um fármaco englobada num consumo alargado de outras substâncias constitui um cenário difícil de reproduzir em estudos experimentais.

### **b) Mecanismos neurobiológicos**

Evidências de modelos em animais e em humanos demonstram que o sistema dopaminérgico-mesolímbico está envolvido mediando as propriedades de recompensa em resposta às substâncias de abuso (Kelly *et al.*, 2011). A maior parte das substâncias de abuso são conhecidas por atuarem, primariamente, no sistema dopaminérgico-mesolímbico (Kelley e Berridge, 2002). Este sistema conecta a área tegmental ventral através do mesencéfalo ao córtex límbico, núcleo accumbens, amígdala, córtex frontal e outras regiões anteriores cerebrais. Em termos evolucionais, este sistema evoluiu de forma a responder a recompensas naturais, como a comida e o sexo, que foram fundamentais para a sobrevivência e a reprodução (Kelly *et al.*, 2011).

Embora haja uma heterogeneidade química e alvos moleculares distintos, uma característica comum e propriedade de todas as substâncias que causam dependência é que estas aumentam as concentrações de DA com alvo nas estruturas mesolímbicas. Todas as substâncias que conduzem a dependência aumentam os níveis de DA no sistema dopaminérgico-mesolímbico. Diversos estudos com macacos demonstraram o papel dos neurónios dopaminérgicos na sinalização do “reward error prediction”, mostrando estar envolvidos no processo relacionado com o valor intrínseco da recompensa. Mais especificamente, os neurónios dopaminérgicos excitam-se perante uma recompensa não previsível. A partir do momento que a recompensa se torna previsível, os neurónios dopaminérgicos alteram a sua fase de ativação da recompensa para a apresentação do

estímulo (clue). Finalmente, quando o estímulo está presente mas a recompensa é retida, os neurónios dopaminérgicos são inibidos. Ao contrário das recompensas naturais, as substâncias viciantes causam sempre um aumento dos níveis de DA para além da exposição à substância (Schultz, 1997).

Outra particularidade comum às substâncias potencialmente causadoras de dependência é a capacidade de induzir mudanças na plasticidade sináptica. Tem sido proposto que a dependência advém de estádios de plasticidade sináptica. Neste modelo, a libertação de DA representa o desencadeador de alterações da plasticidade sináptica na área tegmental ventral (ATV), seguida de alterações no estriado ventral, na substância negra e eventualmente no estriado dorsal. Assim sendo, as substâncias que causam dependência acabam por sequestrar o sistema de recompensa e outros circuitos cerebrais que modulam processos de memória e de aprendizagem, de tal forma que o comportamento dependente se torna automático e compulsivo (Kelly *et al.*, 2011).

Alterações na regulação inibitória GABA dos neurónios dopaminérgicos têm sido verificada em opiáceos, cocaína e mais recentemente em BZDs. Estas alterações não são suficientes para explicar o desenvolvimento de dependência de longa duração mas representam uma das chaves e uma premissa necessária na progressão da dependência (Kalivas e O'Brien, 2008).

Descobertas recentes demonstraram que as BDZs envolvem mecanismos farmacológicos e celulares no sistema mesolímbico-dopaminérgico que são similares aos que já foram identificados para outras substâncias de abuso (Kelly *et al.*, 2011). Nesse sentido, o conhecimento do ponto de vista neuronal relativamente às BDZs pode servir para a criação de novas BDZs com menor potencialidade de criar dependência.

Contudo, de acordo com alguns estudos em animais, os efeitos aditivos das BZDs parecem ser mediados por circuitos além do sistema dopaminérgico-mesolímbico (Robinson

e Berridge, 1993). Foi defendido por Berridge, em 1996, que as BZDs agonistas induzem o apetite em diversas situações, aprimorando o sentido do gosto, apontando para uma ativação de processos cerebrais relevantes, para além dos seus efeitos já conhecidos. Estudos em ratos, levados a cabo por Robinson e Berridge, defendiam que as BZDs agonistas como o diazepam aprimoram a reação hedónica (“liking”) do sentido do gosto mesmo em ratos com depleção de DA, o que os levou a concluir que os componentes “wanting” e “liking” da recompensa poderiam ser mediados por substractos neuronais separados (Robinson e Berridge, 1993). Assim sendo, o sistema de neurotransmissores BZD/GABA no tronco cerebral e nos sistemas ventrais pode mediar mecanismos que levam ao aparecimento da dependência.

### **c) Teorias Cognitivas**

O termo cognição refere-se ao processo mental envolvido no conhecimento, aprendizagem e compreensão. Antigamente, processos cognitivos eram vistos como sendo o oposto das emoções. Nos dias de hoje, admite-se que estas não podem estar inteiramente separadas e que as emoções constituem uma componente essencial da cognição. Abordagens cognitivas postulam que o início de consumo e a manutenção do seu uso contemplam também um processamento de informação. Existem dois tipos de teorias cognitivas para esta questão: o modelo cognitivo-comportamental, que enfatiza tais atos como expectativas, atribuições, imitação e autoeficácia no controlo do comportamento, enquanto que a ciência cognitiva se concentra no processamento da informação, arquiteturas cognitivas, memória e tomada de decisão para justificar o fenómeno (Tiffany, 1999).

### **d) Modelos cognitivo-comportamentais (aprendizagem social)**

Existe ainda uma teoria de aprendizagem social no que diz respeito à regulação do comportamento com mediação cognitiva. Marlatt e Gordon (1985) apresentaram uma

abordagem cognitivo-comportamental relativamente às substâncias de abuso, à recaída e à prevenção da recaída. A teoria defende que numa dada situação de alto risco, a probabilidade de recaída dependerá das expectativas de cada indivíduo. Beck e seus colaboradores (1993) sugerem que crenças disfuncionais sobre a necessidade da substância por parte do doente criam expectativas que incitam o *craving*. Neste sentido, definem quatro tipos de *craving*: *craving* em resposta aos sintomas da síndrome de abstinência; *craving* em resposta à falta de prazer dado pela substância; *craving* por resposta condicionada, através do processo de condicionamento cognitivo-emocional espoletado pela lembrança da recompensa induzida pela substância (antecedentes associados ao ato do consumo e seus efeitos: afetos, pensamentos, sensações, eventos, lugares, circunstâncias); *craving* por resposta ao desejo hedônico (por puro prazer). Esta teoria tem sido amplamente defendida e adaptada, tendo servido de base a variadas estratégias terapêuticas (Marlatt e Gordon, 1985; Tiffany, 1999; Drummond, 2001).

#### e) Modelos da ciência cognitiva

As teorias da ciência cognitiva concentram a sua base no processamento de informação, arquiteturas cognitivas, memória e tomadas de decisão (Tiffany, 1999). Este modelo difere de outros modelos cognitivos, na medida em que postula que o uso de substâncias é, essencialmente, um processo automático, tal como dirigir um automóvel ou andar de bicicleta e, por isso, é geralmente realizado sem percepção consciente. Assim, o *craving* não ocorrerá, a menos que o consumo, em si, seja impedido. Quando o acesso à substância não é facultado, um processo cognitivo não automático é desencadeado como resposta à ausência da substância (Drummond, 2001).

