



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Dependência de Benzodiazepinas Situação em Portugal e propostas de mudança

Luís Carlos Rodrigues Fonseca

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Victor Sainhas de Oliveira

Covilhã, Abril de 2017

Dedicatória

... ao meu pai pelos valores que me transmitiu.

... à minha mãe por trazer simplicidade ao meu mundo.

... à minha namorada pelo futuro que representa.

Agradecimentos

Ao Dr. Victor Oliveira pela sua disponibilidade imediata como orientador apesar de todos os seus desafios profissionais. Pelo seu profissionalismo e entrega.

Aos meus pais por serem incansáveis na luta de me proporcionarem um futuro promissor. Pelo amor e carinho e pelo ambiente familiar estável.

À Rita por todo o apoio e compreensão. Por me permitir sonhar e por toda a calma que me transmite.

Ao Emanuel e ao João pelos 6 anos de aventuras e companheirismo.

A todos os meus amigos que sempre se mostraram uma fonte de motivação e descontração.

À minha família por todo o orgulho manifestado e por tudo o que aprendi com cada um deles.

A todos os tutores que demonstraram o gosto em transmitir o seu conhecimento.

Aos funcionários da Universidade da Beira Interior pela boa disposição.

Resumo

Atualmente, as benzodiazepinas são essenciais em Medicina nomeadamente nas áreas da Psiquiatria, Emergência, Anestesia, Neurologia, etc. Quando surgiram, na década de 60, como alternativa aos barbitúricos foram muito bem recebidas e passaram a ser facilmente prescritas. No entanto, rapidamente se evidenciaram os seus inúmeros efeitos secundários bem como sinais de dependência dos utentes. Em Portugal é a classe de psicofármacos mais consumida há mais de 12 anos.

Alterações cognitivas, risco acrescido de acidentes de viação e de fraturas da anca, dificuldades a nível da concentração e até mesmo comportamentos de risco para si e para terceiros, são vários os efeitos secundários que estes fármacos podem apresentar.

Com dados a referir que menos de um terço das prescrições são adequadas, a prescrição errónea e prolongada por tempos indefinidos é uma característica nefasta que aumenta o risco do desenvolvimento de dependência e consequentemente uma possível síndrome de abstinência caracterizada também por uma sintomatologia variada.

Esta dissertação tem como objetivo alertar para o quadro de dependência, o estado da arte acerca do seu tratamento e portanto a interrupção adequada do consumo do fármaco, as falhas na investigação e quais as áreas com prioridade futura. Porém o objetivo central é alertar para uma problemática muitas vezes negligenciada podendo levar a graves consequências na saúde e qualidade de vida das pessoas.

Para a elaboração desta dissertação recorreu-se a artigos científicos da base de dados *PubMed* complementada com informações do *Infarmed* e textos de referência acerca da temática.

A estratégia principal defendida na maioria dos artigos passa por uma redução gradual da dose sendo o esquema mais utilizado o de 4 a 10 semanas com reduções semanais na ordem dos 10 a 25% mas sem existirem normas ou recomendações com informações unânimes e adequadas.

A psicoterapia poderá ter valor terapêutico bem como alguns fármacos em estudo nomeadamente o flumazenil e a pregabalina que já revelaram resultados promissores.

O tratamento da dependência de benzodiazepinas é possível e com resultados de cessação total a longo prazo na ordem dos 60%.

Conclui-se no entanto que são necessárias *guidelines* oficiais que permitam uma recomendação médica permitindo assim uma uniformização das medidas bem como uma capacitação dos médicos que ainda se mostram receosos em descontinuar este tipo de tratamentos principalmente por falta de informação adequada.

Palavras-chave

Benzodiazepinas; Dependência; Desmame; Ansiedade; Insónia.

Abstract

Currently, benzodiazepines are essential in Medicine in areas such as Psychiatry, Emergency, Anesthesia, Neurology, etc. When they emerged in the 1960s as an alternative to barbiturates they were very well received and easily prescribed, however, their innumerable side effects as well as signs of dependence in the users were quickly evident. In Portugal they're the most consumed psychotropic drugs for more than 12 years.

Cognitive disorders, increased risk of road accidents and hip fractures, inability to focus attention and even risk behaviors for themselves and to the others, are several of the side effects that these drugs may present.

With references indicating that less than a third of the prescriptions are adequate, an erroneous and prolonged prescription for indefinite times is an ominous characteristic that increases the risk of dependency development and consequently, a possible syndrome also characterized by a vast symptomatology.

The objective of this dissertation is to alert to the dependency syndrome, the state of the art about its treatment and, therefore, an adequate interruption of the drug consumption, as well as the investigation failures and the investigation areas with future priority. But the main objective is to alert to a problem often neglected and which can lead to serious consequences on health and quality of life.

Scientific articles from *PubMed* database, supplemented by information from the *Infarmed* and reference texts on the subject were used for the elaboration of this dissertation.

The main strategy defended in the majority of the articles is a gradual reduction of the dose. The most used scheme is 4 to 10 weeks with weekly reductions of about 10 to 25% but without norms or recommendations with unanimous and appropriate information.

Psychotherapy might have therapeutic value as well as some drugs currently in investigation, such as flumazenil and pregabalin, which already have shown promising results.

Treatment of benzodiazepine dependence is possible and with long-term total cessation results around 60%.

However, there is a need of official guidelines that allow a medical recommendation, thus allowing a standardization of the measures as well as a qualification of the doctors who still have apprehension in discontinuing this type of treatments mainly due to a lack of adequate information.

Keywords

Benzodiazepines; Dependence; Withdraw; Anxiety; Insomnia.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Lista de Tabelas	viii
1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Casos de exceção	4
3.1 Alcoolismo	4
3.2 Consumo abusivo	4
4. Farmacologia	5
4.1 Efeitos secundários	7
5. Caracterização do consumo em Portugal.....	9
6. Dependência e Abstinência	10
6.1 Definição de Dependência	10
6.2 Epidemiologia	11
6.3 Síndrome de Abstinência.....	12
7. Tratamento	14
7.1 Estratégia base	15
7.2 Psicoterapia	17
7.3 Fármacos em estudo.....	18
7.3.1 Flumazenil	19
7.3.2 Pregabalina	19
8. Prognóstico	20
9. Experiências de outros países	21
10. Conclusão.....	22
11. Bibliografia	24

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Benzodiazepinas e compostos equivalentes	6
Tabela 2 - Sintomas da síndrome de abstinência de benzodiazepinas	13
Tabela 3 - Conversão de doses em diazepam	15

1. Introdução

Desde a sua descoberta nos anos 60, as benzodiazepinas têm sido prescritas livremente, muitas vezes sem pesar riscos e benefícios, em particular no tratamento de distúrbios da ansiedade e insónia. A curto prazo é inegável a sua enorme vantagem, no entanto, o prolongamento indefinido do seu consumo que muitas vezes é negligenciado causa grandes riscos ao nível da dependência e dos seus sintomas associados.

