

EMPREGO CLÍNICO, USO INDEVIDO E ABUSO DE BENZODIAZEPÍNICOS – UMA REVISÃO

Resumo:

Objetivo: O objetivo dessa revisão é analisar criticamente o emprego de ansiolíticos, suas vantagens e seus riscos. Método: Foi feita pesquisa bibliográfica e histórica sobre a evolução do emprego de ansiolíticos em psiquiatria, seu uso indevido, o abuso daí decorrente e os riscos de dependência inerentes a essas situações. Resultados: Os efeitos clínicos de benzodiazepínicos foram contrapostos à tendência atual de utilização de antidepressivos inibidores de recaptura de neurotransmissores nas situações de transtornos de ansiedade. Conclusão: Conclui-se que os benzodiazepínicos continuam como substâncias muito úteis na prática clínica diária

Palavras-chave: ansiedade, tratamento, benzodiazepínicos, dependência

Introdução

Citando Koestler, em seu ensaio *"Return trip to Nirvana"* escrito em 1967 após suas experiências com os psicodislépticos (alucinógenos ou *mind-expanders drugs*): "... seria fundamentalmente errado e ingênuo, esperar que as drogas possam apresentar a mente com dádivas grátis – nela colocar algo que já lá não esteja ... o psicofarmacoterapeuta nada pode adicionar às faculdades do cérebro ... mas ele pode, dentro de suas limitações, normalizar-nos ... melhorar a coordenação de circuitos já existentes ... impedir que fusíveis se queimem ... e essa é a única ajuda que podemos solicitar ..."

Parece-nos que essas sensatas observações não são levadas em consideração pela categoria profissional médica que tem tortuosa compreensão de uma condição essencialmente humana chamada "ansiedade". É claro que existem "correlatos ou modelos" animais de ansiedade, o que nos permite melhor estudar essa "experiência psíquica", diferenciá-la do *medo* e da *angústia* e reconhecer dois fatos distintos:

A – existe uma ansiedade "adaptativa" que faz parte de nosso

patrimônio genético e que nos permite ajustar o comportamento em função das circunstâncias sem que haja prejuízo de função ou diminuição de qualidade de vida;

B – há outro tipo de resposta psíquica, mental, cerebral que causa prejuízo de função ou incapacitação, sensação de desconforto somático e acentuada queda de qualidade de vida e que *também é geneticamente condicionada* (1, 2)

Nessa revisão é proposto analisar-se as intervenções psicofarmacoterapêuticas que permitem *"melhorar a coordenação de circuitos já existentes"*...

À busca de "evidências"

A procura recente, moderna para o tratamento de estados ansiosos ou "transtornos de ansiedade" começa na "revolução industrial da química orgânica", em 1864 quando Adolf von Bayer sintetiza o "ácido barbitúrico" (*maloniluréia, inaugurando o emprego clínico das ureidas em medicina*).

A partir daí, contando com a participação de Fischer e von Mehring, chega à prática médica o ácido dietil-barbitúrico, conhecido com *barbital*. Deste ano – 1903 – até 1912 quando entra em cena o fenobarbital, institui-se o tratamento *sedativo* da ansiedade e aprimora-se aquele chamado de "anti-convulsivante" para as formas epiléticas de "grande mal convulsivo", a *epilepsia vera*. (3)

Digno de nota é que as "hipóteses psicodinâmicas" em psiquiatria – o que pressupõe a existência de hipóteses "psico-estáticas" – acentuam que os barbituratos agem diretamente sobre as funções "egóicas" sem influenciar a "LIBIDO". Em outras palavras, os barbituratos diminuem a premência da resposta ansiosa apesar de não interferirem na solução do "conflito psíquico". E, até nossos dias, nem uma das "interpretações psico-dinâmicas" serviu para tratar e/ou resolver o problema "ansiedade, com ou sem influenciar, aumentar ou diminuir a 'libido'" e assim, continuamos tão "psico-estáticos" como em 1912, quando o fenobarbital se tornou instrumento de conduta médica no tratamento de "ansiedades reais".