#### **IV. 2.3 - Fatores associados à dependência das Benzodiazepinas**

##### **a) Efeito reforçador das BZDs**

O efeito reforçador de um fármaco refere-se a um processo em que este aumenta a probabilidade de comportamento que o produziu. Estudos em animais revelam que as BZDs rapidamente eliminadas, tais como o midazolam e o triazolam, mantêm taxas mais elevadas de autoadministração do que BZDs de eliminação mais lenta (Griffiths e Weerts, 1997). Outros dados também sugerem que a administração de BZDs facilita o consumo de etanol e o desenvolvimento da dependência de etanol (Martijena *et al.*, 2001). Doses superiores de BZDs são, normalmente, associadas a um reforço maior em comparação a toma de doses inferiores. Os efeitos reforçadores de uma BZD podem ser modulados no contexto de diferentes comportamentos a seguir à ingestão da substância. A autoadministração de BZDs é mais reduzida quando o esforço necessário para obter o fármaco aumenta, ou quando o intervalo mínimo entre as ingestões aumenta. Além disso, a velocidade de aparecimento dos efeitos do fármaco determinam, em parte, os efeitos de reforço. Em estudos com os mesmos compostos mas com taxas de libertação diferentes, concluiu-se que formulações de libertação mais rápida geralmente produzem maiores efeitos de reforço. Concluiu-se ainda que compostos com um início de ação mais rápido como o diazepam, produzem maiores efeitos de reforço em comparação com fármacos de início de ação mais lento como o oxazepam (Griffiths e Weerts, 1997).

Doentes que abusam de BZDs tendem a preferir BZDs como o diazepam e o alprazolam, a outras com início de ação mais lento, baseado nas suas propriedades de reforço, e também à sua maior disponibilidade no mercado paralelo (Malcolm, 2003).

##### **b) Fatores relacionados com os doentes**

As BZDs têm um maior efeito de reforço em indivíduos com história de abuso de drogas (Griffiths e Weerts, 1997). Também tem sido defendido terem um efeito reforçador

em indivíduos com história de consumo de álcool moderado em contexto social. As BZDs demonstraram, também, um significativo efeito reforçador em pessoas ansiosas e que sofrem de insônia. O papel da dependência física no reforço das BZDs tem sido pouco estudado e estes resultados não levaram a conclusões suficientemente consistentes. Um estudo clínico tentou estabelecer a relação entre consumo prévio de BZDs e severidade do síndrome de abstinência após terapêutica de curta duração com BZDs, não tendo encontrado nenhuma associação (Rickels e Freeman, 2000).

Num estudo em que 35% dos indivíduos tinham antecedentes de abuso de álcool ou dependência, os indivíduos não demonstraram sinais de aumento da dose ao longo do tempo (Romach *et al.*, 1995). Noutro estudo retrospectivo, realizado em doentes a tomar BZDs no momento de início do estudo, submetidos a 12 meses de follow-up, não foram encontradas diferenças clinicamente significativas entre doentes com história de abuso ou dependência de álcool (Mueller *et al.*, 1996). Consequentemente, tem sido sugerido que história de abuso de substância pode não ser um fator de risco, ou pelo menos significativo para o futuro abuso ou dependência de BZD (Ciraulo *et al.*, 1988; Posternak e Mueller, 2001). No entanto, esta construção resulta mais de uma falta de evidência contra o perigo do uso de BZD para este grupo de doentes do que a partir de evidências para a sua segurança.

Evidências clínicas indicam que indivíduos com perturbações da personalidade podem ter um risco maior de desenvolver abuso de BZD ou dependência (Murphy e Tyrer, 1991; American Psychiatric Association, 1990). Esta suposição é apoiada pela descoberta de que doentes com perturbação de personalidade experienciam sintomas de síndrome de abstinência mais frequentemente do que aqueles que não o tenham (Schweizer *et al.*, 1990; Murphy e Tyrer, 1991). Um outro estudo enfatizou a importância das características de personalidade na questão do abuso de BZDs e no tipo e severidade de sintomas do síndrome de abstinência experienciados, referenciando que existe uma maior sensibilidade e

vulnerabilidade face aos indícios (*cues*) remanescentes da substância de abuso (Schweizer *et al.*, 1998). Não obstante, existe ainda uma carência de estudos relativamente a esta questão.

### **c) Fatores relacionados com os médicos**

A qualidade da prestação do médico assume um papel importante na problemática da dependência das BZDs. Diversos fatores podem contribuir para uma má atuação por parte dos clínicos, provocando ou adensando o fenómeno. A falta de tempo no contacto com o doente apresenta-se como um dos fatores mais limitativos. Também a carência de conhecimento médico relativamente à questão, contribui para uma subestimação do problema e a um mau desempenho profissional. Outra realidade é a maior suscetibilidade de certos médicos face às pressões exercidas pelos doentes. A este nível, torna-se importante apostar em diversos tipos de formações endereçadas à comunidade médica, tais como formações teóricas sobre o problema da dependência das BZDs, formações sobre prescrição racional em perturbações do sono e da ansiedade, entre outras (Rickels e Freeman, 2000).

### **d) Dose e duração do uso de BZDs**

Alguns estudos já demonstraram que doses diárias maiores e doses mais elevadas de BZDs acarretam uma descontinuação do fármaco mais penosa e uma maior probabilidade de causar dependência (Rickels *et al.*, 1988 e 1990 e Schweizer *et al.* 1998). Relatórios de casos e estudos sobre administração de curta duração têm indicado que os sintomas de privação podem ocorrer após menos de quatro semanas de consumo das BZDs (Noyes *et al.*, 1988; American Psychiatric Association, 1990; Schweizer e Rickels, 1998), enquanto outros estudos sugerem que uma administração entre 4 e 6 semanas com consumo regular de BZD em doses terapêuticas produz sintomas de síndrome de abstinência em apenas alguns doentes (American Psychiatric Association, 1990). Contudo, administrações entre quatro a oito meses parece ser o período crítico para o desenvolvimento da dependência física de BZDs

ansiolíticas (Noyes *et al.*, 1988; American Psychiatric Association, 1990). Insônia rebound pode ocorrer após o uso de BZDs hipnóticas durante 1 ou 2 semanas, em doses terapêuticas (Noyes *et al.*, 1988; American Psychiatric Association, 1990).

#### e) Características das BZDs

Neste sentido, os resultados apresentados são um tanto ou quanto divergentes. Segundo a American Psychiatric Association, a natureza dos sintomas de síndrome de abstinência são similares para BZDs de curta e longa semivida, contudo, a rapidez com que o síndrome se inicia varia (American Psychiatric Association, 1990). Já outros estudos referenciam que os sintomas mais graves e as taxas de recaída são maiores em BZDs de semivida curtas quando abruptamente retiradas, comparativamente às BZDs de semivida longa (Rickels *et al.*, 1990). Não foram encontradas diferenças significativas quando a interrupção dos fármacos se deu de forma gradual (quatro semanas), entre indivíduos que tomavam BZDs de semivida longa, como o diazepam, e indivíduos que consumiam BZDs de semivida curta, como o lorazepam ou alprazolam (Schweizer *et al.*, 1990; Murphy e Tyrer, 1991). Assim sendo, a semivida das BZDs parece assumir um papel significativo na síndrome de abstinência, essencialmente se estivermos perante uma interrupção abrupta do fármaco.

