Artigo de Revisão

Dependência de benzodiazepínicos e fatores genéticos: uma revisão de literatura*Benzodiazepine dependence and genetic factors: a literature review*

Beatriz Milene de Oliveira Camargo¹, Maria Júlia da Gama Fortunato Ziliani², Ana Luiza Alvarenga³, Bianca Calciolari⁴, Rafael Shoiti Nagao⁵, Luis Felipe Gomes Michelin⁶, Aline Alexandrino Antunes⁷, Daniel Moreno Garcia⁸

Camargo BMO, Ziliani MJGF, Alvarenga AL, Calciolari B, Nagao RS, Michelin LFG, Antunes AA, Garcia DM. Dependência de benzodiazepínicos e fatores genéticos: uma revisão de literatura / *Benzodiazepine dependence and genetic factors: a literature review*. Rev Med (São Paulo). 2023 jan.-fev.;102(1 ed. esp.):e-203848.

RESUMO: Os benzodiazepínicos (BZDs) são fármacos psicotrópicos, depressores do sistema nervoso central (SNC), utilizados mundialmente na prática clínica. O seu consumo exacerbado e a dependência se tornaram uma questão de saúde pública. A etiologia da dependência de BZDs ocorre por diversos fatores, genéticos e não genéticos. O objetivo dessa revisão é compilar os fatores genéticos associados aos mecanismos de dependência de BZDs. Os mecanismos genéticos envolvem a interação com receptores de glutamato e modulação do GABA, reduzindo a ativação cerebral e criação de memórias. O genótipo BAIAP 3 é o primeiro marcador de risco genético de ansiedade e abuso de BZDs. Outro mecanismo, ainda, é o polimorfismo das enzimas citocromo P450 monooxigenases (CYP450). O aumento do uso crônico de BZDs tem grande impacto na saúde pública. Dessa forma, faz-se fundamental a análise dos fatores genéticos que aumentam a dependência, objetivando uma terapia individualizada e a redução desta problemática.

Palavras-chave: Benzodiazepinas; Pesquisa em genética; Transtornos relacionados ao uso de substâncias.

ABSTRACT: Benzodiazepines (BZDs) are psychotropic drugs, central nervous system (CNS) depressants, used worldwide in clinical practice. Its exacerbated consumption and addiction has become a public health issue. The etiology of BZD dependence occurs due to several factors, both genetic and non-genetic. The objective of this review is to compile the genetic factors associated with the dependence mechanisms of BZDs. The genetic mechanisms of BZDs involve interaction with glutamate receptors and GABA modulation, reducing brain activation and memory creation. The BAIAP 3 genotype is the first marker of genetic risk of anxiety and abuse of BZDs. Another mechanism is the polymorphisms of cytochrome P450 monooxygenases enzymes (CYP450). The increase in the chronic use of BZDs has a major impact on public health. Thus, it is essential to analyze the genetic factors that increase dependence, aiming at an individualized therapy and the reduction of this problem.

Keywords: Benzodiazepines; Genetic research; Substance-related disorders.

XLI COMU 2022 – Congresso Médico Universitário da FMUSP, 15 out. 2022. Monograph Award - 2º colocado.

1. Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP. <https://orcid.org/0000-0003-3873-3819>. E-mail: milenebeatriz1@gmail.com

2. Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP. <https://orcid.org/0000-0003-0055-0873>. E-mail: majufortunato0704@gmail.com

3. Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP. <https://orcid.org/0000-0001-5455-0882>. E-mail: anualvamed@gmail.com

4. Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP. <https://orcid.org/0000-0002-1415-1315>. E-mail: biancacalciolari@gmail.com

5. Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP. <https://orcid.org/0000-0002-1230-6301>. E-mail: rafal1nagao@gmail.com

6. Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP. Orientador. <https://orcid.org/0000-0002-9741-5442>. E-mail: luis.michelin@anhembi.br

7. Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP. Orientador. <https://orcid.org/0000-0002-8808-9024>. E-mail: aline.antunes@anhembi.br

8. Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP. Orientador. <https://orcid.org/0000-0003-0060-6865>. E-mail: dmgarcia@anhembi.br

Endereço para correspondência: Beatriz Milene de Oliveira Camargo. Avenida Jabaquara, 333 - Apto 12 - Chácara Inglesa. São Paulo, SP. CEP: 04045-000. E-mail: milenebeatriz1@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A dependência química é definida como um “padrão mal-adaptativo de uso de substâncias que leva a prejuízo ou sofrimento clínico significativo, evidenciado por três ou mais características que incluem tolerância, abstinência e abandono ou redução de importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas”. Desse modo, o uso indevido de medicamento é estabelecido como o uso impróprio de substâncias prescritas ou uso dessas substâncias com finalidades não-terapêuticas, como exemplo a ingestão de benzodiazepínico utilizada com um outro propósito e o uso de doses excessivas, ademais, o termo abuso faz referência a substância não-prescrita, como etanol e cocaína¹.