Na última década temos assistido a um aumento exponencial de debates e investigações no âmbito das benzodiazepinas e suas respetivas indicações terapêuticas. No entanto sem nenhuma conclusão unânime, cabe ao médico, recorrendo ao seu “olho clínico”, a decisão da prescrição e suspensão da mesma.

Este interesse acrescido foi provocado pela evolução da prescrição que tem vindo a aumentar ano após ano. Apesar das tentativas de substituir estas substâncias por novas e aparentemente mais seguras, nomeadamente os inibidores da recaptção de serotonina na ansiedade e agonistas de melatonina na insónia leve, o consumo de benzodiazepinas continua em valores extremamente elevados com destaque para o nosso país. (1)

Numerosas *guidelines* de tratamento e prescrição desencorajam o uso de benzodiazepinas por períodos prolongados pelo risco de tolerância e de desenvolver dependência e, consequentemente, sinais e sintomas relacionados com a abstinência. Porém, não existe uma definição comum para definir esse período nem as doses e padrões de consumo mais nocivas. (2) Tal facto contribui para mascarar a problemática dado que impossibilita uma uniformização dos termos, definições e, consequentemente, conclusões.

A síndrome de abstinência de benzodiazepinas, mesmo em terapêuticas de dose baixa e adequadas, pode ser equiparável à do álcool ou barbitúricos. (3) Tal condição leva a uma diminuição da qualidade de vida (4) e portanto torna-se uma responsabilidade médica compreender e investigar esta temática de modo a ir de encontro às necessidades das pessoas em risco.

Uma miríade de opções farmacológicas e não-farmacológicas foram abordadas na literatura científica porém os resultados são muito heterogéneos e muitos não permitem resultados objetivos. (5) Esta falta de informação concisa leva a uma subvalorização do tema e à perpetuação de um problema complexo e de elevado impacto sobretudo nos países desenvolvidos onde as perturbações de ansiedade e insónia são muito prevalentes e possível consequência dos estilos de vida.

É um facto reconhecido e comprovado cientificamente que a síndrome de dependência é um risco com a prescrição continuada desta classe farmacológica de substâncias. Se a prescrição se torna iatrogénica e causa malefícios na saúde dos pacientes torna-se imperativo analisar quais as soluções disponíveis e o que é necessário investigar.

Esta dissertação pretende caracterizar o quadro de dependência, o estado da arte acerca do seu tratamento e portanto descontinuação do consumo do fármaco, as falhas na

investigação e quais as áreas com prioridade futura. Porém o objetivo central é alertar para uma questão enraizada no nosso país e na prática médica, que pode mudar, informando a comunidade médica e os seus doentes. Quando cerca de 75% das prescrições de benzodiazepinas podem ser atribuídas a médicos de família (6) e 46% foram inicialmente prescritas por estes (7) é claro que é possível alterar esta tendência capacitando as comunidades e profissionais envolvidos.

2. Metodologia

A metodologia consistiu na pesquisa bibliográfica de artigos científicos nas bases de dados adequadas para o efeito com destaque para a *PubMed*, tendo sido complementada com informações do *Infarmed*, nomeadamente relatórios e bulas, e recorrendo a textos de referência.

A pesquisa foi realizada com os devidos descritores da *bireme* e foram: “benzodiazepines” associado a “dependence” e “withdraw” em pesquisas isoladas. Os filtros aplicados foram: artigos dos últimos 5 anos, apenas referentes a humanos, em português ou inglês. A pesquisa foi realizada nos meses de Agosto e Setembro de 2016.

Foram encontrados 235 resultados que após aplicados os critérios de exclusão estabelecidos se reduziram a 23 artigos, os quais constituem a base científica para a redação desta dissertação.

Os critérios de exclusão consistiram em não incluir todos os artigos sem resumo/*abstract* disponíveis, com substâncias experimentais ainda muito recentes e sem indícios mínimos de eficácia, artigos que abordam apenas o consumo ilícito e abusivo das benzodiazepinas, os associados a outras dependências e aqueles em que foram prescritas para patologias graves do foro mental e que não se enquadram na população geral que recorre a estes fármacos.

3. Casos de exceção

Embora tenham sido aplicados os devidos critérios de exclusão, existem algumas temáticas que são referidas de forma adicional em certos artigos e que podem revelar informações pertinentes nomeadamente no caso do alcoolismo e no consumo para fins recreativos de benzodiazepinas.

3.1 Alcoolismo

Apesar de este trabalho não abordar os pacientes com história de abuso de outras substâncias torna-se pertinente referir que os efeitos do álcool são sinérgicos aos das benzodiazepinas ao nível das tarefas complexas e o principal fator precipitante das reações de excitação paradoxal que serão abordadas. (8,9)

O uso concomitante de antidepressivos e álcool também torna a dependência de benzodiazepinas mais provável. (10)

3.2 Consumo abusivo

As benzodiazepinas podem ser utilizadas como drogas recreativas e de abuso com padrões de consumo semelhantes ao álcool - desde consumo excessivo diário a picos de consumo esporádicos (*binges*) com doses superiores a 10 vezes o limite terapêutico (11), no entanto estes utilizadores têm na sua maioria dependência de outras substâncias e são excluídos dos estudos. Além disso, são extremamente difíceis de tratar (12) e não provêm da perpetuação iatrogénica já referida e portanto não são abordados nem considerados nesta dissertação.

O abuso de altas doses de benzodiazepinas com opiáceos leva a sobredosagens potencialmente fatais. (8)

De referir que estes casos abusivos correspondem a uma minoria dos casos de dependência. (11)

4. Farmacologia

Benzodiazepinas é o termo generalista utilizado para uma numerosa lista de fármacos que pertencem a esta classe farmacológica.

Estas substâncias são moduladores alostéricos dos recetores GABA_A. A sua ligação ao recetor leva a um aumento da afinidade do mesmo ao GABA que por sua vez permite a abertura dos canais de cloro levando a uma hiperpolarização celular com consequente redução da excitabilidade das células-alvo (9) e da recaptação de certos neurotransmissores. (8) Tais alterações estão associadas às sensações de calma e relaxamento características, atuando em diversas áreas desde o relaxamento muscular na medula espinal ao comportamento emocional nas diferentes áreas cerebrais.

