

BENZODIAZEPÍNICOS

PADRÕES DE USO, TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

MARCIO ANTONINI BERNIK * — MÁRCIA B. DE MACEDO SOARES **
CLAUDIO DE NOVAES SOARES **

RESUMO — Os autores procuram abordar, através de revisão da literatura recente, os principais aspectos a respeito dos benzodiazepínicos (BDZ), uma das drogas largamente utilizadas em todo o mundo como ansiolíticos e hipnóticos. Para isso, são apresentados: breve histórico sobre o surgimento das drogas hipnótico-sedativas e ansiolíticas, e como evoluiu seu consumo (e abuso) ao longo dos últimos anos; os principais conceitos aceitos a respeito dos mecanismos de ação dos BDZ; o desenvolvimento de tolerância aos efeitos dos BDZ, abordando inclusive sua tolerância diferencial; por fim, alguns aspectos sobre a síndrome de abstinência que se segue à retirada abrupta dos BDZ, enfocando a questão da dependência.

Benzodiazepines: patterns of use, tolerance and dependence.

SUMMARY — The authors review recent studies on benzodiazepine, the most largely used drug for insomnia and anxiety. In this paper are summarized: the development, patterns of use and abuse, mechanism of action, development of differential tolerance to its many effects, and the phenomena of withdrawal and dependence on the benzodiazepines.

O uso de substâncias com o objetivo de induzir o sono, obter sedação e alívio para as tensões cotidianas parece acompanhar o homem desde a Antiguidade. Encontram-se relatos sobre o uso de substâncias capazes de produzir estupor e certo grau de inconsciência, estado em que rituais religiosos, "mágicos" e procedimentos médicos transcorriam, em escritos de todas as antigas culturas^{20,23}. A medida que os conhecimentos em Medicina e Química Orgânica se aprofundavam, eram sintetizados novos compostos químicos destinados a este fim. No final do século XIX, além do etanol, do paraldeído e do hidrato de cloral, na época utilizados como depressores do sistema nervoso central (SNC), os sais de brometo foram introduzidos especificamente como "ansiolíticos"^{4,23,34}. O ácido barbitúrico foi sintetizado em 1862, porém só no início do século XX seus primeiros derivados foram introduzidos na prática médica: o barbitol, introduzido em 1903; o fenobarbital, introduzido em 1912²⁰. Na década de 1930, tornou-se claro que os brometos possuíam efeito cumulativo e poderiam levar a quadros de intoxicação (pela liberação de íons bromo). Verificou-se então um decréscimo no consumo destas substâncias, apesar de ainda disponíveis em grande escala²³. Paralelamente despontavam os barbitúricos, com mais de 2500 derivados sintetizados, dos quais cerca de 50 introduzidos comercialmente. Estas drogas obtiveram grande aceitação médica e leiga, passando a ser as mais utilizadas como

Trabalho realizado no Ambulatório de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP):
* Médico Assistente HC, FMUSP; ** Acadêmico, FMUSP.

Dr. Márcio A. Bernik — Ambulatório de Ansiedade, Instituto de Psiquiatria - Hospital das Clínicas, FMUSP — Caixa Postal 8091 — 01051 São Paulo SP — Brasil

hipnóticos e ansiolíticos⁴. A busca de drogas com efeitos mais específicos conduziu à síntese de barbitúricos de curta e média ação, utilizados como hipnóticos: o secobarbital, o amobarbital, o pentobarbital⁴⁴; os barbitúricos de longa ação, como o fenobarbital, continuavam sendo utilizados como ansiolíticos e anticonvulsivantes⁴. Na década de 1950, embora os barbitúricos fossem amplamente utilizados, era reconhecida sua capacidade de produzir tolerância, causar dependência com aparecimento de síndrome de abstinência semelhante à síndrome de abstinência do álcool⁴. Enquanto isso, novos compostos eram sintetizados e introduzidos na clínica: o meprobamato, a glutetimida, a metaqualona⁴. Entretanto, seus efeitos colaterais e tóxicos, o grande potencial de abuso e a capacidade de também levar à dependência física, com o aparecimento de sintomas de abstinência quando interrompida sua ingestão, contribuíram para importante queda no seu uso²⁰. Em 1957 foi sintetizado o clordiazepóxido, lançado comercialmente em 1960, iniciando-se assim a "era dos benzodiazepínicos"^{2,4,12,34}.