Trabalhos posteriores, como os de Grinker e Spiegel (4) descrevem o emprego de uma técnica, a *narcoanálise* como a forma mais eficaz de se tratar “neuroses de guerra”, isso em 1944 quando as citadas “doenças neuróticas” grassavam tanto no front europeu como naquele asiático. Posteriormente, para escapar da “inquisição” de Meyer e seus seguidores, Grinker cunhou o termo “narcosíntese”. O “abuso militar” da técnica de Grinker desembocou em um instrumento de tortura conhecido como “soro da verdade”... Como se vê, o “abuso de substâncias” não é tão apenas “individual”, pode ser também “institucional”.

Os barbituratos são um grupo de substâncias que pode ser chamado de “pan-sedativos” já que diminuem a transmissão sináptica desde a “formação reticular” (*sistema meso-diencefálico de ativação*), hipocampo, amígdala, lobo temporal, gyrus cingulus, córtex pré-frontal e, ao final, deprimem o “funcionamento” de todo o córtex.

Usos e abusos de barbituratos levaram à sua “decadência”, ao seu “desuso”: tolerância, aumento de doses (uso indevido), dependência (abuso) e como instrumento de auto-aniquilação, de suicídio, o *re-encontro final com nirvana*... Entretanto, a correta utilização médica de barbituratos ainda continua a esconder muitos segredos sobre o funcionamento do sistema nervoso central em seres ditos “humanos”...

O elevado risco de dependência, o abuso crescente: os “usuários” ao aumentar exponencialmente as doses, mantêm o bloqueio de sinapses “inibidoras” e “liberam”, deixam livres as sinapses “excitadoras”; em outras palavras, o indivíduo “necessita” de doses altas de barbituratos para funcionar, se “ligar” e como o potencial de letalidade escapa do limiar de tolerância, esse hábito torna os barbituratos substâncias “proscritas” do cotidiano clínico, exceção feita ao fenobarbital por seu notável efeito anticonvulsivante.

Buscando “ansiolíticos-sedativos” para manuseio clínico de ‘estados ansiosos’ e estudando derivados da mepenesina – um relaxador muscular de ação central e curta duração de efeito – Berger em 1954 e Dixon em 1957 (*in 3*) chegaram à conclusão de que um deles, o meprobamato tinha um “efeito ansiolítico” maior que o efeito relaxador muscular e o propuseram como uma alternativa aos barbituratos, já que o referido meprobamato era, até então, considerado “desprovido” da chamada “potencialidade viciante”. Para diferenciar o meprobamato dos barbituratos chegaram mesmo a propor um novo termo para descrever sua ação “puramente ansiolítica” e os propanedióis passaram então a ser classificados como “ataráxicos”.

As expectativas não foram preenchidas e o meprobamato ao final de poucos anos de emprego clínico, revelou-se tão “viciante”

e letal quanto os barbituratos e passou a ser usado indevidamente, abusado e por fim foi banido do que se chamava “arsenal terapêutico psiquiátrico”.

Parecia, àquela época que o controle medicamentoso da ansiedade era uma “utopia psicofarmacológica” com ou sem a manutenção da “libido”.

Os Benzodiazepínicos

A partir de estudos com derivados da 3,1,4 benzodiazepina, Sternbach a partir de 1959 e Thomas em 1960 (*in 3*) descrevem os primeiros trabalhos com o clordiazepóxido em clínica geral. No mesmo ano, 1960, Tobin e colaboradores (5) relatam os resultados preliminares com o emprego dessa substância no tratamento “das reações ansiosas”.

Em 1966 o clordiazepóxido se tornou a substância mais prescrita no mundo.

Estava inaugurada a *era dos benzodiazepínicos*... e merece registro especial de a substância ter sido proposta primeiramente para uso em clínica geral e medicina psicossomática e secundariamente como “psicotrópico” com utilização clínica variando desde “reações de ansiedade” até “psicoses crônicas”.