Existe uma outra classe de fármacos mais recente que se liga no mesmo local das benzodiazepinas as denominadas “z-drugs” ou medicamentos relacionadas às benzodiazepinas das quais fazem parte o zaleplon, zolpidem e zopiclona e derivados.

Apenas são utilizados pelos seus efeitos hipnóticos e devido à sua estreita semelhança farmacológica com as benzodiazepinas torna-se desnecessária uma abordagem individual ao longo desta dissertação. À semelhança do método dos artigos utilizados, estes fármacos são considerados integrantes da classe geral das benzodiazepinas.

De referir que alguns já foram retirados de certos mercados e não oferecem um perfil de segurança mais elevado mas sim os mesmos riscos.

As benzodiazepinas têm efeitos benéficos claros na terapêutica de diversas patologias destacando-se na ansiedade, insónia, convulsões e como relaxante muscular. De salientar também o seu uso valioso em terapêutica combinada com diversos psicofármacos e na área da anestesiologia.

Um dos grandes desafios na prática médica reside na imensa heterogeneidade dos numerosos fármacos pertencentes a esta classe. Como é possível concluir com uma breve análise da **Tabela 1**, apesar de ser possível delinear uma divisão das substâncias consoante as suas durações de ação, existem valores específicos ao nível das semividas com intervalos de dias e especificações ao nível da metabolização dos diferentes fármacos, alguns dos quais com metabolitos ativos (ex.: diazepam), tornando cada intervenção um desafio acerca da sua ação em determinado indivíduo.

Tabela 1 - Benzodiazepinas e compostos equivalentes. (13)

Ansiedade		Insónia	
DCI	Semivida (horas)	DCI	Semivida (horas)
Alprazolam	12-15	Brotizolam	3-8
Bromazepam	10-20	Estazolam	10-24
Cetazolam	30-100	Flurazepam	40-250
Clobazam	12-60	Loprazolam	6-12
Clorodiazepóxido	5-15	Lorazepam	10-20
Cloxazolam	65	Midazolam	1.5-2.5
Diazepam	20-100	Temazepam	8-22
Lorazepam	10-20	Flunitrazepam	18-26
Mexazolam	1.4-76	Zolpidem	2
Oxazepam	4-15	Zopiclona	5-6

No âmbito das insónias, as benzodiazepinas são os fármacos mais eficazes para o tratamento a curto prazo, de gravidade elevada. Sendo portanto um fármaco muito apreciado pelos doentes que posteriormente oferecem resistência à sua interrupção levando a alterações no padrão do ciclo do sono que se torna menos reparador e eficaz como será posteriormente abordado. (8,9) No entanto, pacientes com apneia do sono podem ter a sua condição agravada.

Apesar dos grandes benefícios, a grande maioria das indicações terapêuticas e *guidelines* advoga que o seu objetivo é o tratamento agudo e deverão ser evitadas as prescrições com duração superior a 4 semanas nos distúrbios do sono (6 se necessário com o período de descontinuação incluído) e 8 a 12 semanas na ansiedade, exceto em casos particulares de risco. (8,9,13) Esta limitação temporal deve-se ao facto da comunidade científica e profissional médica estar ciente dos riscos do seu consumo quer ao nível dos efeitos secundários quer ao nível do seu potencial de dependência e sintomas associados que serão devidamente abordados.

Um dos exemplos particulares do prolongamento do período de utilização adequado é em pacientes com história de abuso de álcool e já consumidores de benzodiazepinas, no entanto, deve haver um esforço por solucionar o problema e reduzir a dose até cessar. (9) São também utilizadas para auxiliar na cessação alcoólica principalmente na profilaxia das convulsões.

O seu uso na epilepsia é meramente como tratamento de crises agudas. Podem também ser utilizadas como fármacos para a mania quando os recomendados não se demonstram eficazes.

Tal como já foi referido, a síndrome de abstinência de benzodiazepinas, mesmo em doses baixas e terapêuticas, pode alcançar semelhanças equiparáveis às do álcool ou barbitúricos. (3)

4.1 Efeitos secundários

Além da dependência, da tolerância e síndrome de abstinência provocada pela redução da dose ou interrupção abrupta da toma, que será posteriormente desenvolvida, estas substâncias têm inerentes a si diversos riscos.

Malcom Lader (8,11,14), psiquiatra de referência na área destes psicofármacos com mais de 100 artigos publicados, refere que é incontestável o facto de habilidades complexas com destaque para a condução de veículos poderem estar comprometidas com o uso deste tipo de fármacos. Havendo até referências a uma taxa de mortalidade maior entre os utilizadores face à população geral quer pelo risco de acidentes rodoviários(1,9,14) quer pelo risco de queda nos idosos com um aumento em até 50% no risco de fraturas da anca. (8)

Baldwin *et al* (9) referem que as alterações ao nível da condução podem ser equiparadas às limitações que o consumo alcoólico ligeiramente abaixo do limite legal médio norte-americano, sendo este equiparável ao limite português. Esta condição constitui um perigo para o próprio e para terceiros levando a algumas legislações específicas em determinados países que serão abordadas na secção apropriada.

Embora a tendência para a tolerância seja rapidamente alcançada, a sedação continua a ser o efeito secundário mais prevalente. A capacidade para realizar ações psicomotoras está claramente afetada ao nível da velocidade de execução e da capacidade de focar a atenção na tarefa. Estas alterações persistem até um ano após iniciar terapêutica e muitas vezes só são detetadas após interrupção do fármaco. (8)

Ainda a nível cognitivo, a conhecida amnésia anterógrada gera controvérsia porém está confirmada no lorazepam sobretudo na memória verbal e com o risco de ocorrer apenas reversão parcial com o a interrupção da terapêutica de longo prazo. (8)

Paradoxalmente, as benzodiazepinas podem levar a um estado excitatório indesejado com hiperatividade caracterizada por impulsos de natureza agressiva com possível amnésia dos seus atos durante a crise. Existem casos relatados de assaltos à mão armada e violações mesmo em pacientes sem outros co-morbilidades nomeadamente perturbações do foro psiquiátrico. (8) A taxa de suicídios é também maior comparativamente à população geral. (9)

Com o uso destas substâncias a longo prazo, existe um efeito tóxico cumulativo levando a uma acentuação dos efeitos já referidos que em última instância poderão levar a ser erroneamente diagnosticados como um processo demencial ou antecipar e/ou agravar um pré-existente.