A partir de alterações estruturais na molécula original, diversos derivados benzodiazepínicos (BDZ) foram sintetizados⁴⁷. Em 1963 foi lançado no mercado o diazepam, que surgiu como uma alternativa ao clordiazepóxido, não por ter eficácia superior a este mas, sim, porque alguns consumidores achavam o composto original um pouco "amargo"¹². Outros derivados como o nitrazepam e oxazepam foram introduzidos em 1965, e o lorazepam e o flurazepam em 1970⁴⁷. Desde sua introdução no mercado, vários estudos foram realizados com o intuito de avaliar a extensão do consumo de drogas sedativo-hipnóticas^{1,2}. Em estudo realizado na Suécia, em 1947, observou-se que 12,6 toneladas de barbitúricos e 6 toneladas de brometos haviam sido distribuídos naquele ano e, em 1952, o consumo anual de barbitúricos no mesmo país havia aumentado, atingindo níveis de 20 toneladas¹. No início dos anos 60, com a introdução comercial dos BDZ, verificou-se grande aumento no consumo de drogas psico-ativas como um todo. Acredita-se que a grande popularidade dos BDZ, entre membros da classe médica e entre a população em geral, tenha sido alcançada em função da inegável eficácia de tais drogas como ansiolíticos e hipnóticos, aliada à margem de segurança por elas oferecida^{11,21}. Os BDZ passaram a figurar como as drogas de prescrição mais consumidas em todo o mundo^{2,12,28,30}. Estima-se que, desde sua introdução, tenham sido realizadas bilhões de prescrições destinadas a milhões de consumidores, chegando-se ao cálculo de que cerca de 500 milhões de pessoas já fizeram uso destas drogas². Estudos realizados nos países nórdicos, por exemplo, revelam grande aumento nas vendas de BDZ durante a década de 60. Entre 1966 e 1968 apenas um laboratório veiculou 138 diferentes textos para promover alguns derivados BDZ nestes países²². Nos EUA, a venda da principal formulação comercial do diazepam e do clordiazepóxido atingiu a cifra de US\$ 2 bilhões em 1971²⁹ e, em 1984, foram realizadas 100 milhões de prescrições de BDZ, a um custo de 500 milhões de dólares⁴. Calcula-se também que 4% da população adulta naquele país tenha obtido prescrições de hipnóticos e que 1% tenha feito uso destes consecutivamente durante período igual ou superior a dois meses⁴⁴. Entre os diversos derivados BDZ, o diazepam obteve posição de destaque, sendo a droga de prescrição mais amplamente utilizada em medicina^{2,29,49}. Em 1978, nos EUA, foram feitas 68 milhões de prescrições de BDZ e, destas, mais da metade foram para o diazepam². Alguns países apresentam quadro um pouco diferente, sendo o nitrazepam o BDZ mais popular nos países nórdicos²², e o bromazepam, o mais utilizado na Alemanha (RFA)⁴⁰.

De maneira geral, as prescrições de BDZ apresentaram níveis crescentes durante os anos 60, atingindo um pico entre 1972 e 1974^{1,22,29,44}. A partir da metade da década de 70, verificou-se queda no número de prescrições realizadas; nos EUA, esta queda foi de 34% entre 1973 e 1983 e, na Suécia, houve redução de 66 DDD/tid em 1972 para 56 DDD/tid em 1984¹. Diferentes estudos afirmam que a maioria das prescrições de BDZ é feita por médicos clínicos gerais e elas se destinam a pacientes que apresentam predominantemente distúrbios clínicos^{1,2,44}. Entre os distúrbios psiquiátricos, as prescrições de BDZ se destinam em sua maioria a Distúrbios Ansiosos (27%) e Depressão (11%), diagnosticados segundo a classificação do DSM III¹⁰. Grande parte das prescrições é também destinada a pessoas que apresentam queixas de distúrbios do sono ou insônia^{1,44}. Seu uso, porém, levando-se em conta a grande prevalência de distúrbios ansiosos, não é exagerado. Estimativas do National Institute for Mental Health (NIMH), por exemplo, calculam que apenas 30% dos indivíduos que se apresentavam altamente perturbados fizeram uso de drogas ansiolíticas no ano anterior ao do estudo realizado².