#### IV. 2.4 - Tolerância cruzada

Dá-se o nome de tolerância cruzada quando uma substância alivia os efeitos da interrupção de outra, sendo que a tolerância de uma dada substância levará à tolerância de outra com um mecanismo de ação semelhante. As BZDs partilham um mecanismo de ação semelhante ao de outros compostos sedativos que atuam ao nível do recetor de GABA<sub>A</sub>.

Há tolerância cruzada entre BZDs, álcool, barbitúricos, não-benzodiazepínicos e corticosteroides, fármacos que compartilham a particularidade de potenciar a função do recetor GABA<sub>A</sub> através da modulação dos seus canais de cloro (Khanna *et al.*, 1992).

As BZDs são frequentemente utilizadas na desintoxicação de doentes dependentes de álcool e na prevenção e/ou tratamento da síndrome de abstinência grave de álcool, com sintomas de grande severidade como o delirium tremens. No entanto, embora as BZDs sejam úteis na desintoxicação aguda de doentes alcoólicos, apresentam-se também como substâncias com efeito reforçador positivo relativamente ao álcool, aumentando o *craving* (intenso desejo para consumir determinada substância) pelo álcool. Estudos revelam que baixas doses de BZDs aumentam significativamente o nível de consumo de álcool (Poulos e Zack, 2004). Doentes alcoólicos dependentes de BZDs não devem sofrer interrupção abrupta de BZDs, atendendo ao facto de que isso poderia acarretar ansiedade severa e crises de pânico, muito suscetíveis de causar recaídas na recuperação de doentes alcoólatras (Kushner *et al.*, 2000).

A retirada abrupta de qualquer um destes compostos precipita os efeitos de síndrome de abstinência, caracterizadas por hiperexcitabilidade do SNC. Embora muitos dos esteroides neuroactivos não produzam tolerância completa aos seus efeitos terapêuticos, tolerância cruzada com BZDs podem ocorrer como havia sido demonstrada com o ganaxolone esteroide neuroactivo e diazepam. De referir ainda que alterações de níveis de esteroides neuroactivos no corpo durante o ciclo menstrual, menopausa, gravidez ou condições de stress podem conduzir a uma redução na eficácia das BZDs (Reddy e Rogawski, 2000).

#### IV. 2.5 -Condução sob a influência de BZDs

Dada a vasta utilização de BZDs na prática clínica e seu pronunciado consumo, será oportuno abordar a sua influência na condução.

Os efeitos das BZDs poderão acarretar alterações importantes na prática da condução, tais como, aumento do tempo de reação e alterações na percepção da velocidade que determinarão um aumento significativo de risco de acidente e de responsabilidade no mesmo por aumento de atos inseguros durante a condução (Coutinho *et al.*, 2011; Dubois *et al.*, 2008). O uso concomitante de álcool aumenta, de forma significativa, os já referidos riscos (Dassanayake *et al.*, 2010; Leung, 2011).

Relativamente a BZDs hipnóticas, o aumento do risco de acidente e as limitações à capacidade de condução foram detetados nos consumidores de BZDs de semivida intermédia e longa, não havendo, por norma, impacto nas de semivida curta (Dassanayake *et al.*, 2010; Coutinho *et al.*, 2011; Dubois *et al.*, 2008). Nestes indivíduos, verifica-se uma dificuldade em permanecer dentro da via de trânsito e uma tendência a conduzir a velocidades superiores aos limites definidos (Dubois *et al.*, 2008). Já quanto às BZDs ansiolíticas, os efeitos na condução são mais relevantes e independentes do tempo de semivida, podendo existir, inclusivamente, impacto nas de semivida curta (Dassanayake *et al.*, 2010; Leung 2011; Coutinho *et al.*, 2011).

Conclui-se, portanto, que dado o impacto relevante desta classe farmacológica na prática da condução, será importante um bom aconselhamento médico na prescrição destes fármacos, tendo em atenção a dosagem e a sensibilização para a não associação a outros depressores do SNC, como por exemplo o álcool.

### IV.3. USO E ABUSO NA PRÁTICA CLÍNICA

#### a) Prescrição Racional de BZD

Como já referido, as BZDs apresentam-se como fármacos ansiolíticos, hipnóticos, sedativos, anticonvulsivantes e musculo-relaxantes. São, portanto, utilizados para tratar uma série de condições e distúrbios médicos e psiquiátricos. As indicações médicas incluem convulsões, epilepsia, espasticidade central, tensão muscular e ainda outras aplicações em anestesiologia e medicina intensiva. Na psiquiatria, as indicações passam por distúrbios do sono, perturbação da ansiedade e síndrome de abstinência alcoólica. De uma forma geral, os fármacos cuja indicação principal são as perturbações da ansiedade são: alprazolam, lorazepam, oxazepam e diazepam. Para o tratamento da insónia poder-se-á prescrever midazolam, oxazepam, temazepam, triazolam, lorazepam e zopiclone. Para a epilepsia estarão indicados o clonazepam e o diazepam, sendo que o diazepam também poderá ser usado para tratamento de espasmos musculares. É importantíssimo referir que, relativamente aos princípios de prescrição, variados são os critérios de escolha, consoante o doente e o caso. Como já abordado anteriormente, a rapidez de absorção e a biodisponibilidade são elementos importantes. Além disso, a decisão de tratar o doente com esta classe farmacológica deve ainda assentar, não só na indicação terapêutica, mas também noutras questões como a duração previsível do tratamento ou a continuidade do seguimento (Haute Autorité de la Santé, 2007).

Quando decidimos implementar uma BZD num determinado doente, devemos fazê-lo em doses progressivas, tentando obter a dose mínima eficaz e procedendo a ajustes regulares. Não se deve prescrever mais do que uma BZD de cada vez, para não correr o risco de agravar uma possível síndrome de abstinência. Se forem necessários tratamentos prolongados, devem ser feitos em esquemas cíclicos, promovendo um período de duas a quatro semanas sem BZDs entre os ciclos, sempre associados a uma intervenção não farmacológica. Sabe-se, ainda, que as BZDs interferem com as capacidades adaptativas do

indivíduo, acabando por diminuir a sua motivação na procura de soluções para as adversidades do quotidiano. Assim, deve evitar-se prescrever-se doses de BZDs que anulem por completo os sintomas ansiosos (Osswald e Guimarães, 2001). Outro aspeto a considerar no tratamento da ansiedade com BZDs de semivida longa é que a sua toma deve ser feita antes de dormir de forma a facilitar o sono e melhorar o efeito ansiolítico durante o dia seguinte (Lader, 2011).