Várias investigações alertam ainda para a possibilidade do consumo das benzodiazepinas por períodos prolongados levar ao aumento do risco de demência de Alzheimer, AVC e tumores cerebrais malignos.

Em termos do sono, apesar do alívio sintomático precoce, a longo prazo existe uma clara alteração da arquitetura com diminuição das fases profundas impedindo um sono reparador.

Ainda que diversos estudos tenham sido realizados na tentativa de comprovar inequivocamente a existência de danos cerebrais irreversíveis nos consumidores a longo prazo, estes, apesar de muito sugestivos, revelam-se insuficientes para descartar os numerosos estudos que refutam esta associação. (8,11)

5. Caracterização do consumo em Portugal

Estudos internacionais referem que apenas 30% das prescrições com benzodiazepinas são corretas e adequadas (8) e 30-40% dos consumidores de benzodiazepinas ultrapassam os 6 meses de terapêutica (2). Com níveis de prescrição tão elevados não é de todo surpreendente que a dependência de benzodiazepinas seja um problema real e alarmante e o nosso país não é exceção.

O relatório do *Infarmed* acerca do consumo de psicofármacos entre 2000 e 2012 (1) refere um aumento generalizado do consumo destas substâncias. O grupo dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos do qual as benzodiazepinas são o maior representante aumentou 6% no período indicado porém manteve-se o subgrupo mais consumido com larga margem atingido os 100 DDD (dose diária média) por mil habitantes.

O consumo é cerca de cinco vezes mais elevado em Portugal que em países como a Itália e a Dinamarca, este último com medidas e legislação especializadas que serão abordadas.

Os ansiolíticos de média duração representam cerca de 50% do consumo e são uma importante fonte de encargos ao SNS. A benzodiazepina mais consumida é o alprazolam que mantém uma tendência crescente e é imediatamente seguida pelo lorazepam.

O relatório alerta que estes dados são referentes apenas ao SNS e refletem o valor de vendas não sendo possível associá-los a patologias ou ao consumo efetivo.

Um quadro comum no nosso país, e ao qual assisto na qualidade de estudante de medicina, é a perpetuação da prescrição de benzodiazepinas por um médico argumentando que a introdução desta na terapia do utente não foi feita por si e portanto não vai contrariar a prescrição de um colega. Este tipo de atitude de isenção de responsabilidade leva um prolongamento iatrogénico da prescrição.

6. Dependência e abstinência

6.1 Definição de dependência

Não existe uma definição exata para a dependência de benzodiazepinas. Embora existam questionários direcionados diretamente para o diagnóstico da dependência de benzodiazepinas, nomeadamente o questionário francês “Bendep-SRQ” (10) que permite avaliar ainda a gravidade dessa, a maioria dos estudos não utiliza parâmetros quantitativos concretos mas sim a definição lata do termo (síndrome de) dependência apoiada pela OMS e que consta na ICD-10 (Classificação Internacional de Doenças).

A ICD-10 define a dependência como um desejo forte ou a sensação de compulsão para o consumo de determinada substância, dificuldade em controlar o seu uso, a presença de um estado de abstinência fisiológica, tolerância ao seu uso, negligência de prazeres alternativos e interesses e o seu uso persistente apesar dos danos causados a si mesmo e a terceiros. (14) Deste leque de possibilidades importa principalmente realçar o estado de abstinência fisiológica que se aplica a um dependente de benzodiazepinas mas que não implica um consumo abusivo e descontrolado mas sim um prolongamento da terapêutica por um período excessivo e que pode surgir até mesmo após uma terapêutica adequada.

Como fatores de risco para desenvolver dependência às benzodiazepinas é possível enumerar os seguintes: sexo feminino, idade, desemprego, falta de apoio social, consumo por tempos prolongados, consumo de várias substâncias da classe e baixo nível educacional. (8) Embora outros estudos, mais recentes, refiram que o nível educacional não constitui um fator de risco dado que até 50% dos pacientes em estudo tinham formação pelo menos até à conclusão do secundário e 25% estudos superiores. (4) Serão necessários estudos com amostras de maior dimensão para aferir uma conclusão com maior fundamentação científica.

O risco de desenvolver dependência é passível de ser correlacionado com a história psiquiátrica (7), sendo de extrema importância ponderar a sua existência. A percentagem de dependência pode alcançar os 60% nos pacientes com perturbação de pânico. (15)

Um sinal de alarme que deve sensibilizar o médico assistente é o utente que vai à consulta meramente para pedir a renovação da prescrição destas substâncias. (2) A probabilidade do consumo ser prolongado e/ou inadequado é tendencialmente elevada nestas pessoas.

6.2 Epidemiologia

O surgimento de um quadro típico ocorre, na maioria das vezes e como já foi realçado, por um prolongamento do tratamento por um período maior do que o recomendado. Tal facto pode-se explicar por três principais razões: pelo prolongamento da terapêutica e por receio do regresso de sintomas da patologia, pela prescrição iatrogénica e/ou pela automedicação, por vezes para lidar com patologias somáticas não associadas.

Ao contrário do que seria de esperar, a maioria não eleva a dose a níveis além dos tetos terapêuticos e mantém a dose prescrita. (2,3) Sendo mais provável o prolongamento do tratamento por tempo indefinido nos pacientes com ansiedade e menor naqueles com agitação sobretudo nos idosos. (16)

Um estudo realizado na Suíça (12) traçou o perfil mais prevalente dos doentes com dependência de benzodiazepinas. O grupo etário mais afetado foi a faixa dos 36 aos 45 anos representado cerca de 39%, com início no consumo alguns anos antes. Apesar da amostra reduzida, importa referir também que 41,4% eram reformados (por idade ou invalidez). A diferença entre empregados e desempregados não apresentou significado estatístico.

Quase todos (97,6%) tentaram interromper o consumo pelo menos uma vez e admitiram acesso à medicação se impedidos pelo médico através de amigos, colegas de trabalho ou até mesmo pelo mercado negro. A questão do género não pode ser valorizada porque embora apresentada no artigo tem uma amostra populacional ao nível dos géneros enviesada.

Num outro estudo concordante com o anterior nos vários resultados, o género feminino apresenta maior prevalência de dependência e a população adulta além de possuir a maior prevalência apresenta também mais problemas sociais e relacionais. (17)

Alguns pacientes destes estudos (12,17) referiram o facto dos seus médicos estarem cientes do problema de dependência porém decidirem manter a terapêutica com receio de agravar o quadro.