Parecia que se encontrara o “nirvana” bem no meio do “El dorado”...

Mas, as coisas nem sempre são “bem assim”.

Tudo “recomeçou” com um livro publicado em 1978 e que trata do uso correto, do uso excessivo, do uso indevido e do abuso de benzodiazepínicos.

A publicação de Marks (6) apresenta dados curiosos: após um apanhado geral sobre o problema de dependências às drogas, concentra-se na questão da “dependência aos benzodiazepínicos” e no significado dessa ocorrência “dentro da comunidade”.

Este escopo tão amplo é que nos permite comentar o quão danosas podem ser as afirmativas de “verdades” órfãs de **método**, como veremos em momento oportuno.

O autor descarta o conceito de “*addiction*” e afirma ser preferível o uso do termo *dependência* que implica na ‘*interação de organismos vivos com substâncias que conduzem ao seu uso compulsivo*’. Não há problemas com o emprego desta ou daquela concepção, desde que os aspectos substantivos sejam previamente definidos.

A seguir destaca haver ‘*um continuum de atividades prazerosas não produtivas das quais os humanos podem se tornar dependentes em graus variáveis*. **Essas (atividades) podem ser incluídas no termo geral “psicotrópicas”... as substâncias (drugs)**

ARTIGO //////////////////////////////////////

por J.ROMILDO BUENO

(psicoativas)... *constituem apenas um dos grupos dos* (comportamentos) "psicotrópicos"... (os parênteses e os grifos são nossos)

A proposta de Marks apresenta uma inovação: *podemos nos tornar dependentes de **comportamentos** e não apenas de drogas. Assim, além da substância utilizada, os comportamentos repetitivos e aparentemente desprovidos de significado que cercam seu uso são também "viciantes"...* Esse conceito pode confundir-se com o que em nossos dias denomina-se *transtorno do impulso* e que engloba **a "fúria comprista", o jogo patológico, a bulimia, a anorexia nervosa, o comer compulsivo, as dependências às substâncias psicoativas e, genericamente, as "compulsões"**.

Quando a variável **comportamento** é dominante nas classificações de transtornos, confusões e superposições são inevitáveis.

Bueno (7), em antiga revisão, descreve o que denominou *curto-circuito na obtenção de prazer* como denominador comum das dependências: ratos que se auto-dispensam choques elétricos de pequena intensidade em centro do prazer morrem de caquexia mas não procuram alimentação, as formigas-amarelas – *lasus flavus* – tornam-se dependentes de uma substância secretada pelo besouro vermelho – *claviceps purpurea* – e o tratam como 'apis regina' em suas colônias alimentando-o fartamente para que a secretada "ambrosia" nunca lhes falte...

Desta forma, Marks ao tomar como parâmetros o grau de aceitação social e a dependência às 'drogas pesadas' como expressão máxima do comportamento desviante, descreve *graus ascendentes de dependência*: compulsão para 'solucionar palavras cruzadas', 'por exercícios físicos ou para assistir a esportes', 'por sexo', 'por usar de maconha', 'pelo jogo', 'para fumar' 'pelo álcool'; culminando com o uso de "alucinógenos" e de "narcóticos".

Dada a amplitude do conceito utilizado por Marks, torna-se muito difícil o estabelecimento de "padrões" para se classificar o risco de dependência a um determinado grupo de substâncias com uso terapêutico, uma vez que os medicamentos além de sua utilização *clínica*, podem ser tomados em excesso por deliberação do paciente, serem repetidamente usados de forma incorreta, fora de suas indicações clínicas, além de freqüentemente abusados isto é, empregados fora do contexto médico.

Essa seqüência de possibilidades é conhecida desde que os hominídeos começaram a domesticar as plantas para transformá-las em comida... e ao acabarem dando de frente com a *atropa belladonna* e descobriram o "maior barato"!