No tratamento de perturbações do sono, as BZDs são recomendadas apenas durante curtos períodos de tratamento (Partinen e Appelberg, 2002), não devendo ultrapassar as 4 semanas de tratamento, incluindo o período de redução de dose (Haute Autorité de la Santé, 2015). Efetivamente, a insónia ocasional e a insónia transitória constituem as únicas indicações comprovadas de hipnóticos. Na insónia crónica, sem uma síndrome psiquiátrica definida associada, deverá ser tratada com medidas não-farmacológicas e fornecendo conselhos sobre a higiene do sono. As recomendações a fornecer, neste âmbito, passam por dormir segundo as necessidades, mas não em demasia; evitar sestas muito longas (> 1 h) ou muito tardias (depois das 16 h); adotar um horário regular de deitar e levantar; limitar o ruído, a luz e a temperatura excessiva durante o sono; evitar a cafeína, o álcool e a nicotina; praticar exercício físico durante o dia; evitar refeições copiosas ao jantar. Relativamente à insónia secundária, devida a alguma patologia ou substância ingerida, o tratamento deverá incidir na causa primária do distúrbio do sono (Haute Autorité de la Santé, 2015). Estudos de metanálise envolvendo 45 ensaios clínicos randomizados confirmou a eficácia de benzodiazepínicos em diminuir a latência do sono e prolongar sua duração, embora se tenha detetado um importante componente placebo (Holbrook *et al*, 2000).

Em idosos, dever-se-á prescrever hipnóticos, cautelosamente, dado o risco de aumento de ataxia, confusão mental e quedas. No tratamento de perturbações do sono, em idosos, devemos ter em conta que existem modificações fisiológicas que tornam o seu sono

mais ligeiro e fragmentado. As consequências diurnas da insónia são mais marcadas, levando a comprometimento psicomotor. Por outro lado, com a idade, o metabolismo e eliminação ficam mais lentos e não se pode esquecer que se tratam, normalmente, de doentes polimedicados com outras comorbilidades. Assim, o objetivo no tratamento da insónia nos idosos assenta na promoção da vigília diurna, na prática de atividades físicas e intelectuais, entre outras medidas de higiene do sono, tentando evitar o tratamento farmacológico, já que as consequências e complicações podem ser graves. Alguns doentes idosos consomem hipnóticos há tanto tempo, que a sua interrupção pode significar um desequilíbrio muito significativo para eles, assim, nestas situações, poder-se-á analisar caso a caso as vantagens e os riscos associados quer ao seu consumo quer à sua interrupção. Relativamente às crianças, deverão apenas ser prescritas ocasionalmente, estando indicadas no sonambulismo e terror noturno (Haute Autorité de la Santé, 2015).

O estazolam, flurazepam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam e triazolam apresentam-se como BZDs hipnóticas, embora existam entre elas algumas diferenças farmacocinéticas. Zopiclona, zolpidem e zaleplona constituem outro tipo de hipnóticos, introduzidos como alternativas às BZDs por não apresentarem os seus efeitos adversos tais como, tolerância, dependência, sintomas de abstinência e diminuição de desempenho psicomotor. Contudo, estudos demonstram que a eficácia clínica e relação custo-efetividade são bastante próximas (Dundar *et al*, 2004).

De qualquer forma, deve sempre avaliar-se a situação clínica do doente, averiguar se existe depressão ou outra perturbação psiquiátrica que possa estar na origem da perturbação do sono e nunca negligenciar um sintoma que possa corresponder a síndrome de apneia do sono (roncopatia, sonolência diurna, cefaleias ao acordar, excesso de peso. Deve, ainda, evitar-se associar várias BZDs, hipnóticos e ansiolíticos (Haute Autorité de la Santé, 2015).

Relativamente ao tratamento e intervenção na perturbação de pânico e Perturbação da Ansiedade Generalizada (PAG), deverão representar uma terapêutica de segunda linha, sendo que guidelines da American Psychiatric Association (1990) e da NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (2004) recomendam a utilização de ISRS e clomipramina, juntamente com terapia cognitivo-comportamental (TCC) como terapêutica ideal. As BDZs estão associadas a piores resultados a longo prazo e ainda a consequências não desejadas, não devendo ser prescritas para além de 2 a 4 semanas na PAG, preferindo-se BZDs de longa ação, como por exemplo o diazepam. Apesar disso, na prática clínica verifica-se que as BZDs continuam a ser mais prescritas do que os antidepressivos nesta indicação. Apesar de não serem recomendadas pelas guidelines, de acordo com variados autores, as BZDs também constituem uma terapêutica de segunda linha para os ataques de pânico, fobia social e perturbações de stress pós-traumático. Assim, embora não existam estudos satisfatórios a respeito, provavelmente devido à alta incidência de resolução espontânea desses casos, admite-se que BZDs sejam indicadas em reações agudas de stresse. Neste caso é usual utilizar-se o alprazolam. O uso das BZDs é questionável no tratamento da perturbação obsessivo-compulsiva (Gorman, 2002).

Ansiolíticos não-BDZ e TCC requerem, muitas vezes, algumas semanas até ocorrer efeito benéfico, portanto, a curto prazo a prescrição de BDZs de alta potência pode constituir uma opção para doentes que manifestam uma necessidade urgente de redução de altos níveis de ansiedade e agitação e de redução de gravidade em ataques de pânico.

Nos casos de comorbilidades com ansiedade e depressão, os ISRSs e inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSNs) constituem a classe farmacológica de primeira linha, mas as BDZs também podem proporcionar benefícios, quer pela sua velocidade, quer pelo seu efeito global. Antidepressivos deverão ser iniciados o mais rapidamente possível aquando surgir os primeiros indícios de PAG (Dunlop e Davis,

2008). BDZs com início de ação mais lento e maior duração de ação são mais seguras do que os fármacos de ação rápida (Lader, 2011).

Contudo, esta postura tem vindo a ser contestada. Hollister (1993), que inclusivamente já tinha efetuado estudos a comprovar o potencial de dependência física das BZDs aquando a utilização de doses elevadas e prolongada duração de tratamento, veio dizer que é bem difícil encontrarem-se reações de abstinência associadas ao emprego clínico das BZDs. Muitos psiquiatras se têm insurgido contra a tendência modernista na terapêutica de perturbações da ansiedade, com ISRS. As críticas assentam na alegada falta de estudos que comprovem esta posição. Berney e colaboradores (2008) procederam a uma metanálise de 23 artigos onde são relatados estudos abertos, comparando as duas classes farmacológicas e apenas em dois desses estudos, a sertralina e a paroxetina demonstram superioridade quando comparados com o alprazolam e o desmetilclorodiazepam. Outro estudo ainda conclui que as utilizações de venlafaxina e diazepam se mostram bastante equiparáveis em termos de outcome (Stahl *et al*, 2007). Assim, Berney e colaboradores defendem que a mudança no padrão de prescrição das BZDs, em detrimento dos novos antidepressivos, em perturbações da ansiedade, ocorreu na ausência de dados comparativos com elevado grau de prova, relatando também falhas do ponto de vista metodológico dos estudos, como o tipo de transtorno de ansiedade avaliado (agudo ou não), períodos de observação e conduta terapêutica não adequados (Berney *et al*, 2008). Neste sentido, também Romildo Bueno defende a prescrição mais alargada das BZDs, alegando que se tratam de substâncias muito bem toleradas, listadas como um dos medicamentos mais seguros alguma vez sintetizados (quando utilizados isoladamente) e com risco de tolerância e dependência mínimos, quando presentes condições clínicas corretas (Bueno, 2012). Além disso, também pesará na decisão terapêutica os pontos negativos dos ISRSs e ISRSNs como os défices amnésicos (também ocorridos nas BZDs), alterações da diurese, alterações hidro-eletrolíticas com hiponatrémia aguda, aumento ponderal, diminuição ou perda da libido, discinésias e aumento do risco de