Determinados estudos (2,8,10,17) associam os maiores períodos de consumo (atingido alguns mais de 10 anos) a idades mais avançadas mas sem correlacionar este facto a um maior risco de desenvolver dependência ou síndrome de abstinência. É também referido que a literatura é escassa, as amostras representativas das faixas etárias mais jovens inadequadas e os estudos dedicados exclusivamente a esse tema são nulos impedindo assim uma caracterização epidemiológica adequada. (7)

Toda esta investigação abordada refere um maior risco de dependência se as benzodiazepinas forem de semivida curta e se o paciente tomar mais que um fármaco pertencente à classe.

6.3 Síndrome de Abstinência

Com a definição da ICD-10 é claro que para existir um quadro de dependência deverão existir sintomas relacionados com a abstinência ou tolerância. Os sintomas são diferentes dos experienciados anteriormente pelo paciente (i.e. efeitos secundários).

A probabilidade de dependência e sintomas de abstinência está muito relacionada com o consumo de doses elevadas e por períodos prolongados porém a sua gravidade e duração não têm relação com tais parâmetros. O padrão temporal da gravidade dos sintomas pode ser linear ou flutuante. (8)

Este quadro pode surgir também durante o tratamento de descontinuação mesmo que ponderado e prolongado por vários meses a anos. Qualquer diminuição na dose ou desenvolvimento de tolerância pode despoletar um quadro de abstinência. (8)

Diversos estudos levaram a uma estimativa que cerca de 30 a 40% dos utilizadores crónicos de benzodiazepinas apresentam sintomas de abstinência severos durante o tratamento de descontinuação. (18)

Os sintomas que surgem com a abstinência ou até mesmo com a tolerância são vastos e muito varáveis. Ansiedade, insónia, espasmos musculares, irritabilidade e tensão, bem com hipersensibilização de perceção (à luz, som e/ou toque) são os mais comuns. (14) Poderão também surgir sintomas gripais, fadiga, parestesias e até mesmo despersonalização.

A **Tabela 2** revela a vastidão de sintomas que poderão surgir e reforça a importância para um olhar atento por parte dos médicos assistentes. A grande maioria tem uma duração inferior a 1 mês e 25% referem que se prolongam por meses porém, podem surgir em qualquer momento. (9)

Tabela 2 - Sintomas da síndrome de abstinência de benzodiazepinas. (8,11)

Síndrome de abstinência/privação de benzodiazepinas		
Sintomas mais comuns		
Ansiedade	Insónia	Fotofobia
Ataques de pânico	Pesadelos	Sensibilidade aumentada à luz e toque
Agitação	Cefaleias	Hiperacúsia
Paranoia	Flutuações do humor	Alterações no paladar
Disforia	Fadiga	Alterações do trânsito gastrointestinal
Taquicardia	Parestesias	Défices de memória e concentração
Visão turva	Hipotensão postural	Espasmos musculares
Dor torácica	Síndrome gripal	Anorexia e perda de peso
Dores inespecíficas	Xerostomia	Tonturas e vertigem
Despersonalização	Polaquiúria	Náuseas e vômitos
Sintomas mais graves		
Confusão	Psicose	Mania
Convulsões	Catatonía	<i>Delirium tremens</i> (quadro semelhante)

De realçar que os sintomas podem ser muito semelhantes aos sintomas de ansiedade ou insónia para os quais as benzodiazepinas foram inicialmente prescritas e tal situação pode levar a um ciclo vicioso de prescrição nocivo.

Pelo quadro grave, amplamente variável e imprevisível, não existe informação coerente e organizada dos efeitos a longo-prazo.

Um caso especial de referência é o das mulheres grávidas. Embora o risco teratogénico seja baixo, as mulheres normalmente interrompem o consumo de qualquer tipo de benzodiazepina. Se tal ocorrer de forma abrupta e total ou sem acompanhamento médico poderão surgir os mesmos sintomas de abstinência. (8)

7. Tratamento

As tentativas de interromper o consumo destes fármacos são comuns. As principais razões apontadas para essas tentativas por parte dos seus utilizadores são: preocupações com o seu estado de saúde; a sensação de estar dependente; fatores sociais externos (no qual se destaca a família). (3)

Tais razões derivam, em parte, da consciencialização dos efeitos secundários e sintomas de abstinência já enumerados quer por parte do paciente quer por parte do seu ambiente social que o influencia.

As primeiras tentativas tendem a ser abruptas e sem suporte médico o que leva a sua grande maioria a fracassar embora existam escassos relatos de meses e até anos de abstinência em consumidores crónicos que cessam total e subitamente o consumo. A experiência destas tentativas e dos sintomas associados, já abordados, condicionam os pacientes a novas tentativas, tornando-os mais reticentes. (3) A grande maioria dos dependentes está consciente da ineficácia dos fármacos e do seu mau uso porém o receio dos sintomas piorarem é um forte entrave. (10)

7.1 Estratégia base

Na grande maioria dos casos a descontinuação, também denominada desmame, pode e deve ser orientada pelo médico de família do paciente. Recomenda-se uma intervenção inicial breve por parte do médico com um esclarecimento acerca das dúvidas, mitos e receios do utente de modo a culminar numa proposta terapêutica compreendida e aceite por este.

A grande maioria tem dificuldades em interromper o consumo e existe um risco acrescido de aparecimento de sintomas se a paragem for abrupta sendo portanto necessário recorrer a uma estratégia de diminuição gradual da dose. Porém esta deve ser sempre complementada com pequenas intervenções para esclarecimento e manutenção da motivação.

Não há consenso na forma exata de proceder à diminuição da dose, nem na percentagem de decréscimo nem na duração de cada fase, portanto esta abordagem é extremamente individualizada e dependente do profissional de saúde.

Um horário-regime de 4-10 semanas com redução semanal de 10 a 25% da dose inicial é o mais recomendado (19) porém também se pode prolongar por mais semanas com intervalos de redução mais espaçados ou variações de doses diferentes.

Quando os esquemas são demasiado prolongados levam a mais preocupação pelos seus efeitos, uma diminuição da motivação e desvios em relação ao esquema, aumentando assim a probabilidade de insucesso.

É aconselhado substituir a benzodiazepina da dependência em questão por uma de ação intermédia ou longa. (8,9,11,14,19)

O fármaco mais utilizado é o diazepam pela sua longa semivida e pela variedade de administrações nomeadamente oral e endovenosa permitindo uma dose única diária na forma mais adequada. (8) Dadas as suas vantagens, existem tabelas semelhantes à **Tabela 3** para converter a benzodiazepina de dependência em diazepam.