MECANISMOS DE AÇÃO

Receptores dos BDZ — A correlação dos BDZ com sítios de ligação de alta afinidade, presentes no SNC, sugere a existência de receptores específicos para estas drogas^{33,38}, reforçada pelo paralelismo existente entre o potencial de ligação dos diferentes BDZ com seus diversos potenciais farmacológicos e terapêuticos^{14,48}, o que foi extensamente demonstrado com o uso de H³ diazepam. O uso da microscopia e da autorradiografia forneceu ainda meios para “visualizar” estes receptores⁴⁵. Outro fator que reforça a existência de receptores para os BDZ é capacidade de se modular seus efeitos biológicos com a utilização de determinadas substâncias, como RO 15-1788, antagonista que compete pelos mesmos sítios de ligação, não apresentando porém atividade intrínseca²⁰, ou mesmo pelo uso das B-carbolinas, agonistas inversos dos BDZ¹⁴.

Parece-nos possível, ainda, correlacionar a distribuição anatômica dos receptores específicos de BDZ com os efeitos farmacológicos que são capazes de produzir quando ativados⁴⁵. Desta forma, uma das regiões de maior concentração de receptores para BDZ encontra-se em porções do sistema límbico, especificamente no hipocampo e bulbo olfatório, o que estaria relacionado à sua ação ansiolítica^{16,45}. A concentração em áreas de núcleos talâmicos, relacionadas com a consciência e funções de integração, relaciona-se à sua ação hipnótico-sedativa, enquanto a presença em determinadas camadas do córtex cerebral está relacionada com seu efeito anti-convulsivante⁴⁵. Menores concentrações de receptores para os BDZ, por sua vez, são encontradas na medula espinal e na medula oblonga⁴⁶. É descrita ainda a presença de alguns receptores de alta afinidade para BDZ, localizados no fígado, pulmões, rins e outros tecidos, porém com efeitos farmacológicos pouco significativos^{20,46}.

Algumas evidências sugerem a existência de mais de um tipo de receptor para os BDZ^{14,46}. Foram observadas diferentes termorresistências em diversos subtipos de receptores^{27a,46}. Além disso, com a utilização das triazolopiridazinas, substâncias com grande afinidade pelos receptores de BDZ, conseguiu-se provocar um efeito seletivo, se comparado aos efeitos normalmente atribuídos aos BDZ, já que foi possível antagonizar reações convulsivas, mediadas pelo metrazol, sem no entanto provocar um efeito hipnótico-sedativo⁴⁶. Estudos em animais demonstraram ainda a possibilidade de se antagonizar a ação convulsivante de metrazol sem gerar a potencialização dos efeitos sedativos do álcool ou o surgimento de alterações psicomotoras, como a ataxia, efeitos estes que seriam provavelmente mediados por outros subtipos de receptores⁴⁶.

Interação BDZ/GABA — A ação dos BDZ parece ser o resultado, principalmente, da potencialização do efeito neuro-inibidor do ácido gama-aminobutírico (GABA)⁴⁸. Este conceito é sustentado por estudos eletrofisiológicos em que os efeitos dos BDZ foram reduzidos ou mesmo evitados pelo uso prévio de antagonistas do GABA ou inibidores de sua síntese¹⁴. Os mecanismos de interação GABA/BDZ, porém, só começaram a se tornar mais claros com a descoberta dos receptores específicos para BDZ^{38,48}. Os BDZ provocam maior frequência de abertura dos canais lentos de cloro (“bursts”) induzidos pelo GABA, sem aumentar o tempo total em que ficam abertos. Deste modo provocam a hiperpolarização dos neurônios pós-sinápticos^{11,45}. O GABA, portanto, deve estar presente para que os BDZ possam ser realmente eficazes⁹; o GABA é capaz de incrementar a interação dos BDZ com seus receptores específicos¹⁴. Por fim, os BDZ parecem aumentar a afinidade do GABA por seus receptores, deslocando as GABA-modulinas, proteínas que podem ocupar os mesmos sítios de ligação¹¹. Esta interação alostérica pressupõe a existência de um complexo macromolecular, formado pelo receptor específico do GABA, receptor de BDZ e o complexo ionóforo de cloro¹⁴.