suicídio. Em suma, alguns autores defendem a falta de estudos com métodos consistentes que sustentem esta mudança de padrão de prescrição, pelo menos no que diz respeito às perturbações da ansiedade, sendo apologistas de que as BZDs, quando bem prescritas, não acarretam riscos significativos para o doente.

De qualquer forma, na prescrição de BZDs deveremos estar atentos a diversos aspetos, como por exemplo, saber que os doentes mais idosos estão mais propensos a experienciar efeitos colaterais como sedação, astenia e fala arrastada. É comum que mesmo depois dos ISRSs e a TCC começarem a surtir efeito, os doentes acreditem que são as BZDs os agentes efetivos e assim apresentem relutância na sua descontinuação (Lader, 2011).

A interrupção do fármaco deve ser submetida a uma vigilância apertada por parte do médico, para que se possam detetar os sintomas de ansiedade ou de síndrome de abstinência normalmente decorrentes neste período. A interrupção deve ser progressiva durante um período de várias semanas (Haute Autorité de la Santé, 2015).

## **b) Prevenção de abuso e dependência**

A prevenção do abuso e dependência das BZDs deve estar presente na mente do médico, desde o momento inicial da sua prescrição, até à fase final de interrupção do fármaco. Neste sentido, seguem-se algumas medidas.

### **i. Medidas de prevenção primária**

Este tipo de medidas visa promover um melhor uso das BZDs. Neste sentido, será importante melhorar a formação inicial e contínua dos médicos de Medicina Geral e Familiar (MGF) e de outros médicos prescritores de BZDs. Caso o médico sinta que poderá não conseguir proceder ao acompanhamento adequado do doente, deverá encaminhar o doente para uma consulta de psiquiatria. Se necessário, será importante ajudar o doente a desestigmatizar a ida a um psiquiatra (Haute Autorité de la Santé, 2007).

## **ii. Medidas de prevenção secundária**

Esta secção comporta medidas mais específicas. Uma das frentes assenta numa vigilância fármaco-epidemiológica regular a fim de analisar as práticas de prescrição e o impacto das medidas usadas para regularizar o consumo, bem como para apurar efeitos colaterais significativos (Briot, 2006). Em Portugal, esses estudos têm estado a cargo de várias entidades das quais se destaca a Infarmed. Outro dos aspetos a ter em conta será o cumprimento do quadro jurídico relativo a esta questão.

## **iii. Recomendações para interrupção de tratamento com BZDs**

Um dos pontos fundamentais a este nível é o de informar os doentes sobre os fenómenos decorrentes da interrupção do fármaco. Isso nos ajudará a evitar erros de diagnóstico e o prolongamento da terapêutica injustificado (Haute Autorité de la Santé, 2015).

Antes de decidirmos interromper efetivamente a prescrição de BZDs é importante ouvir o doente e saber até que ponto ele está consciencializado e preparado para tal, não esquecendo de que posturas pessimistas constituem um fator de risco para o sucesso da interrupção do fármaco (Haute Autorité de la Santé, 2015).

Existem diversos protocolos de interrupção de BZDs, entre os quais, diminuição de 10% de dosagem a cada 3 dias, diminuição de 25%, 33% e 50% a cada semana. Uma das estratégias mais preconizadas é a da redução semanal de 25%, até ser atingida metade da dose, seguindo-se uma redução de 1/8 a cada 4 a 7 dias. Caso a terapêutica exceda 8 semanas, a descontinuação deve ser feita durante 2 a 3 semanas, e em casos de tratamentos mais prolongados a interrupção pode levar 2 a 4 meses. Tendo em conta que a severidade dos sintomas de privação é maior perante fármacos de semivida curta/intermédia (ex. alprazolam, lorazepam, oxazepam), é aconselhada a substituição por doses equivalentes de agentes de semivida longa (ex. diazepam, clonazepam). Para o tratamento de sintomas

relacionados com a síndrome de abstinência poderemos recorrer da imipramina, valproato e carbamazepina (Kieron e François, 2003).

Não devemos esquecer que um apoio psicológico adequado é bastante importante para aumentar a adesão ao protocolo de interrupção do fármaco. O acompanhamento por psiquiatras ou psicólogos justifica-se em casos de consumo em doses elevadas, distúrbios psicológicos graves e dependência de álcool ou outros psicotrópicos. É, portanto, fundamental que seja delineado um plano de interrupção progressivo e bem estruturado, consciencializando o doente da sua importância para o sucesso desta etapa final (Lecrubaer e Fessard, 2005).

### **c) Tratamento de abuso de BZDs**

#### **i. Tratamento farmacológico**

Reduções graduais da dose de BZD e a troca de fármaco para um de semivida longa, tal como o diazepam demonstram eficácia no tratamento da descontinuação de BZD após uso de BZDs a longo prazo (Schweizer e Rickels, 1998).

A carbamazepina e o valproato de sódio, que melhoram a função GABAérgica, mostraram-se mais eficazes do que o placebo na descontinuação de BZDs, ainda que a carbamazepina pareça não demonstrar efeitos benéficos em doentes com PAG, enquanto se demonstra eficaz no tratamento de perturbações de pânico (Rickels *et al.*, 1999).

Diversas outras substâncias foram testadas para o mesmo fim, tais como o propranolol, ondansetron, dotiepina, trazodona, buspirona, e progesterona, revelando resultados divergentes (Rickels *et al.*, 1999). A buspirona pode melhorar o prognóstico, se for iniciada algumas semanas antes do início da interrupção das BZDs, tratando-se de doentes com PAG. Os antidepressivos trazodona e imipramina também apresentam resultados positivos aplicando-se também a doentes com PAG (Rickels *et al.*, 1999, 2000). Os mecanismos hipotéticos estarão relacionados com a diminuição dos níveis de depressão e

ansiedade, bem como com alterações na neurotransmissão monoaminérgica envolvida na síndrome de abstinência. Contudo, não se poderá dizer que existem evidências consistentes no benefício de fármacos adjuvantes na descontinuação das BZDs, apesar dos resultados positivos da carbamazepina, valproato e alguns antidepressivos (Kieron e François, 2003).