Tabela 3 - Conversão de doses em Diazepam. (8)

DCI	Dose equivalente (mg)
Diazepam	5
Clordiazepóxido	15
Loprazolam	0,5
Lorazepam	0,5
Nitrazepam	0,005
Oxazepam	15
Temazepam	10
Zopiclona	7.5
Zolpidem	10

O clonazepam foi alvo de estudos no entanto é evitado por diversos relatos de ser utilizado de forma mais abusiva e por maior risco de dependência durante o tratamento. (20)

Os primeiros sintomas são mais facilmente tolerados do que os aparecem numa fase mais tardia. (8) Tal facto poderá dever-se à grande motivação inicial e aos metabolitos ativos. Poderão surgir sintomas ameaçadores da vida nomeadamente crises epilépticas e até depressão profunda. Nestes casos é necessário reinstituir o fármaco inicial temporariamente. (11)

Embora o ambiente familiar seja preferido pelos pacientes, o acompanhamento poderá ficar comprometido sobretudo nos casos mais complexos que poderão beneficiar de internamento. Existem outras opções que visam ambos os benefícios nomeadamente o internamento intermitente e o tratamento em ambulatório, por exemplo em hospital de dia.

Este método de descontinuação gradual possui uma desvantagem na população idosa. Estes indivíduos podem ter a fase 1 do metabolismo abrandada ao ponto de levar até 6 semanas antes do perfil de concentrações atingir o equilíbrio pretendido, além do risco acrescido de toxicidade. (19) O oxazepam é por vezes utilizado em idosos pela vantagem de não apresentar metabolitos ativos e ter uma semivida mais curta, apresentando bons resultados.

Apesar do problema levantado ao nível dos idosos, a descontinuação deve ser tentada dado ser segura e eficaz. Existe apenas um maior risco de agitação aguda desde que se sigam as recomendações que deveriam ser mais completas e específicas. (16)

Uma nota breve importante - mesmo após uma terapêutica de curta duração com benzodiazepinas, ou seja, o recomendado e cujo risco de surgir dependência é muito inferior, aconselha-se ponderar uma redução gradual ao longo das duas semanas seguintes para evitar o surgimento da síndrome de abstinência. (9,10)

7.2 Psicoterapia

Uma revisão de 2014 (21) conclui que intervenções psicossociais são eficazes a curto prazo, devendo ser realizadas nos primeiros 3 meses. Deverão constar em terapia comportamental e cognitiva e não excluem a necessidade de realizar o desmame. Não foi possível comprovar a sua eficácia aos 6 meses.

O seu benefício como adjuvante é suportado pela comunidade médica(8-11,14,19), todavia, alguns referem que apenas após a terapia de diminuição gradual da dose e, portanto, como estratégia para prevenir recaídas. (8)

No entanto, um estudo comparativo concluiu que o melhor método possível passa por uma intervenção estruturada que consiste simplesmente na redação do plano individual da redução da dose por parte do médico de família e esclarecimento de dúvidas e nada mais complexo, sendo até três vezes mais eficaz (6,19), o que torna a vantagem da terapia de comportamental e cognitiva controversa.

O papel do relaxamento também não é unânime e sem dados científicos que o sustentem. São portanto necessários mais estudos para avaliar a eficácia destas intervenções como adjuvantes da terapia de descontinuação.

7.3 Fármacos em estudo

Os métodos farmacológicos são as intervenções mais estudadas no âmbito do tratamento da dependência.

Uma revisão sistemática (5) acerca da literatura publicada sobre o tratamento da dependência de benzodiazepinas entre 1982 e 2014 revelou cerca de 57% de artigos a respeito de terapia farmacológica isolada e 16% associada a outras intervenções, destacando-se: a buspirona, a melatonina, a carbamazepina, a pregabalina, o valproato e a paroxetina. Porém nenhum fármaco específico se encontra comprovado e consequentemente aprovado para o tratamento da dependência e/ou síndrome de abstinência.

O valproato e a pregabalina já são utilizados em certos regimes na Alemanha como profilaxia ao nível das convulsões (19), embora não esteja comprovado que uma intervenção profilática seja eficaz.

Ao nível farmacológico de salientar que outras intervenções farmacológicas podem ser úteis, até mesmo profilaticamente, no tratamento das patologias nomeadamente para as quais as benzodiazepinas foram inicialmente prescritas.

O flumazenil e a pregabalina serão os únicos fármacos abordados por apresentarem fortes indícios e suporte científico de eficácia apesar de existirem poucos estudos acerca dos mesmos.

7.3.1 Flumazenil

Este fármaco utilizado para intoxicações agudas por benzodiazepinas, é um antagonista e agonista parcial do local de ligação das benzodiazepinas ao recetor GABA_A. As alterações moleculares ainda não estão bem compreendidas e poderá envolver diversos mecanismos, antagonizando o recetor na sua generalidade e estimulando uma subunidade responsável pelo efeito compensador da sintomatologia de abstinência.

Ainda que possa ser absorvido por via oral, o metabolismo hepático de primeira passagem reduz a biodisponibilidade do fármaco em cerca de 25%. As investigações têm incidido em baixas doses com infusão contínua intravenosa ou subcutânea juntamente com a diminuição gradual da dose aqui abordada que revelam diminuição dos sintomas de abstinência e melhores taxas de cessação total. (19,22)

Os dados apresentados não apresentam comparações de eficácia sendo necessários mais estudos para comprovar a sua utilidade face a placebo.

7.3.2 Pregabalina

Possui propriedades analgésicas, ansiolíticas e anti-convulsionantes sendo utilizado para uma miríade de indicações terapêuticas.

Um estudo de follow-up de 12 semanas (18) demonstrou que, como tratamento coadjuvante, a pregabalina melhora a função cognitiva dos utentes, não depende da benzodiazepina utilizada, é eficaz mesmo com outras dependências, é bem tolerada e com baixo risco de gerar dependência. A taxa de sucesso foi de 52% face a placebo.

Poderá portanto tornar-se uma mais-valia na terapêutica de descontinuação após estudos mais exaustivos.