O uso indiscriminado de medicamentos é um problema global: a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou, em 2017, o gasto de 42 bilhões de dólares a cada ano com eventos adversos relacionados à medicamentos. O Terceiro Desafio Global para a Segurança do Paciente surgiu nesse contexto, convidando os países como o Brasil para colaborar para a redução em metade dos eventos citados até 2022². Entretanto, existem diversas dificuldades para atingir essa meta: há cerca de uma drogaria para cada 3.300 habitantes no Brasil, e, ainda, nos encontramos no ranking dos 10 maiores consumidores de medicamentos³. Há, ainda, uma ampla gama de propagandas de medicamentos que não necessitam de prescrição, banalizando o seu consumo. Blay⁴, em 2015, estimou que 16,8% da população de São Paulo fez uso de medicação psicotrópica em algum momento da vida, no qual se destaca o uso de benzodiazepínicos (BZD) a despeito de antidepressivos e antipsicóticos.

Os BZD são fármacos da classe dos psicotrópicos, os quais são depressores do sistema nervoso central e possuem propriedades ansiolíticas, miorrelaxantes e anticonvulsivantes, caracterizando o propósito do uso. Esses medicamentos foram sintetizados pela primeira vez em 1950, nos Estados Unidos da América, ao longo dos anos o uso se tornou cada vez mais elevado, em virtude do maior número de diagnósticos de transtornos psiquiátricos, além da automedicação, prescrições médicas inadequadas e consumo por influência midiática, definindo assim uma problemática de saúde pública⁵.

A etiologia da dependência de benzodiazepínicos é complexa e multifatorial. Alguns fatores de risco mais consolidados presentes na literatura são a duração do tratamento, doses utilizadas, indicação do tratamento, ausência de intervenção e acompanhamento médico adequado, abuso de álcool e outras substâncias psicoativas. Existem ainda, algumas evidências de maior prevalência em indivíduos do sexo feminino e idade avançada⁶.

OBJETIVOS

O objetivo principal desta monografia é revisar sistematicamente toda a literatura disponível sobre a influência de fatores genéticos na dependência de benzodiazepínicos.

MÉTODOS

A presente revisão sistemática de literatura foi realizada com a base de dados Pubmed utilizando as palavras-chave “benzodiazepine genetic addiction”, “benzodiazepine abuse genetic”, “benzodiazepine dependence genetics”, “benzodiazepine addict pharmacogenetics”, “nat2 benzodiazepine”, “glutamate benzodiazepine” com o número inicial de 2786 artigos, que passaram por rigorosa seleção, alcançando o número final de 16. Foram critérios de inclusão: artigo em língua inglesa ou portuguesa, condizente com a temática do artigo, que descreva algum mecanismo genético. Critérios de exclusão: artigos em outras línguas, que não contemplam o tema abordado no artigo. Além dos artigos selecionados, foram utilizadas outras referências para complementar o texto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A utilização de forma incorreta ou indevida desse psicofármaco é capaz de desenvolver níveis de dependência associados tanto a fatores de demência, Alzheimer e quedas acentuadas, principalmente em idosos⁷; como à predisposição genética. Os mecanismos de dependência dos BZD não foram completamente esclarecidos, e envolvem, dentre outros, a interação com receptores de glutamato; responsáveis por modular a excitabilidade neuronal, liberação e plasticidade sináptica do sistema nervoso central (SNC). As vias envolvidas, no entanto, seguem em processo de elucidação. A literatura mostra diversas evidências da alteração da expressão de receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs), especialmente no grupo I^{8,9}. Okamoto¹⁰ demonstra em um estudo com ratos sob infusão crônica de diazepam e alprazolam, que desenvolvem sintomas de abstinência com administração de flumazenil, a expressão de mGluR2 e mGluR3 significativamente diminuídas. Esse mecanismo é similar às alterações que ocorrem após exposição repetida à drogas de abuso, resultado de neuroadaptações de longo prazo das vias mesocorticolímbicas de glutamato e dopamina.