## **ii. Terapias cognitivo-comportamentais**

As terapias cognitivo-comportamentais têm-se mostrado bastante eficazes no que toca à interrupção das BZDs consumidas em longo prazo. Esta abordagem coloca o seu foco não apenas na dependência em si, mas também noutros aspetos relacionados com o uso e abuso da substância. As estratégias e temas centrais das terapias variam, contudo, sendo que a maior parte incluem uma entrevista motivacional, identificação dos eventos cognitivo-comportamentais que levam ao uso da substância, gestão de *craving*, promoção de apoio social conveniente, fomentação de mudanças de estilo de vida e competências de coping adequadas (Knapp, 2004).

Terapias cognitivas propõem o reconhecimento das vinculações entre pensamento, afeto e comportamento. Desta forma, propõem-se diminuir a angústia relacionada com a distorção cognitiva e erros de processamento de ideias. Por sua vez, terapias comportamentais têm como intuito a modificação de hábitos, permitindo ao doente ter o controlo sobre os fatores que o levaram a consumir. Este tipo de terapia depende da motivação do doente e do planeamento adequado elaborado pelo médico ou psicoterapeuta (Knapp, 2004). As técnicas básicas da TCC para o abuso de substâncias demandam uma sólida relação médico/psicoterapeuta-doente, na medida em que é necessário um entendimento empático do problema do doente.

Neste processo o doente passa por diversos estádios: primeiramente, existe um estágio de pré-contemplação no qual o doente nega a existência do problema e se introduz a ambivalência; seguidamente, a fase da contemplação, na qual o indivíduo se começa a

consciencializar da necessidade da mudança e a fazer planos nesse sentido; segue-se a fase de ação em que existe uma redução real e cessação do uso da substância; por fim, existe o estágio da manutenção, no qual resultará a recuperação contínua. Neste último estágio é fundamental que se auxilie o doente a identificar estratégias para prevenção de recaídas. Caso existam recaídas, deveremos ajudar o doente a recomeçar o processo (Cordioli, 1998).

O desenvolvimento de habilidades para enfrentamento efetivo envolve habilidades sociais básicas, comportamentos assertivos e competências de confronto, capacidade de identificação de situações de risco, gestão de emoções e reestruturações cognitivas (Cordioli, 1998).

Este tipo de terapia pode também ser efetuado em grupo, apresentando pontos positivos que ajudam na recuperação do doente. Para vários autores, a terapia em grupo facilita a aprendizagem de comportamentos e cognições, promovendo também valores e sentimentos de esperança, universalidade, altruísmo, bem como a criação de laços afetivos importantes para o sucesso do plano terapêutico (Knapp, 2004).

## V – CONCLUSÃO

As BZDs são uma das classes farmacológicas mais prescritas no mundo e o seu consumo, em Portugal, continua a ser um dos mais elevados a nível europeu, sendo as suas principais indicações as perturbações de ansiedade e a insónia. O seu uso em larga escala é nos explicado pela eficácia destes medicamentos, que trazem um alívio efetivo aos doentes no que diz respeito aos seus sintomas, e ainda pela sua segurança e reduzidos efeitos adversos.

Contudo, a utilização destes fármacos manifesta-se inapropriada aquando longos períodos de tratamento, levando a diversas consequências, das quais se destacam a tolerância e a dependência psicológica e física, que tornam a sua interrupção bastante penosa. Podem ainda surgir outros efeitos adversos ao nível das capacidades cognitivas e psicomotoras, estando demonstrado que aumenta o risco de acidentes de viação. Neste sentido, é fundamental que a comunidade médica e científica se debruce sobre esta temática no sentido de se obter uma maior qualificação da prescrição a este nível.

No que toca às perturbações da ansiedade, será importante relembrar que um certo nível de ansiedade é parte integrante da fisiologia do ser humano, funcionando como uma ferramenta adaptativa e necessária para solucionarmos as diversas situações que ocorrem no nosso quotidiano. Contudo, se esse nível de ansiedade atingir proporções que afetem o nosso bem-estar e a nossa atividade, aí sim estaremos perante um tipo de ansiedade patológica. Assim sendo, um dos maiores desafios propostos ao clínico é, precisamente, o de saber discernir qual o tipo de ansiedade que está presente, averiguando se será ou não necessária intervenção farmacológica. A prescrição de BZDs deve, então, ser posta em prática em estados de ansiedade transitórios e ainda no tratamento psiquiátrico em estadios iniciais, como coadjuvante, enquanto a causa da ansiedade não tiver sido descoberta ou solucionada e a restante terapêutica não iniciar a sua ação.

Já quanto à prescrição de hipnóticos, esta não deve ser banalizada, tendo em conta que apesar de inicialmente facilitar o sono, não soluciona as causas da insónia e pode dar origem a numerosos efeitos indesejáveis e consequências, por vezes, graves. O seu uso requer que se respeitem alguns princípios: dose mínima útil, limitação de duração de tratamento até 28 dias, informação do doente sobre a duração do tratamento, suas modalidades de interrupção e seus efeitos adversos, reavaliação programada da situação e, sobretudo, sensibilização do doente para práticas de boa higiene do sono.

De uma forma geral, as BZDs devem ser administradas na dose mínima mais eficaz, com a menor frequência e durante o mínimo de tempo possível, sendo fundamental que estejam associadas a intervenções não farmacológicas. No tratamento de perturbações de ansiedade e insónia, a utilização deve cingir-se a 2 a 4 semanas, não devendo exceder os 3 meses (incluindo o período de redução gradual das doses) e a administração prolongada deve apenas se efetuar em doentes cujas alternativas farmacológicas estejam contra indicadas ou se manifestem ineficazes. Dever-se-á avaliar regularmente a necessidade de renovar a prescrição e o esquema de descontinuação deve ser o de 25% por semana ou outro similar.

Apesar dos princípios de prescrição preconizados, a utilização de BZDs por períodos mais longos do que o desejável manifesta-se como prática corrente. Efetivamente, o estilo de vida atual impõe-nos, frequentemente, episódios de stress que, por vezes, conduzem a estados de ansiedade que podem comprometer o nosso bem-estar e a nossa atividade, bem como horários rígidos que levam a população a recorrer ao uso de hipnóticos para regularizar o seu sono. A tolerância e a dependência, decorrentes do uso de BZDs, acabam por aprisionar o doente ao seu próprio tratamento, alimentando a crença de que não conseguirá passar sem a toma dos ditos fármacos. Assim, mesmo que os médicos queiram implementar a sua interrupção e desaconselhem o seu uso, os doentes pressionam os seus médicos para que não o façam, e em última estância, adquirem as BZDs de outra forma. Muitos médicos, ainda, admitem não interromper o uso de BZDs na medida em que julgam que os benefícios

por elas oferecidos, ultrapassam os riscos associados.

Assim sendo, dado o potencial de dependência e abuso desta classe farmacológica, será útil investir numa maior sensibilização junto dos médicos prescritores de BZDs e dos próprios doentes, fomentando a formação e a informação relativamente ao seu uso clínico, não esquecendo que cada caso é um caso e que cada doente tem as suas particularidades.