Enocóides: ligantes endógenos — A existência de receptores específicos para os BDZ no SNC sugere a presença de substâncias endógenas (neurotransmissores ou neuromoduladores) que tenham afinidade por estes receptores, com ação agônica ou antagonônica aos BDZ⁹. Dentre as diversas substâncias capazes de competir por estes sítios de ligação, encontramos: as triazolopiridazinas, que produzem um efeito ansiolítico, com pouco efeito sedativo²⁰; as B-carbolinas, com grande afinidade pelos receptores cerebelares, capazes de antagonizar os efeitos dos BDZ¹¹, provocando um efeito convulsivante e ansiogênico; e o imidazo-benzodiazepínico RO 15-1788, antagonista competitivo dos BDZ¹¹. Costa e Guidotti⁹ descrevem o isolamento de polipeptídeo endógeno, o DBI (“diazepam binding inhibitor”), que compete com os BDZ por seus sítios de alta afinidade, modulando assim também os sítios específicos do GABA e provocando ação neuro-estimulante. Este polipeptídeo, por sua vez, pode ter sua

ação antagonizada pelo RO 15-1788, demonstrando a correlação dos sítios de afinidade. A diversidade de ação destes endocóides reforça, mais uma vez, a heterogeneidade dos receptores de BDZ.

Aspectos farmacocinéticos — A lipossolubilidade é importante característica dos BDZ, principalmente quando administrados em dose única, já que controla a rapidez e a extensão da distribuição da droga pelos tecidos periféricos¹⁷. Quando o uso dos BDZ ocorre por tempo prolongado, em doses múltiplas, a meia-vida de eliminação da droga assume papel importante, determinando os níveis acumulativos que permanecem no organismo após repetidas doses e o tempo de eliminação total da droga após o término da administração. Esses dados são fundamentais para a avaliação da duração e intensidade dos sintomas de abstinência, após a retirada da droga, bem como para a compreensão da tolerância diferencial que se estabelece para os seus diversos efeitos¹⁷.

Podemos avaliar os diversos BDZ por suas vias de metabolização. A maioria dos BDZ são biotransformados por oxidação. Neste caso, seu metabolismo pode estar comprometido em diversas situações em que ocorre prejuízo das vias metabólicas de oxidação, como: cirrose hepática, terapia que utilizem inibidores de enzima como cimetidina, isoniazidas, etanol, dissulfiram, uso de contraceptivos orais, idade avançada. Alguns BDZ, porém, como o lorazepam e o bromazepam, são metabolizados por conjugação. O uso de BDZ de meia-vida ultracurta está relacionado a um efeito "rebote": usado como hipnótico, a noite, pode provocar ansiedade durante o dia seguinte bem como o "acordar precoce", antes do horário habitual. A suspensão abrupta, após uso prolongado de BDZ, em muitos casos provoca vários sintomas de abstinência da droga. Estes sintomas costumam estar presentes de forma mais intensa e frequente após uso de BDZ de meia-vida curta²⁶.

TOLERÂNCIA

Algum grau de tolerância ou adaptação aos efeitos centrais dos BDZ se desenvolve após dose única de drogas que são lentamente eliminadas¹⁹, ou após uso repetido⁸. Tolerância aos efeitos subjetivos dos BDZ é situação bem reconhecida clinicamente quando, por exemplo, a sonolência diurna referida pelos usuários desaparece em poucos dias. De qualquer forma, o desenvolvimento de tolerância aos BDZ não necessariamente leva a escalada de dose na maioria dos pacientes sem história prévia de abuso de drogas^{6,7}. Entretanto, muitos pacientes usando doses terapêuticas de BDZ por longos períodos de tempo podem estar fisicamente dependentes desta droga e apresentar síndrome de retirada quando da interrupção de seu uso. Porém, poderia se conseguir uma previsibilidade da ocorrência da síndrome de retirada se pudessemos encontrar um marcador de intensidade da tolerância desenvolvida, supondo que exista para os BDZ, assim como existe para outros depressores do SNC, paralelismo entre os fenômenos de tolerância e dependência³⁹.