8. Prognóstico

Embora o leque de opções tenha vindo a expandir-se com resultados extremamente promissores, a redução da dose mantém-se a intervenção de primeira linha com resultados globais de cerca de 66% de cessação total mantida a longo prazo. (8)

A grande maioria dos participantes refere o tratamento de desmame como muito stressante e acompanhado de diversos sintomas com duração de dias a meses. (3) Sintomas esses semelhantes aos de abstinência com sintomas vagos como síndrome gripal, prurido, parestesias, anorexia, etc.

O fenómeno de *rebound* pode surgir com a interrupção, sobretudo nas benzodiazepinas hipnóticas, levando ao regresso da insónia de forma intensa com um sono descontínuo e pouco reparador, porém, esses sintomas duram apenas 1 a 2 noites. Mas podem ser suficientes para o paciente retomar o consumo do fármaco. (14)

Um outro problema que pode surgir e que destaca a importância do médico de família no papel de esclarecer o utente, é que alguns utentes revelam uma clara preferência por determinados nomes comerciais, evitando outros, em grande parte devido às suas experiências prévias e ideias pré-concebidas. (3)

Para evitar o risco de recaída é aconselhado nunca retomar qualquer tipo de benzodiazepina mesmo que em toma única e evitar o consumo de bebidas alcoólicas pelo risco de se criar uma dependência cruzada.

Se a interrupção total for inatingível ou as recaídas muito frequentes poderá ser vantajoso manter um tratamento com uma benzodiazepina de longa duração em baixa dose. (8)

O consumo de álcool, depressão e idade avançada foram associados a mau prognóstico. (14) Porém sintomas depressivos que surjam com a abstinência só deverão ser valorizados após 2 a 4 semanas de cessação total tal como nos dependentes de álcool. (19)

9. Experiências de outros países

Existem alguns países que possuem legislação própria referente a este problema e que merecem referência.

Na Grã-Bretanha todos os hipnóticos são licenciados apenas para uso a curto prazo e existem diretivas oficiais que aconselham utilizar a dose mais baixa possível e preferencialmente com tomas intermitentes. (9)

Na Alemanha, os seguros de saúde apenas cobrem a prescrição de benzodiazepinas para um regime de até quatro semanas e qualquer prolongamento tem que ser devidamente justificado pelo médico prescritor. (19)

Por fim, na Dinamarca (23), face aos riscos da terapêutica com benzodiazepinas ao nível da condução de veículos, foi elaborada legislação específica que em conjunto com campanhas de sensibilização permitiram uma diminuição da prescrição em 66% das benzodiazepinas de semivida longa e 37% nas de curta em apenas 10 anos. Entre as diretivas são de salientar:

- Proibição de renovar a carta de condução se diagnosticado como utilizador crónico de benzodiazepinas com semivida superior a 10 horas. Os médicos assistentes podem reportar os pacientes em risco levando à apreensão da carta de condução;
- Se a semivida for de 10 horas deve renovar a carta anualmente com a realização obrigatória de testes cognitivos;
- Se vai iniciar o tratamento ou aumentar a dose de benzodiazepina não deve conduzir por 4 semanas.

O facto de os médicos poderem reportar os pacientes em risco levanta questões do ponto de vista ético. A proibição de conduzir pode ser uma agravante para o quadro de dependência ou para o risco de o desenvolver além de todas as restantes implicações na vida socioeconómica do utente.

10. Conclusão

A dependência de benzodiazepinas é uma realidade na prática médica. Embora esta classe farmacológica traga inúmeros benefícios e, muitas vezes, não existam alternativas mais seguras, tais factos não descartam a necessidade de uma atitude atenta e individualizada.

Além dos efeitos secundários que por si só podem justificar uma atitude preventiva e a limitação do período de consumo ao máximo de 12 semanas (para a ansiedade), é necessário estar consciente do risco elevado de dependência e todos os sintomas que advêm deste estado e da síndrome de abstinência.

A interrupção do consumo destes fármacos após o tratamento adequado é possível e deve ser sempre abordado exceto raros casos já referidos. Como as primeiras tentativas de interromper o fármaco geralmente são abruptas e sem suporte, é de extrema importância capacitar os pacientes e providenciar-lhes informação adequada e ajustada acerca dos benefícios e riscos inerentes à medicação antes de iniciar um tratamento e explicar que a dependência é um risco importante porém minimizado por uma abordagem adequada e que será realizada em contexto de acompanhamento médico adequado.

Importa entender que o perfil comum dos utentes em risco não é o que decidiu aumentar a dose drasticamente mas sim o que prolonga a terapêutica por meses. Sem pôr de lado que uma escassa percentagem dos pacientes pode beneficiar de uma terapêutica prolongada por meses ou até anos devendo estes casos ser referenciados. Realçar também o risco acrescido de dependência nos doentes com história de patologia psiquiátrica.

A estratégia principal defendida na generalidade da literatura passa por um regime de redução gradual da dose sendo o esquema mais utilizado o de 4 a 10 semanas com reduções semanais na ordem dos 10 a 25%. Ressalvando-se o facto de não existirem normas ou recomendações com informações unânimes e adequadas a todos os casos.

Este método pode ser considerado inadequado pelo médico e pelo utente pelos riscos de eventos adversos e custos inerentes ao processo (várias consultas e alterações da medicação). E ainda, o facto de apesar de ser um método defendido este não está contemplado em *guidelines* de forma estruturada como referido, nem é objeto de debate por quem as publica levando à falta de suporte científico do médico.

Quanto à psicoterapia os dados são controversos e deve ser uma área alvo de investigação futura dado os resultados positivos que já tem vindo a demonstrar.

A lista de fármacos que poderão vir a ser úteis nesta síndrome derivada da dependência têm vindo a aumentar e ambos os fármacos aqui abordados, o flumazenil e a pregabalina, poderão tornar-se uma terapia coadjuvante promissora após estudos adequados.

Em suma, importa salientar que o tratamento da dependência ao nível das benzodiazepinas é possível e com bons resultados porém, existe uma lacuna grave ao nível de recomendações das instituições de saúde responsáveis por emitir *guidelines* ou outras orientações terapêuticas que permitiriam maiores taxas de sucesso e intervenções adequadas.

No entanto, cabe ao médico assistente assumir a responsabilidade pelo bem-estar do seu doente e intervir nos casos de dependência e na prevenção dos mesmos.

Existem limitações em relação a esta dissertação. A pesquisa não foi exaustiva porque poderiam ter sido utilizadas mais palavras-chave, outras bases de dados bem como literatura cinzenta.