Civilizações antigas, e não primitiva, fizeram, e ainda fazem uso de alucinógenos de forma ritualística sem enfrentarem nem um problema de dependência: o ritual religioso, shamanístico, com suas características de expiação e de exorcismo, *não é uma forma*

de obtenção de prazer!

As coisas começam a se complicar quando se descobre que a papoula não é apenas uma flor...

Essa observação provocou até uma guerra, **a do ópio**, e que convenceu a China a abrir seus portos aos países ocidentais que lá se estabeleceram por mais de um século.

Os "fumadouros de ópio" e de "tabaco" proliferaram em todos os quadrantes.

Um fato histórico interessante é que quando Sir Walter Raleigh trouxe grandes quantidades de tabaco – rico em nicotina – plantado na Virginia americana o seu consumo só se fazia "em privado", seja no lar ou nos "fumadouros" que apareceram na Londres elizabetana conforme descrito por Burgess em seu livro *Dead man in Deptford*. Aliás, Virginia é o nome dado por Raleigh à colônia americana em homenagem à "rainha virgem" - Elizabeth I - e que se transformou três séculos após em um tipo de "tabaco" preparado para o hábito de fumar.

Desde então, um sem número de *substâncias psicoativas*, além do ópio e de seus derivados naturais, semi-sintéticos e sintéticos, revelaram-se *altamente 'viciantes'*: paraldeído, cloral hidratado, cocaína, barbituratos, anfetamínicos (MDMA), quinazolônicos (metaqualona), carbamatos (meprobamato), benzodiazepínicos, talidomida, metabenzazocínicos, etc.

A justificativa mais utilizada para a utilização "recreativa" ou *compulsiva, abusiva* dessas substâncias é a vontade - *um ato volitivo* - de 'expandir a mente', daí o nome substâncias *psicodélicas* ou então a 'necessidade' - *de novo um ato de volição* - de "escapar do **stress**"... e, no entanto, a "volição" é raramente citada para descrever as "dependências".

Em jovens menciona-se ainda a necessidade de pertencer a um grupo, de uma 'identidade grupal' que compense a *anomia individual*.

Os benzodiazepínicos encaixam-se como solução para algumas condições que abundam nos grandes aglomerados humanos: redução da ansiedade, do *stress*, atividade 'relaxadora', regulação do sono e uma 'sensação de bem-estar'. Conseqüentemente, seu potencial de abuso deve ser bastante elevado: isso é o que Marks denomina de '*significado da dependência aos benzodiazepínicos dentro da comunidade*'.

Entretanto, em condições de *emprego clínico*, ao tentar provar a hipótese, mesmo usando um complexo cálculo de probabilidades a partir do número de *prescrições/mês* os resultados não são muito animadores: "*dependência aos benzodiazepínicos raramente ocorre em condições de emprego clínico e mesmo assim apenas após uso prolongado e utilizando-se doses acima das usuais*"...



"os benzodiazepínicos são ocasionalmente 'abusados' dentro do 'cenário de drogas' geralmente como o componente sedativo do abuso de múltiplas drogas".

Quando se recorre às experiências animais o quadro não se altera: os benzodiazepínicos exibem mínima atividade na produção de dependência química tanto em ratos como em macacos, mesmo quando se usam doses até 1000 vezes maiores que as empregadas clinicamente (8, 9).

Hollister e cols. (10, 11) administraram doses de 100 a 600 mg/dia de clordiazepóxido a 37 pacientes psicóticos hospitalizados e por períodos variando entre 1 e 7 meses; em 11 deles a administração da substância foi abruptamente suspensa e substituída por placebo, independente da dose utilizada. Dez destes pacientes apresentaram sintomas subjetivos e alguns sinais comparáveis aos observados em síndromes de abstinência, como: depressão, agravamento do quadro psicótico, insônia, agitação psicomotora, anorexia, tremores e em três deles ocorreram convulsões do tipo grande-mal epiléptico.