Mudança no padrão de eficácia e toxicidade dos BDZ poderia ocorrer por duas maneiras: por alteração de sua farmacocinética ou por fenômenos de adaptação do SNC (tolerância farmacodinâmica). Alteração do "clearance" de uma droga, como resultado de exposição prolongada do organismo a ela, é fenômeno clinicamente conhecido. As drogas protótipo nas quais observamos o desenvolvimento de tolerância por este mecanismo são os barbitúricos, drogas capazes de aumentar a ação das enzimas responsáveis pela sua própria biotransformação, fenômeno conhecido por "indução enzimática"⁴¹. A evidência farmacocinética em diversos estudos é consistente em confirmar que a exposição prolongada a BDZ não leva a indução enzimática em seu metabolismo ou no de outros compostos¹⁸. Tolerância farmacodinâmica, ou adaptação, descreve o fenômeno de alteração nos padrões de efeito esperados de uma droga, apesar de concentrações plasmáticas relativamente constantes. Como já mencionado, existe larga experiência clínica apontando o fenômeno de adaptação para as ações dos BDZ: nas ações sedativo/hipnóticas^{13,25}, anti-epilépticas⁵ e, talvez, nas ansiolíticas⁴³. Porém, esta se desenvolve de maneira diferente aos diferentes efeitos dos BDZ.

Apesar da evidência de estudos em animais¹⁵, estudos em humanos usando voluntários normais ou indivíduos ansiosos têm levado à aceitação do fato de que a tolerância que se desenvolve pelo uso crônico de BDZ se limita aos seus efeitos sedativos, sendo observada pouca tolerância aos efeitos ansiolíticos⁴³; ou então que esta seja muito tardia³⁵. Porém, a generalização destes resultados para a prática clínica não pode ser feita sem ressalvas, pois o tipo de desenho experimental usado nestes estudos prevê um uso de até 6 meses destas drogas⁴³. Tal dado deve ser

interpretado com cautela, pois estudos populacionais mostram que até 1,6% da população adulta faz uso de BDZ por períodos maiores que um ano e encontramos facilmente pacientes que fazem uso destas drogas por períodos muito maiores³⁷. Se ainda existem efeitos residuais de BDZ sobre ansiedade e memória seguindo-se ao seu uso crônico em doses terapêuticas é questão que permanece sem resposta. Isto ocorre devido às dificuldades metodológicas de tal estudo e às dificuldades de avaliação dos efeitos ansiolíticos de drogas em geral.

Os mecanismos envolvidos neste fenômeno de tolerância diferencial aos diversos efeitos dos BDZ podem ser abordados de diversas maneiras. Supõe-se que alguma mudança deva ocorrer no receptor GABA-BDZ e que suas ações sedativas ansiolíticas e anticonvulsivantes sejam mediadas por alterações em diferentes sistemas e não por uma ação genérica, depressora do SNC. Assim, a tolerância poderia se desenvolver de forma diferente aos diversos efeitos dos BDZ na dependência da capacidade de adaptação destes diferentes sistemas neuronais. Existem ainda hipóteses comportamentais, baseadas em modelos animais, para explicar os mecanismos de adaptação (aprendizado) a ações dos BDZ¹³.

DEPENDÊNCIA E SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

Apesar da existência de relatos feitos por Hollister, no início da década de 60, apontando a ocorrência de uma síndrome de abstinência após a retirada abrupta de BDZ^{23,24}, durante 20 anos estas drogas foram consideradas desprovidas da capacidade de induzir dependência física. Desde a década de 70, relatos clínicos de dependência aos BDZ e de sintomas de abstinência começaram a se tornar mais frequentes nas publicações médicas³. Porém, conforme Marks³⁶, estes relatos apresentam dados de incidência e intensidade considerados exagerados. Rickels⁴² refere que 70% dos pacientes usuários crônicos de BDZ, descontinuados de forma duplo cega, não apresentaram sintomas de retirada.

Estudos em animais já demonstraram a facilidade de se induzir dependência aos BDZ em ratos, cães e babuínos³². Nos últimos anos surgiram relatos de dependência aos BDZ entre os usuários de dosagens consideradas normais destas drogas^{32,50,52}. Embora se considere, como regra geral, a utilização dos BDZ por até 4 meses como segura^{8a}, a dependência a estes poderá surgir antes. De fato, sintomas de abstinência podem se manifestar após 4 a 6 semanas de utilização dos BDZ, principalmente se precipitados pela administração de um antagonista específico^{31,38a}. Segundo Lennane³², após alguns meses de uso contínuo, os BDZ não mais apresentam efeito terapêutico ativo mas, sim, passam a evitar o surgimento dos sintomas de abstinência. A fase seguinte incluiria o começo dos sintomas, mesmo em vigência do uso droga.