Além do glutamato, os BZD atuam como moduladores de receptor ionotrópico GABA, ou seja, eles facilitam sua atividade inibitória. Esse receptor possui subunidades que medeiam diferentes comportamentos e respostas farmacológicas¹¹. Okamoto¹⁰ cita um estudo eletrofisiológico o qual foi possível verificar a relação presente entre a subunidade alfa 1 do receptor GABA com o desenvolvimento da dependência do psicotrópico. O efeito dessa relação causa diminuição da ativação

cerebral; redução da plasticidade sináptica, assim como o glutamato, que afeta a capacidade do indivíduo em criar novas memórias e interfere nas sinapses excitatórias que são necessárias para a memória¹¹. Embora ainda incerta, essa é uma das hipóteses que corroboram para a associação do uso prolongado de BZD com o risco aumentado de doença de Alzheimer e demência. Outra suposição plausível seria a limitação da capacidade de reserva cognitiva induzida pelo uso irregular do psicotrópico, o que pode reduzir a aptidão de lidar com lesões cerebrais em fase inicial¹². De qualquer forma, os acervos são suficientes para evitar uso indiscriminado a longo prazo, e prescrições que não são justificadas devem ser consideradas problemas de saúde pública¹².

A proteína 3 associada ao inibidor da angiogênese, faz parte da família de proteína MUNC13, a qual é importante na regulação sináptica da exocitose de neurotransmissores e fundamental na junção de membranas de vesículas sinápticas que possuem neurotransmissores como o GABA, altamente expressa em áreas cerebrais. Essas regiões correspondem a amígdala, hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal, as quais são responsáveis pela regulação das funções autonômicas, do estímulo e processamento do medo, isto é, fortemente relacionado com os aspectos da ansiedade¹³.

A função celular de BAIAP3 ainda não foi completamente identificada, mas em 2013, Wojcik¹⁴ realizou um estudo experimental com a finalidade de analisar camundongos e suas variações genéticas que influenciam o risco para o desenvolvimento da tolerância, dependência e retirada de medicamentos como os benzodiazepínicos. Este projeto científico, evidencia que camundongos fêmeas portadoras dos genótipos homocigotos BAIAP3 são mais predispostos a ter critérios para o diagnóstico de ansiedade, enquanto camundongos machos portadores desse mesmo genótipo possui maior propensão a ter critérios para transtornos por uso de benzodiazepínicos.

Para realizar o estudo do funcionamento de BAIAP3, foi feita a análise do comportamento de camundongos juntamente com a associação genética baseado em fenótipo (PGAS) do gene humano BAIAP3. Dessa forma, foi evidenciado que BAIAP3 é o primeiro marcador de risco genético para ansiedade e abuso de benzodiazepínicos em camundongos e humanos, nas drogas testadas - midazolam de ação curta e diazepam de longa ação¹⁴.

Outro mecanismo de predisposição genética pode ser expresso nos polimorfismos na família das enzimas citocromo P450 monooxigenases (CYP450), as quais atuam na modulação dos metabolismos de aproximadamente 70% dos fármacos¹⁵. Desse modo, sabe-se que o CYP450 é constituído nos seres humanos por uma família de 57 genes¹⁶, sendo os CYP1, CYP2 e CYP3 as famílias mais importantes para metabolização hepática das drogas, incluindo os BZDs¹⁷, uma vez que as subfamílias CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19 são responsáveis

por metabolizar a maior parte dos antidepressivos e BZDs. Assim, a metabolização pode ser lenta, intermediária, rápida ou ultrarrápida dos CYP, devido ao polimorfismos¹⁶.

Sobre as subfamílias da CYP450, sabe-se que a CYP3A4, a qual é expressa principalmente no fígado (95%) é a mais importante qualitativamente nos adultos, no quesito de metabolização de fármacos (Werk, et. al., 2014), desse modo pode-se citar como exemplo a metabolização do clonazepam, cuja biotransformação é mediada, principalmente, pela CYP3A4 e N-acetyl transferase-2 (NAT2). Além disso, uma pequena parte da CYP3A4 é expressa no intestino delgado, o que possibilita a contribuição pré-sistêmica e sistêmica em aproximadamente 30% dos medicamentos¹⁵.