## VI – BIBLIOGRAFIA

American Psychiatric Association (1990). *Benzodiazepine dependence, toxicity and abuse. A Task force report of the American Psychiatric Association*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Bateson A N (2002). *Basic Pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal*. *CurrPharm Des*, 8: 5-21.

Beck A T, Wright F, Newman C, Liese B (1993). *Cognitive therapy of substance abuse*. New York: Guilford Press.

Berney P, Halperin D, Tango R, Daeniker-Dayer I, Schulz P (2008). *A Major Change of Prescribing Pattern in Absence of Adequate Evidence: Benzodiazepines Versus Newer Antidepressants in Anxiety Disorders*. *Psychopharmacology Bulletin*, 41(3): 39–47

Berridge K C (1996). *Food reward: brain substrates of wanting and liking*. *Neurosci Biobehav Rev*, 20: 1-25.

Briot M (2006). *Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes*. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé; Enregistré à la Présidence de l'Assemblée Nationale le 22 juin 2006 - n° 3187.

Bueno J R (2012). *Emprego clínico, uso indevido e abuso de benzodazepínicos – uma revisão*. *Debates em Psiquiatria*, 3: 6-11

Camí J, Farré M (2003). *Mechanisms of disease Drug Addiction*. *N Engl J Med*; 349: 975-86

Campo-Soria C, Chang Y e Weiss D (2006). *Mechanism of action of benzodiazepines on GABAA receptors*. *British Journal of Pharmacology*, 148: 984–990.

Chang Y, Douglas F, Covey e Weiss D (2000). *Correlation of the Apparent Affinities and Efficacies of g-Aminobutyric AcidC Recetor Agonists*. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 58: 1375–1380.

Ciraulo D A, Sands B F, Shader R I (1988). *Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics*. Am J Psychiatry, 145: 1501-6.

Cloos J (2010). *Benzodiazepines and Addiction: Myths and Realities*. Psychiatric Times, 27/7: 26-29.

Cordioli A V (1998). *Psicoterapias abordagens atuais*. Porto Alegre: Artemed, 2ª Edição.

Coutinho D, Vieira D N, Teixeira H (2011). *Condução sob influência de benzodiazepinas e antidepressivos*. Prescrição Médica e Abuso. ActaMedPort, 24: 431- 438.

Danneberg P, Weber K H (1983). *Chemical structure and biological activity of the diazepines*. British Journal of Clinical Pharmacology, 16: 231-243

Dassanayake T L, Michie P, Carter G, Jones A L (2010). *Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence*. Drug Safety, 34 (2): 125-156

Di Chiara G (1995). *The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation*. DrugAlcohol Depend, 38: 95-137.

Drummond D C (2001). *Conceptualizing addiction. Theories of drug craving, ancient and modern*. Addiction, 96: 33-46.

DSM-IV-TR (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*, published by the American Psychiatric Association.

Dubois S, Bédard M, Weaver B (2008). *The Impact of Benzodiazepines on Safe Driving*. Traffic Injury Prevention: 9, 404-413.

Dundar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A (2004). *Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 8 (24): 1-125

Dunlop B W, Davis P G (2008). *Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review*. Prim Care Companion. J Clin Psychiatry, 10: 222-228.

Flovig J C, Vaaler A E, Morken G (2010) *Effects of legal and illegal use of benzodiazepines at acute admission to a psychiatric acute department*. BMC Res Notes, 3: 263-71.

Froestl W (2011). *An historical perspective on GABAergic drugs*. Future Med Chem, 3: 163-75.

Fuchs, F D, Wannmacher L, Ferreira BC (2004). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª Edição Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 564-76.

Goodman L S, Gilman A (2007). *As bases farmacológicas da terapêutica*. McGraw-Hill. 11ª edição. Brasil, 264-273

Gorman J M (2002). *Treatment of generalized anxiety disorder*. J Clin Psychiatry, 63 (8): 17-23.

Gould R, Coulson M, Patel N, Highton E (2014). *Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomized controlled trials*. The British Journal of Psychiatry, 204: 98-107.

Griffiths R R, Weerts E M (1997). *Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals – implications for problems of long-term use and abuse*. Psychopharmacology, 134: 1-37.

Guedes J M, Carvalho M C (2009). *Evolução do consumo de BZDs em Portugal continental entre 2000 e 2007*. Revista da Faculdade de Ciências da Saúde. Edições Universidade Fernando Pessoa. 6: 248-295.

Guimarães S, Moura D, Silva P S (2014). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. Porto Editora. 6ª Edição. 69 - 79

Haute Autorité de la Santé (2007). *Recommandations de la commission d'audition. Abus, dépendance et polyconsommation: stratégies de soins.*

Haute Autorité de la Santé, Commission de la Transparence (2015). *Bon Usage du Médicament. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie?*

Hollister L E, Müller-Oerlinghausen B, Rickels K, Shader R I (1993). *Clinical uses of benzodiazepines.* J ClinPsychopharmacol, 13: 1S–169S.

Hood S, O'Neil G, Hulse G (2009). *The role of flumazenil in the treatment of benzodiazepine dependence: physiological and psychological profiles.* J Psychopharmacol, 23(4): 401-9

ICD 10 (1992) - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, published by the World Health Organization.

INFARMED (2005). *Evolução da utilização das BZDs em Portugal Continental entre 1999 e 2003.* Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde: Direção de Economia do Medicamento e Produtos de Saúde.

INFARMED (2012). *Circular Informativa: Meprobamato – recomendação de suspensão das autorizações de introdução no mercado (AIM).*

INFARMED (2013). *Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012).* Observatório do Medicamentos e Produtos de Saúde. Cláudia Furtado. Gabinete de Estudos e Projetos.

Holbrook A M, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D (2000). *Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia.* Can Med Assoc J, 25: 225-33.

Kalivas P W, O'Brien C (2008). *Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity.* Neuropsychopharmacol, 33: 166–180.

Katzung B G (2013). *Farmacologia básica e clínica.* 12ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 255-267.

Keck, M E (2011). *Le traitement des troubles anxieux : 1ère partie : Trouble panique, agoraphobie, anxiété généralisée, phobie sociale, phobies spécifiques*. Swiss Medical Forum, 11(34): 558-566

Kelley A E, Berridge K C (2002). *The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs*. J Neurosci, 22: 3306-11.

Kelly R T, Uwe R, Christian L (2011). *Hooked on benzodiazepines: GABAA recetor subtypes and addiction*. TrendsNeurosci, 34(4): 188–197.

Khanna J M, Kalant H, Weiner J, Shah G (1992). *Rapid tolerance and cross-tolerance as predictors of chronic tolerance and cross-tolerance*. Pharmacol. Biochem. Behav., 41 (2): 355–60

Kieron O C, François H (2003). *Développement d'un instrument évaluant les attentes reliées à l'arrêt des benzodiazépines*. Santé mentale au Québec, 28 (2): 103-120.

Knapp P (2004), *Terapia cognitivo-comportamental na prática psiquiátrica*. Porto Alegre: Artmed.

Korolkovas A, Burckhalter J H (1988). *Química Farmacêutica*. Brasil, Guanabara Koogan, 234-239.