Em segundo lugar, embora o tema seja muito debatido atualmente, os artigos de investigação são escassos e não estão uniformizados. A maioria dos estudos indica apenas a existência ou não de dependência quando seria de grande utilidade usar escalas e graus de gravidade consoante a sintomatologia e sua duração, fármacos utilizados bem como outras morbidades. Existe uma clara falta de coerência no perfil dos utentes nos diferentes estudos que podem levar a uma distorção dos resultados e impossibilitar as suas respetivas comparações.

Um dos factos apresentados em vários artigos, a maior prevalência de dependência no sexo feminino poderá estar relacionado com a maior prevalência de ansiedade e depressão nesse mesmo sexo levando a uma maior prescrição de benzodiazepinas neste grupo e tal não foi tido em conta em nenhum dos artigos selecionados.

Embora a grande maioria dos artigos refira que a janela para o uso destas substâncias seja restrita às 4 semanas, 6 se necessário, no caso de distúrbios do sono e 8 a 12 semanas na ansiedade, existe uma revisão (24) que defende que podem ser utilizadas por mais tempo e têm um futuro potencial no que respeita à área da ansiedade.

Por fim, se já existem alternativas para algumas patologias base para as quais as benzodiazepinas são prescritas, é importante realçar que os novos fármacos não estão isentos de riscos e portanto a abordagem individual com prudência são pilares fundamentais. A título de exemplo, os inibidores da recaptção de serotonina podem produzir uma síndrome de abstinência semelhante à das benzodiazepinas com o seu consumo a longo prazo porém, o seu consumo abusivo e inadequado, é muito mais raro.

Quanto a perspetivas futuras penso que esta dissertação poderá servir de suporte para um estudo ao nível nacional de modo a conhecer a verdadeira realidade portuguesa, saber a prevalência de dependentes e suas características através de parâmetros bem definidos podendo atuar não só ao nível da descontinuação mas também na prevenção. Sensibilizando assim as entidades adequadas para a elaboração de recomendações ajustadas à população.

Quando os objetivos das Unidades de Saúde Familiar no nosso país incluem a meta de não possuírem idosos (maiores de 65 anos) com terapêuticas de benzodiazepinas importa levar o conhecimento à comunidade médica de forma uniformizada e suportada pelas instituições relacionadas.

Concluindo, a dependência de benzodiazepinas é um risco em qualquer tipo de consumo porém a sua elevada prevalência deve-se a períodos de terapêutica excessivamente alargados, muitas vezes de modo iatrogénico. É possível reverter a situação com regimes adequados e personalizados no entanto, deverão ser elaboradas *guidelines* específicas após um estudo e debate mais exaustivo.

11. Bibliografia

1. Furtado C. Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 - 2012). *Gab Estud e Proj Infarmed*, IP. 2013;1-21.
2. Kurko TAT, Saastamoinen LK, Tahkapaa S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - A systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry*. 2015;30(8):1037-47.
3. Liebreuz M, Gehring M-T, Buadze A, Caflisch C. High-dose benzodiazepine dependence: a qualitative study of patients' perception on cessation and withdrawal. *BMC Psychiatry*. 2015;15:116. doi:10.1186/s12888-015-0493-y.
4. Lugoboni F, Mirijello A, Faccini M, Casari R, Cossari A, Musi G, et al. Quality of life in a cohort of high-dose benzodiazepine dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2014, June, 24;142:105-9. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.06.020.
5. Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC, Gardner DM. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015, July, 04;16:19. doi:10.1186/s40360-015-0019-8.
6. Vicens C, Bejarano F, Sempere E, Mateu C, Fiol F, Socias I, et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: Cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry*. 2014;204(6):471-9.
7. Guerlais M, Grall-Bronnec M, Feuillet F, Gérardin M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Dependence on Prescription Benzodiazepines and Z-drugs Among Young to Middle-aged Patients in France. *Subst Use Misuse*. 2014;50(3):320-7.
8. Lader M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn?. *Addiction*. 2011;106(12):2086-109.
9. Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, Curran H V, Davies S, Leonard B, et al. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol*. 2013, September, 24;27(11):967-71.

10. Manthey L, Lohbeck M, Giltay EJ, van Veena T, Zitman FG, Penninx BWJH. Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Addiction*. 2012;107(12):2173-82.
11. Lader M, Kyriacou A. Withdrawing Benzodiazepines in Patients With Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2016, January, 06;18(1):8. doi:10.1007/s11920-015-0642-5.
12. Liebreuz M, Schneider M, Buadze A, Gehring MT, Dube A, Caflisch C. High-dose benzodiazepine dependence: A qualitative study of patients' perceptions on initiation, reasons for use, and obtainment. *PLoS One*. 2015, November, 10;10(11):1-23.
13. Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. *Manual de Psiquiatria Clínica*. Lisboa: LIDEL; 2014.
14. Lader M. Benzodiazepine harm: How can it be reduced?. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):295-301.
15. Fujii K, Uchida H, Suzuki T, Mimura M. Dependence on benzodiazepines in patients with panic disorder: A cross-sectional study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(2):93-9.
16. Yokoi Y, Misal M, Oh E, Bellantoni M, Rosenberg PB. Benzodiazepine discontinuation and patient outcome in a chronic geriatric medical/psychiatric unit: A retrospective chart review. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(2):388-94.
17. Gérardin M, Victorri-Vigneau C, Guerlais M, Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Jolliet P. Benzodiazepines Consumption: Does Dependence Vary with Age?. *Subst Use Misuse*. 2014;1417-25.
18. Bobes J, Rubio G, Terán A, Cervera G, López-Gómez V, Vilardaga I, et al. Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: An assessment of its effectiveness in daily clinical practice. *Eur Psychiatry*. 2012;27(4):301-7.
19. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(1-2):1-7.
20. Kacirova I, Grundmann M, Silhan P, Brozmanova H. A Case Report of Clonazepam Dependence. *Medicine*. 2016, March;95(9):e2881. doi:10.1097/MD.0000000000002881.

21. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5(5):CD009652. doi:10.1002/14651858.CD009652.pub2.
22. Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(2):285-94.
23. Eriksen SI, Bjerrum L. Reducing Prescriptions of Long-Acting Benzodiazepine Drugs in Denmark: A Descriptive Analysis of Nationwide Prescriptions during a 10-Year Period. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116(6):499-502.
24. Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(11):1275-86.
25. Cadilhe S. Benzodiazepinas - prevalência de prescrição e concordância com os motivos de consumo. *Rev Port Clin Geral.* 2004;20:193-202.
26. Goodman L, Gilman A, Brunton L. Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
27. Diazepam [Bula]. Campo de Besteiros: Labesfal; 2006.