Fisiologicamente, as mulheres podem ter maior atividade do CYP3A4¹⁶. Ademais, foram observadas múltiplas interações farmacocinéticas decorrentes do amplo espectro de substratos. Tais interações podem resultar em complicações clínicas, como por exemplo: aumento de foco, redução do clearance de creatinina, aumento de neurotoxicidade em mulheres portadoras do polimorfismo CYP3A4*22. Foi observado que a variante genética CYP3A4*22 está relacionada com a redução de RNA mensageiro e conseqüentemente ocorre uma diminuição na atividade enzimática da CYP3A4¹⁵.

A CYP450 está envolvida na hidroxilação, término da atividade de hormônios esteróides e pelas vias de metabolismo de ácidos biliares e a ativação de vários carcinógenos. Então, acredita-se que contraceptivos orais que possuem etinilestradiol, um similar ao estrógeno endógeno, inativam a CYP3A4, pois são metabolizados principalmente por ela, assim como o 2-hidroxi etinilestradiol e pelo menos três metabólitos de catecolaminas que são a dopamina, epinefrina e norepinefrina¹⁸.

O NAT2 é um gene com variações fenotípicas, que divide a população em acetiladores lentos e rápidos. A expressão da CYP3A4 e do fenótipo do acetilador NAT2, analisados em um ensaio prospectivo, podem identificar quais pacientes possuem mais risco de ter uma reação adversa, assim como melhorar a terapia personalizada com benzodiazepínicos e a sua retirada¹⁹. Com o avanço da idade, pode-se observar o aumento no número de medicamentos, falhas terapêuticas e reações adversas²⁰. Conseqüentemente, seria ideal conhecer a genética da CYP individualmente para que haja uma previsão e redução da prevalência das falhas terapêuticas e reações adversas, constituindo uma medicina personalizada em pacientes idosos²¹.

CONCLUSÃO

Os BZDs são classificados como um dos tipos de psicotrópicos mais utilizados mundialmente na prática clínica, inclusive no Brasil⁵. O aumento do uso indiscriminado destes medicamentos por uso recreativo

e prescrições médicas desnecessárias, principalmente entre estudantes universitários, culminam em um maior número de indivíduos que desenvolvem tolerância e dependência pelo uso crônico²², além de desencadear efeitos adversos potencializados. A falta de conhecimento da população diante desses efeitos adversos juntamente com a dependência gerada causam grande impacto na saúde pública, sendo de suma importância a análise da prevalência do abuso dos BZDs na população acadêmica, entendendo também os fatores genéticos associados, com o intuito final de consolidar os resultados e dados gerados, e garantir uma revisão que possibilita reverter esse quadro de forma efetiva, por intermédio de ações educativas para

a comunidade, a fim de desenvolver o senso crítico dos indivíduos e dos profissionais de saúde.

Dessa forma, conclui-se que há correlação de fatores genéticos com a dependência de BZDs, por meio de diversos mecanismos já relatados na literatura. Dentre eles, a alteração da expressão de receptores de glutamato e GABA; a homozigose do genótipo BAIAP3; o polimorfismo da família de enzimas CYP e fenótipo do acetilador NAT2. Portanto, faz-se necessária maior elucidação dos mecanismos envolvidos para possível manejo clínico individualizado do tratamento com BZDs; objetivando um menor índice de dependência e melhores escolhas terapêuticas.

Participação dos autores: *Beatriz Milene de Oliveira Camargo*: Revisão de literatura, Elaboração do artigo, Elaboração de documentos. *Maria Júlia Da Gama Fortunato Ziliani*: Revisão de literatura, Elaboração do artigo. *Ana Luiza Alvarenga*: Revisão de literatura, Elaboração do artigo. *Bianca Calciolari*: Revisão de literatura, Elaboração do artigo. *Rafael Shoit Nagaó*: Revisão de literatura, Elaboração do artigo. *Luis Felipe Gomes Michelin*: Orientação. *Aline Alexandrino Antunes*: Orientação. *Daniel Moreno Garcia*: Orientação.