Os sintomas de abstinência devem ser claramente distinguidos dos sintomas ou distúrbios pré-existentes, que podem reaparecer com a retirada da droga. Dentre os mais frequentes sintomas, podemos destacar manifestações autonômicas como tremores, espasmos musculares, cefaléia e distúrbios gastro-intestinais; distúrbios do sono, como insônia e alterações do padrão de sono; distúrbios da área neuropsíquica, como alterações de percepção sensorial, hiperacusia, fotofobia, parestesias, hiperosmias, ideações paranóides, agorafobia, ataques de pânico, ansiedade, fenômenos de despersonalização e desrealização, além de alterações diversas no organismo, entre elas a perda acentuada de peso^{30,50}, segundo Tyrer et al.⁵⁰, Lader³⁰ e Bernik et al. (submetido).

Para maior clareza na análise dos diversos sintomas, é preciso diferenciar o ressurgimento de estados de ansiedade e insônia, anteriores ao início de ingestão de BDZ, distinguindo-as da ocorrência de insônia rebote e ansiedade rebote²⁶. A insônia rebote é distúrbio específico do uso ou retirada dos BDZ e se caracteriza pela alteração dos padrões de sono com drogas de meia vida de eliminação curta. Ela pode ocorrer, inclusive, após período curto de uso da droga. Já a insônia própria das síndromes de abstinência, em geral, ocorre após retirada abrupta após longo período de uso de doses elevadas de drogas depressoras do SNC em geral. Ocorrem, então, dificuldade importante para adormecer, fragmentação e discontinuidade do sono associada ao aumento considerável da fase REM²⁶. Um terceiro fenômeno, a "insônia de fim de noite" ("early morning insomnia") parece estar relacionada com o decréscimo acentuado da ação de alguns BDZ (midazolam, triazolam) no terço final da noite. A ocorrência destes distúrbios de sono leva o paciente a aumentar a dose noturna da droga, na esperança de prolongar seu efeito. Tanto a insônia rebote, como a insônia de fim de noite estão relacionadas com a meia-vida de eliminação das drogas utilizadas, estando presentes na utilização de BDZ de meia-vida ultracurta e curta (triazolam, midazolam e lorazepam, como exemplos). A ocorrência de ansie-

dade rebote está também relacionada ao uso de BDZ de mais curta meia-vida. Sua frequência, porém, é menor se comparada à da insônia rebote. Isto poderia ser explicado a partir das diferenças observadas na maneira de utilizar tais drogas: os hipnóticos geralmente são usados em dose única a noite e, quando usados como ansiolíticos, os BDZ têm sua dose total diária repartida em várias tomadas durante o dia, o que garante maior constância da concentração sanguínea da droga. Quanto ao mecanismo desses processos, parece haver consenso em torno de dois pontos principais: a rápida eliminação da droga ingerida e o grau de mudança na ocupação dos receptores de BDZ²⁷.

Concluindo, é claro o desenvolvimento de dependência aos BDZ, como evidenciado pelo aparecimento de sintomas específicos após a cessação de seu emprego em parte dos usuários. O mecanismo de desenvolvimento de dependência aos BDZ estaria relacionado à não ocupação de receptores específicos. Não está claro, entretanto, se estes receptores estariam alterados após uso crônico^{4a,6a} ou se haveria mudanças a nível de sensibilidade destes receptores^{38b}.