Kushner M G, Abrams K, Borchardt C (2000). *The relationship between anxiety disorders and alcohol use disorders: a review of major perspectives and findings*. Clin Psychol Rev, 20 (2): 149–71.

Lader M (2011) *Benzodiazepines revisited—will we ever learn?* Society for the Study of Addiction. Addiction, 106: 2086–2109

Lader M (2012). *Benzodiazepine harm: how can it be reduced*. British Journal of Clinical Pharmacology. The British Pharmacological Society, 77 (2): 295–301

Lecrubier Y, Fessard N (2005). *Arrêt des benzodiazépines chez des consommateurs chroniques : un essai en double insu du gluconate de lithium versus placebo*. Annales médico-psychologiques, 163 (1): 24-29

Leung S Y (2011). *Benzodiazepines, opioids and driving: An overview of the experimental research*. Drug and Alcohol Review, 30: 281-286

Malcolm R J (2003). *GABA systems, benzodiazepines, and substance dependence*. J Clin Psychiatry, 3: 36-40.

Mandrioli R, Mercolini L, Raggi M A (2010). *Metabolism of benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: an analytical point of view*. CurrDrugMetab, 11: 815-29.

Marlatt G A, Gordon J R (1985). *Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behavior*. New York: Guilford Press.

Martijena I D, Lacerra C, Bustos S G, Molina V A (2001). *Chronic benzodiazepine administration facilitates the subsequent development of ethanol dependence*. Brain Res, 891: 236-46.

Martin D, Olsen R W (2000). *GABA in the nervous system: the view at fifty*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins. p. 211.

McMullan J (2010). *Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis*. J SocAcadEmergMed, 17: 575-582.

Mellor J R, Randall A D (1997). *Frequency-dependent actions of benzodiazepines on GABAA receptors in cultured murine cerebellar granule cells*. J Physiol, 503: 353-369.

Ministério da Saúde (2008). Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional. Série B. Textos Básicos da Saúde. 1ª edição.

Monti J M (2000). *Insônia primária: diagnóstico diferencial e tratamento*. Rev Bras Psiquiatr 22(1): 31-4

Morin C, Hauri P, Espie C, Spielman A, Buysse D, Bootzin R (1999). *Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia*. Sleep, 22: 1134-1156.

Mueller T I, Goldenberg I M, Gordon A L, Keller M B (1996). *Benzodiazepine use in anxiety disordered patients with and without a history of alcoholism*. J Clin Psychiatry, 57: 83-9.

Murphy S M, Tyrer P (1991). *A double-blind comparison of the effects of gradual withdrawal of lorazepam, diazepam and bromazepam in benzodiazepine dependence*. Br J Psychiatry, 158: 511-6.

National Institute for Clinical Excellence Clinical Guideline 16 Self-harm (2004). *The short-term physical and psychological management and secondary prevention of self-harm in primary and secondary care Issue date: July 2004*.

Noyes R J, Garvey M J, Cook B L, Perry P J (1988). *Benzodiazepine withdrawal: a review of the evidence*. J Clin Psychiatry, 49: 382-9.

Osswald W, Guimarães S (2001). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 4ª edição. Porto Editora, 90-107

Podhorna J (2002). *The experimental pharmacotherapy of benzodiazepine withdrawal*. Curr Pharm Des, 8: 23-43.

Posternak M A, Mueller T I (2011). *Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history of substance abuse or dependence*. Am J Addict, 10: 48-68.

Poulos C X, Zack M (2004). *Low-dose diazepam primes motivation for alcohol and alcohol-related semantic networks in problem drinkers*. Behavioural Pharmacology, 15 (7): 503–12

Reddy D S, Rogawski M A (2000). *Chronic treatment with the neuroactive steroid ganaxolone in the rat induces anticonvulsant tolerance to diazepam but not to itself*. J Pharmacol Exp Ther, 295 (3): 1241–8

Reynolds L M, Engin E, Tantillo G, Lau H M, Muschamp J W, Carlezon W A, Rudolph J (2012). *Differential Roles of GABA<sub>A</sub> Recetor Subtypes in Benzodiazepine-Induced Enhancement of Brain-Stimulation Reward*. *Neuropsychopharmacology*, 37(11): 2531–2540.

Rickels K, Schweizer E, Case G W, Garcia-Espana F (1988). *Risk factors in benzodiazepine misuse and dependence. Benzodiazepine dependence, withdrawal severity, and clinical outcome: effects of personality*. *Psychopharmacol Bull*, 24: 415-20.

Rickels K, Schweizer E, Case W G, Greenblatt D J (1990). *Long-term therapeutic use of benzodiazepines. Effects of abrupt discontinuation*. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 899-907.

Rickels K, DeMartinis N, Rynn M, Mandos L (1999). *Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment*. *J Clin Psychopharmacol*, 19 (2): 12S-16S.

Rickels K, Freeman E (2000). *Prior benzodiazepine exposure and benzodiazepine treatment outcome*. *J Clin Psychiatry*, 61: 409-13.

Robinson T E, Berridge K C (1993). *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction*. *Brain Res Brain Res Rev*, 18: 247-91.

Rogers C J, Twyman R E, Macdonald R L (1994). *Benzodiazepine and beta-carboline regulation of single GABAA recetor channels of mouse spinal neurones in culture*. *J Physi*, 475: 69–82.

Romach M, Busto U, Somer G (1995). *Clinical aspects of chronic use of alprazolam and lorazepam*. *Am J Psychiatry*, 152: 1161 - 1167

Rosser W W, M D, M F (1995). *Benzodiazepines et anxiet . Le Medecin de famille canadien*, 41: 772-776.

Salzman C (1998). *Addiction to benzodiazepines*. *Psy Quart*, 69: 251–261.

Schultz W (1997). *A neural substrate of prediction and reward*. *Science*. 275: 1593–1599.

Schweizer E, Rickels K, Case W G, Greenblatt D J (1990). *Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper*. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 908-15.

Schweizer E, Rickels K (1998). *Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management*. *Acta Psychiatr Scand*, 98 (393): 95-101.

Sieghart W, Sperk G (2002). *Subunit composition, distribution and function of GABA(A) receptor subtypes*. *Current topics in medicinal chemistry*, 2: 795.

Sigel E, Buhr A (1997). *The benzodiazepine binding site of GABAA receptors*. *Trends Pharmacol Sci*, 18: 425–429.

Stahl S M, Ahmed S, Haudiquet V (2007). *Analysis of the rate of improvement of specific psychic and somatic symptoms on general anxiety disorders during long-term treatment with venlafaxine XR*. *CNS Spectrum*, 12: 703-711.

Thomson J S, Donald C, Lewin K (2006). *Use of Flumazenil in Benzodiazepine overdose*. *Emergency Medicine Journal*, 23(2): 162.

Tiffany S T (1999). *Cognitive concepts of craving*. *Alcohol Res Health*, 23: 215-24.

Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B (2010). *Side effects of treatment with benzodiazepines*. *Psychiatria Danubina*, 22 (1): 90–93