Apesar de ser o trabalho citado exaustivamente como prova de dependência clínica aos benzodiazepínicos, é o próprio Hollister que o critica: *'...Embora tivesse demonstrado muitos anos atrás que poderia ocorrer dependência física ao clordiazepóxido, foi geralmente negligenciado... (o fato)... que se utilizaram doses extremamente elevadas e prolongada duração do tratamento para a produção desses sinais... através dos anos tem sido difícil encontrar-se casos bem documentados de reações de abstinência associadas ao emprego clínico dos benzodiazepínicos... pode se virtualmente contar nos dedos casos clínicos comprovados... (de dependência)... nos últimos quinze anos...'*

Discussão

Os relatos e estudos clínicos mais comuns foram realizados em pacientes dependentes de álcool, de barbituratos ou outras substâncias psicoativas e onde os benzodiazepínicos entram como medicamento substitutivo: nessas condições o seu abuso segue o mesmo padrão que o das outras substâncias originais.

Desta forma, Krispin-Exner & Demel (12) sumarizam: *'... é menos provável que os benzodiazepínicos produzam dependência que outros sedativos e hipnóticos...'*

Nos últimos vinte e cinco anos, o abuso de benzodiazepínicos principalmente em casos de *polifarmácia* ou de *politóxicofilia* foi amplamente demonstrado. O abuso mais comum é observado em alcoólatras com repetidos casos de amnésia e de alterações na

memória recente.

Alguns benzodiazepínicos de ação rápida ou ultra rápida são utilizados em indução anestésica ou em procedimentos invasivos de curta duração justamente em função desses efeitos *amnésicos*.

Por outro lado, antidepressivos de uso corrente - *inibidores de recaptura de neurotransmissores* - também induzem *déficits mnêmicos*. (13)

Nesse contexto, não se pode deixar de concordar com Marks (8) em sua análise sobre o 'significado do uso de benzodiazepínicos dentro da comunidade', apesar de se reconhecer o baixo potencial dessas substâncias desenvolverem dependência quando utilizadas em *condições clínicas corretas*.

Entretanto, o uso indiscriminado e por tempo prolongado de benzodiazepínicos, a exemplo do que ocorre com outras substâncias que atuam no sistema nervoso central, revelou outro aspecto além do potencial de abuso: a extrema dificuldade em se interromper o "tratamento" ou seu uso indevido, fora de um contexto clínico *especializado*.

Neste ponto os ansiolíticos benzodiazepínicos se aproximam dos antidepressivos que inibem *seletivamente a recaptura de um ou mais neuromoduladores* e desenvolvem o que se convencionou chamar de *'síndrome de descontinuação'* isto é de abstinência, quando seu emprego por tempo prolongado é interrompido bruscamente...

Alias, Kaplan & Sadock (14) afirmam textualmente que benzodiazepínicos causam *síndrome de descontinuação*.

Hoje, em prática psiquiátrica continua sem resposta uma pergunta intrigante: *como e por que os transtornos de ansiedade são "modernamente" tratados preferencialmente por antidepressivos que inibem a recaptura de serotonina e os conhecidos como "duais"?*

É afirmação repetida que o emprego clínico de antidepressivos inibidores da recaptura de neurotransmissores é seguido de ação *ansiolítica*, observando-se remissão total dos sintomas *sem os efeitos indesejáveis dos benzodiazepínicos* e que isso é particularmente verdade quando a venlafaxina é a substância empregada (15, 16).

E, aqui, neste exato ponto do discurso esbarramos no *método*...

Não existe nem um estudo duplo cego de comparação direta (*head to head*) que aponte serem os antidepressivos atuais *mais eficazes* que os benzodiazepínicos no tratamento dos estados de ansiedade.

Berney e cols. (17) procederam meticolosa metanálise a esse respeito e encontraram 23 artigos já antigos onde são relatados estudos abertos comparando as duas classes de substâncias.

Em apenas dois estudos abertos, a sertralina e a paroxetina

ARTIGO //////////////////////////////////////

por J.ROMILDO BUENO

demonstram *ligeira superioridade* quando comparados com o alprazolam e o desmetilclorodiazepam...