REFERÊNCIAS

- Schukit MA, Helzer JE, Cottler LB, Crowley T, Nathan PE, Woody GE. Transtornos relacionados a substâncias. In: American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM - IV. Porto Alegre: Artes Médicas; 2014. p.191-295.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Comunicado GGMON 003/2021. Notificação de eventos adversos a medicamentos [citado 04 abr. 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/comunicados/comunicado-ggmon-003-2021/view>
- Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Consumo de medicamentos: um autocuidado perigoso [citado em 2005]. Disponível em: http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2005/medicamentos.htm
- Blay SL, Fillenbaum GG, Pelusco ET. Factors associated with antidepressant, anxiolytic, and other psychiatric symptoms in the city of São Paulo, in Brazil. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;29(3):157-165. doi: <https://doi.org/10.1097%2FYIC.0000000000000008>
- Mendes KCC, Barcelos EM. O uso prolongado de benzodiazepínicos: uma revisão de literatura. Pompéu: Institutional Repository of the Federal University of Minas Gerais; 2013. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-9EGHKM>
- Konopka A, Mak M, Grzywacz A, Murawiec S, Samochowiec J. Genetic and psychosocial factors for benzodiazepine addiction. An analysis based on the results of the authors' own research conducted in a group of benzodiazepine addicted and non-addicted individuals. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017;13(1):205-213. doi: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3805>
- Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: II. *Psychotropics*. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):371.e11-371.e17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098>
- Mortensen M, Suzdak PD, Thomsen C. The effect of lorazepam tolerance and withdrawal on metabotropic glutamate receptor function. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;274(1):155-63. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7616393/>
- Suzuki T, Shimizu N, Tsuda M, Soma M, Misawa M. Role of metabotropic glutamate receptors in the hypersusceptibility to pentylentetrazole-induced seizure during diazepam withdrawal. *Eur J Pharmacol*. 1999;369(2):163-8. doi: [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(99\)00082-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00082-5)
- Okamoto R, Itoh Y, Murata Y, Kobayashi D, Hosoi M, Mine K. Reduction of group II metabotropic glutamate receptors during development of benzodiazepine dependence. *Pharmacology*. 2013;91(3-4):145-152. doi: <https://doi.org/10.1159/000346440>
- Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, Busquets O, Cano A, Manzine PR, et al. Benzodiazepines and related drugs as a risk factor in Alzheimer's disease dementia. *Front Aging Neurosci*. 2020;11:344. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00344>
- Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014;349:g5205. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g5205>
- Zhang X, Jiang S, Mitok KA, Li L, Attie AD, Martin TFJ. BAIAP3, a C2 domain-containing Munc13 protein, controls the fate of dense-core vesicles in neuroendocrine cells. *J Cell Biol*. 2017;216(7):2151-2166. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.201702099>
- Wojcik SM, Tantra M, Stepniak B, Man KN, Müller-Ribbe K, Begemann M, et al. Genetic markers of a Munc13 protein family member, BAIAP3, are gender specifically associated with anxiety and benzodiazepine abuse in mice and humans.

-
- Mol Med. 2013;19(1):135-48. doi: <https://doi.org/10.2119/molmed.2013.00033>
15. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(3):340-8. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.129>
16. Tiwari AK, Souza RP, Müller DJ. Pharmacogenetics of anxiolytic drugs. *J Neural Transm (Vienna).* 2009;116(6):667-677. doi: <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0229-6>
17. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in pharmacogenetics: an update. *Adv Pharmacol.* 2018;83:3-32. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.007>
18. Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab.* 2008;9(4):310-22. doi: <https://doi.org/10.2174/138920008784220664>
19. Tóth K, Csukly G, Sirok D, Belic A, Kiss Á, Háfra E, et al. Optimization of clonazepam therapy adjusted to patient's CYP3A Status and NAT2 genotype. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(12):pyw083. doi: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw083>
20. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):67-76. doi: <https://doi.org/10.1080/03602530902722679>
21. Seripa D, Pilotto A, Panza F, Matera MG, Pilotto A. Pharmacogenetics of cytochrome P450 (CYP) in the elderly. *Ageing Res Rev.* 2010;9(4):457-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.06.001>
22. Fiorelli K, Assini FL. The prescription of benzodiazepines in Brazil: a literature review. *ABCS Health Sci.* 2017;42(1). doi: <https://doi.org/10.7322/abcshs.v42i1.948>

Recebido: 26.10.2022

Aceito: 27.10.2022