REFERÊNCIAS

1. Allgulander G — History and current status of sedative-hypnotic drug use and abuse. *Acta Psychiat Scand* 73:465, 1986.
2. Ayd FJ Jr — Social issues: misuse and abuse. *Psychosomatics* 21:21, 1980.
3. Ayd FJ Jr — Benzodiazepine dependence and withdrawal. *MD State Med J* 32:22, 1983.
4. Baldessarini RJ — *Chemotherapy in Psychiatry: Principles and Practice*. Harvard Univ Press, Cambridge, 1985.
- 4a. Braestrup C, Nielsen M, Squires RF — No changes in rat benzodiazepines receptors after withdrawal from continuous treatment with lorazepam and diazepam. *Life Sci* 24:347, 1979.
5. Browne TR — Benzodiazepines in human seizure disorders. In Usdin E (ed): *Pharmacology of Benzodiazepines*. Mac Millan, London, 1982, pg 329.
6. Busto V, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell H, Sanchez-Craig M, Simpkins J — Patterns of benzodiazepine abuse and dependence. *Br J Addict* 81:87, 1986.
- 6a. Chiu TH, Rosenberg HC — Reduced diazepam binding following chronic benzodiazepine treatment. *Life Sci* 23:1153, 1978.
7. Busto V, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell H, Sanchez-Craig M, Sykora K — Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med* 315:854, 1986.
8. Church MW, Johnson LC — Mood and performance of poor sleepers during repeated use of flurazepam. *Psychopharmacology* 61:309, 1979.
- 8a. Committee on the Review of Medicine — Systematic review of the benzodiazepines. *Br Med J* 1:910, 1980.
9. Costa E, Guidotti A — Endogenous ligands for benzodiazepines recognition. *Biochem Pharmacol* 34:3399, 1985.
10. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Ed 3. American Psychiatric Assoc Press, Washington, 1980.
11. Dingemane J, Breiner DD — Benzodiazepine receptors. *Pharmacy Internat* 5:33, 1984.
12. Dundee JW — Abuse of benzodiazepines. *Br J Anaesth* 55:1, 1983.
13. File SE — Tolerance to the behavioural actions of benzodiazepines. *Neurosci Biobehav Rev* 9:113, 1985.
14. Gallager DW, Tallman JF — Consequences of benzodiazepine receptor occupancy. *Neuropharmacology* 22:1493, 1983.
15. Graeff FG — Animal models of aversion. In Simon P, Soubriil Ph, Widlocher D (eds): *Animal Models of Psychiatric Disorders*. Karger, Basel, in press.
16. Gray JA — Precis of the neuropsychology of anxiety: enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. *Behav Brain Sci* 5:469, 1982.
17. Greenblatt DJ, Divol M, Abernethy DR, Ochs HR, Shader RI — Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokin* 8:233, 1983.
18. Greenblatt DJ, Shader RI — Long-term administration of benzodiazepines: pharmacokinetic versus pharmacodynamic tolerance. *Psychopharmacol Bull* 22:416, 1986.
19. Greenblatt DJ, Shader RI, Harmatz JS, Georgotas A — Self-rated sedation and plasma concentrations of desmethyl diazepam following single doses of clorazepate. *Psychopharmacology* 66:289, 1979.
20. Harvey SC — Hypnotics and sedatives. In Goodman IS, Gilman A (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed 7. McMillan, New York, 1985.
21. Heiman EM, Wood G — Patients characteristics and clinician attitudes influencing the prescribing of benzodiazepines. *J Clin Psychiat* 42:71, 1981.
22. Hemmink E, Bruun K, Jensen OT — Use of benzodiazepines in nordic countries in the 1960's and 1970's. *Br J Addict* 78:415, 1983.