Há um artigo de comparação direta entre venlafaxina e diazepam e, de novo, os resultados continuam classificados como *comparáveis*. (20)

A conclusão da metanálise de Berney et alii (17) é como se segue: ...*“nosso estudo demonstra que a mudança maior no padrão de prescrição dos benzodiazepínicos para os novos antidepressivos nos transtornos de ansiedade ocorreu na ausência de dados comparativos com elevado grau de prova”*...

De novo esbarramos no **método**...

Qual o tipo de ansiedade que foi tratado com um e com outro medicamento?

Em casos de *ansiedade aguda*, de *crise de ansiedade* independente da etiologia, inclusive a novel e recém introduzida categoria *transtorno agudo de stress (Acute Stress Disorder)*, a comparação não faz sentido: os benzodiazepínicos começam a atuar entre vinte e quarenta *minutos* enquanto os efeitos dos antidepressivos modernos demandam um período de latência variável entre duas e cinco *semanas*...

Quais as outras classificações de ansiedade foram utilizadas nos testes comparativos ou não: agorafobia sem pânico, ansiedade secundária a condições clínicas gerais, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, pânico com ou sem agorafobia, reação protraída ao stress (*post traumatic stress disorder*), fobias específicas ou transtornos ansiosos devidos ao abuso de substâncias (*psicoativas*...)?

Ou os testes se focam nos tipos gerais de ansiedade *aguda* e de *antecipação*?

O período de observação cingiu-se à duração normal do *quadro clínico* ou foi pesquisada a *ação preventiva*?

Não há nem uma indicação concernente essas preocupações...

Qual a melhor *conduta terapêutica*: submeter o paciente ao uso prolongado de dado medicamento ou *tratar-se apenas as crises quando essas ocorrem*?

Como se pode deduzir, na ausência da *pergunta correta* e sem se empregar o *método adequado*, não há **“evidência”** que resista a dois minutos de questionamento neutro...

E se o objetivo – não declarado – dos estudos diz respeito à *possibilidade de farmacodependência*?

Os riscos do uso continuado de benzodiazepínicos incluem a *tolerância* e conseqüente *aumento progressivo de dose*, um pré-requisito para o desenvolvimento de dependência que, conforme visto anteriormente são *mínimos*. E isso se dá por serem os benzodiazepínicos, curiosamente, substâncias muito bem *toleradas* e

se listam entre os medicamentos mais seguros jamais sintetizados quando utilizados *isoladamente*; mesmo em tentativas de suicídio, sua letalidade é *mínima*.

E os tão temidos *déficits mnêmicos*? Ocorrem com o emprego de benzodiazepínicos e de antidepressivos que inibem a *recaptação de serotonina* e os que além desse neuromodulador inibem também a *recaptação de noradrenalina* e os que são dotados de atividade *anticolinérgica*.

Quando falamos de *síndrome de descontinuação* – **abstinência** – a situação continua indefinida, há empate entre os grupos estudados...

E, entretanto, os antidepressivos inibidores de recaptação de neurotransmissores apresentam algumas peculiaridades: podem alterar a diurese por interferência com o hormônio anti-diurético, alterações hidro-eletrolíticas com hiponatremia aguda, ganho de peso, diminuição ou perda de libido, quadro parkinsonóide e discinesias (principalmente em idosos) e, no momento, o tão propalado aumento do ‘risco de suicídio’, principalmente entre adolescentes.

Esse “risco de suicídio aumentado” já fora anteriormente descrito quando do emprego clínico de inibidores de monoaminoxidase e de tricíclicos; para os modernos inibidores de recaptação de neuro-hormônios, as primeiras descrições começaram com a fluoxetina por Teicher e cols (18), mas no momento estão mais centradas na paroxetina: ocorre aumento de *riscos* ou há melhora de *inibições* psicomotoras inerentes à depressão e, *se removidas pelo início do efeito terapêutico, possibilitam a tentativa de suicídio*? No momento, mais adolescentes são tratados com antidepressivos ou este efeito é específico para essa faixa etária.