23. Hollister LE — *Clinical Pharmacology of Psychotherapeutic Drugs*. Ed 2. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983.
24. Hollister LE, Motzenbecker FP, Degan RO — Withdrawal reaction from chlordiazepoxide («Librium»). *Psychopharmacologia* 2:63, 1961.
25. Kales A, Bixler EO, Tan T, Scharf MB, Kales JD — Chronic hypnotic drug use: ineffectiveness drug-withdrawal insomnia, and dependence. *J Am Med Assoc* 227:513, 1974.
26. Kales A, Soldatos CR — Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. *Pharmacology* 26:121, 1983.
27. Kales A, Sharf MB, Kales JD — Rebound insomnia: a new clinical syndrome. *Science* 201:1039, 1978.
- 27a. Karobath M, Placheta P, Lippstich M, Krogsgaard-Larsen P — Characterization of GABA-stimulated benzodiazepine receptor binding in receptors for neurotransmitters and peptide hormones. In Pepeu G, Kuhar MJ, Enna SJ (eds). Raven Press, New York, 1980.
28. Khan A, Hornblow AR, Walshe JWB — Benzodiazepine dependence: a general practice survey. *NZ Med J* 94:19, 1981.
29. Koumjian K — The use of Valium as a form of social control. *Soc Sci Med* 15E:245, 1981.
30. Lader M — Benzodiazepine: the opium of the masses. *Neuroscience* 3:159, 1978.
31. Lader MH, Higgitt AC — Management of benzodiazepine dependence, update 1986. *Br J Addict* 81:7, 1986.
32. Lennane KJ — Treatment of benzodiazepine dependence. *Med J Austr* 144:594, 1986.
33. Lippa AS, Coupt J, Greenblatt EN, Klepner CA, Beer B — Benzodiazepine receptors: cellular and behavioral characteristics. *Pharmacol Biochem Beh* 10:831, 1979.
34. Loudon JB — Drug treatment. In Kendell RE, Zealley AK (eds): *Companion to Psychiatric Studies*. Churchill Livingstone, London, 1988, pg 700.
35. Lucki R, Rickels K, Geller AM — Psychomotor performance following the long term use of benzodiazepines. *Psychopharmacol Bull* 21:93, 1985.
36. Marks I — *Benzodiazepines: Use, Overuse, Abuse*. MTP Press, Lancaster, 1983.
37. Mellinger GD, Balter MB — Prevalence and patterns of use of psychotherapeutic drugs: results from a 1979 national survey of American adults. In Tognoni G, Bellantuono C, Lader M (eds): *Epidemiologic Impact of Psychotropic Drugs*. Elsevier, Amsterdam, 1981, pg 117.
38. Mohler H, Okada T — Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science* 198:849, 1978.
- 38a. Murphy SM, Owen RT, Tyrer PJ — Withdrawal symptoms after six weeks treatment with diazepam. *Lancet* 2:1389, 1984.
- 38b. Nutt DJ, Cowen PJ, Franklin M, Murdock P, Gosden B, Fraser S — The effect of diazepam on indices of 5-HT function in man. *Pharmacol Biochem Beh* 24:1491, 1986.
39. Petturson H, Shur E, Chockley S, Slade A, Lader MHA — Neuroendocrine approach to benzodiazepine tolerance and dependence. *Br J Clin Pharmacol* 11:526, 1981.
40. Piesur-Strehlow B, Strehlow V, Poser W — Mortality of patients dependent on benzodiazepines. *Acta Psychiat Scand* 73:330, 1986.
41. Rhodes JC, Houston JB — Antipyrine metabolite kinetics in phenobarbital and B-naphthoflavone-induced rats. *Drug Metab Disp* 11:131, 1983.
42. Rickels K — Treatment of anxiety. *First Meeting Internat Society of Investigation on Stress*. Munich, 1988.
43. Rickels K, Case WG, Winokur A, Swenson C — Long-term benzodiazepine therapy and clinical outcome. *J Am Med Assoc* 250:767, 1983.
44. Solomon F, White CC, Dorrow DL, Mendelson WB — Sleeping pills, insomnia and medical practice. *N Engl J Med* 300:803, 1979.
45. Solomon H, Snyder SH — Opiate and benzodiazepine receptors. *Psychosomatics* 22:986, 1981.
46. Squires FR, Benson DJ, Baestrup C, Coupet J, Klepner CA, Myers V, Beer B — Some properties of brain specific benzodiazepines receptors: new evidence for multiple receptors. *Pharmacol Biochem Beh* 10:825, 1979.
47. Swanson DA — Benzodiazepines in Psychiatry. *S Afr Med J* 49:1829, 1975.
48. Tallman JF, Paul SM, Skolnick R, Gallager DW — Receptors for the age anxiety: pharmacology of the benzodiazepines. *Science* 207:274, 1980.
49. Tyrer P — Dependence on benzodiazepines. *Br J Psychiat* 137:576, 1980.
50. Tyrer P, Owen R, Dawling S — Gradual withdrawal of diazepam after long term therapy. *Lancet* 1:1402, 1983.
51. Tyrer P, Seivenwright N — Identification and management of benzodiazepine dependence. *Postgrad Med J* 60 (Suppl 2):41, 1984.
52. Winokur A, Rickels K, Greenblatt DJ, Snyder PJ, Schatz NJ — Withdrawal reactions from long-term, low dosage, administration of diazepam. *Arch Gen Psychiat* 37:101, 1980.