O risco de suicídio em pacientes tratados com antidepressivos inibidores de monoaminoxidase e tricíclicos fazia parte das recomendações que cercavam seu uso, *principalmente quando melhorava a psicomotricidade, mas o núcleo doença ainda não fora atingido*.

De uma maneira ou d’outra, esperamos ter comprovado - **na ausência de estudos que utilizem métodos corretos** - não haver provas (**“evidências”**) que possam sustentar a mudança de padrão de prescrição de **benzodiazepínicos** para a de antidepressivos **‘modernos’, inibidores de recaptação de um ou mais neuromoduladores**, no correto manuseio clínicos dos transtornos de ansiedade.



Referências

- 1 – Hetema, J.H., Neale, M.C. & Kendler, K.S. – A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders – Am.J. Psychiatry 158: 1568-1578, 2001
- 2 – Torgersen, S. – Genetic factors in anxiety disorders – Arch. Of Gen. Psychiatry 40: 1085-1089, 1953
- 3 – Ban, T. – Psychopharmacology – Williams and Wilkins Co. (Baltimore), 1969, 485 pp
- 4 – Grinker, R. & Spiegel, J.P. – Brief psychotherapies in war neuroses – J. of Psychosomatic Medicine 6: 121-131, 1944
- 5 – Tobin, J.M., Bird, I.F. & Boyle, D.E. – Preliminary evaluation of Librium (RO 5-0690) in the treatment of anxiety reactions – Dis. Nerv. Syst 31: 11-22, 1960
- 6 - Marks, J. – The benzodiazepines – Use, overuse, misuse, abuse – MTP Press Ltd., Lancaster, England, 1978, 127 pp
- 7 - Bueno, J. R. – Farmacodependências – Uma revisão - J. bras. Psiq.21: 127-136, 1972
- 8 - Findley, J. G., Robinson, W. W, & Peregrino, L. – Addiction of secobarbital and chlordiazepoxide in the Rhesus monkey of self induced preference procedure - Psychopharmacologia 26: 93-114, 1972
- 9 -Yanagita, T. & Takahashi, S – Dependence liability of several hypnotic drugs evaluated in monkeys - J.Pharmacol.Exp.Ther. 185: 307-316, 1973
- 10 -Hollister, L. E., Mortzenbecker, F. P. & Degan, R. O. – Withdrawal reactions from chlordiazepoxide (“Librium”) Psychopharmacologia 2: 63- 68, 1961
- 11 -Hollister, L. E. in The benzodiazepines – Garattini,S., Mussini, E.& O’Randall, L. (eds.) – Raven Press, N.York, 1973 p115
- 12 -Kryspin-Exner, K. & Demel, E. – The use of tranquilizers in the treatment of mixed drug abuse -J.Clin.Pharmacol. Biopharm. 12: 13-18, 1975
- 13 -Cortese, S., Mattos,P. & Bueno, J. R. – Deficits mnêmicos associados ao uso de antidepressores - J.bras.Psiq.47: 343-348, 1998
- 14 -Kaplan & Sadock’s Synopsis in Psychiatry – 7th edition, Kaplan, H. I., Sadock, B.J. & Grebb, J.H. eds. – William and Wilkins, 1994, p 911
- 15 -Thase, M.E. –Treatment of anxiety with venlafaxine XR - Expert Review of Neurotherapeutics 6: 269-282, 2006
- 16 -Stahl,S.M., Ahmed, S. & Haudiquet, V. – 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, 2007
- 17 -Berney, P., Halperin, D., Tango, R., Daeniker-Dayer, I. & Schulz, P. – Psychopharmacology Bulletin, Sept. 2008
- 18 -Teicher, M. H., Glod, C. & Cole, J.O. – Am.J.Psychiat. 147: 207, 1990