

Attualità clinico-farmacologiche sulle benzodiazepine

Current clinical drug on benzodiazepine

E. Aguglia¹, G. Minutolo², D. Cannavò

U.O.P.I. di Psichiatria, A.O.U. Policlinico – Vittorio Emanuele, presidio “G. Rodolico” di Catania

Summary

Benzodiazepines (BDZ) are the most commonly used drugs for anxiety disorders, because of their anxiolytic, hypnotic, muscle relaxant and anticonvulsant properties. Through the receptorial binding with the GABA A receptor (Fig. 1), benzodiazepines seem to enhance the γ -aminobutyric acid neurotransmission (GABA), which in turn has an inhibitory effect on other neurotransmitter systems involved in anxiety disorders, in particular noradrenergic and serotonergic pathways.

Among the pharmacokinetic properties of benzodiazepines, absorption and metabolism are the most important as they influence the rapidity of action and the duration of the pharmacological effects of these drugs.

Once in blood circulation, the benzodiazepines extensively bind to plasma proteins, showing strong lipophilic properties, which facilitate the passage through biological membranes, especially those included in the Central Nervous System (CNS). When benzodiazepines are administered as a single dose, the duration of their pharmacological action depends on the speed and degree of tissues distribution, in consideration of the hepatic metabolism and presence of active metabolites.

With reference to the metabolism processes, the benzodiazepines can be divided in:

- long-acting benzodiazepines (half-life > 48 h);
- benzodiazepines with intermediate duration of action (half-life 24-48 h);
- short-acting benzodiazepines (half-life < 24 h);

Nell'ambito dei disturbi psichiatrici, i disturbi d'ansia rappresentano il terzo grande raggruppamento nosografico, accanto ai disturbi dell'umore e ai disturbi psicotici¹. L'ansia è una variabile dimensionale e come tale prevede la valutazione di alcuni parametri qualitativi e quantitativi, quali ad esempio l'intensità e la durata della condizione ansiosa in rapporto agli stimoli esterni e/o interni, al fine di formulare un giudizio circa la presenza/assenza di “ansia patologica” e stabilire un eventuale trattamento per la stessa².

Tra le molecole ad azione ansiolitica, le benzodiazepine (BDZ) rappresentano certamente la classe farmacologica maggiormente utilizzata³, per le proprietà ansiolitiche, ipnotiche, miorilassanti e anticonvulsivanti^{4,5}. In rela-

- benzodiazepines with shorter duration of action (half-life 1-7 h) (Table I).

Because of this variety of available molecules, it is possible to suite the treatment to the individual needs of patients. Indeed, molecules such as bromazepam are widely used as a minor tranquilizer, anticonvulsant, sedative, muscle relaxant, because of its rapid absorption and consequent rapid tissues distribution after oral administration, which together describe the optimal risk-benefit ratio of this molecule.

Consequently, after 50 years of benzodiazepines clinical use, there are lots of scientific evidences that allow us to provide sufficient details for an appropriate prescription of benzodiazepines, in order to optimize the relationship between efficacy and safety.

However, it is still necessary to follow some general rules, such as to use the minimum effective dose, to provide a specific therapy related to the features of clinical status (such as an intermittent treatment for anxious symptoms and/or resistant insomnia) as well as a gradual withdrawal from treatment, to know properly the different pharmacological properties of the molecules employed, in order to determine the possibility of the reaffirmation of this class of drugs, which are still fundamental and probably irreplaceable for the treatment of several conditions, such as anxiety disorder and insomnia, both primary and associated with other psychiatric disorders.

Key words

Benzodiazepines • Bromazepam • Anxiety disorders

zione alla provata efficacia e alla bassa tossicità, le BDZ sono infatti attualmente indicate nel trattamento sintomatico a breve termine delle condizioni di ansia acuta e dell'insonnia⁶.

Le BDZ agiscono potenziando la trasmissione di un neurotrasmettitore, l'acido γ -aminobutirrico (GABA), che a sua volta ha un effetto inibitore su altri sistemi neurotrasmettitoriali implicati nella biologia dell'ansia, in particolare le vie noradrenergiche e serotoninergiche⁷. Il meccanismo d'azione delle BDZ a livello molecolare comporta uno specifico legame delle stesse al recettore A dell'acido γ -aminobutirrico (GABA_A), un complesso glicoproteico eteropentamerico che funziona in qualità di recettore-canale permeabile agli ioni cloro⁸. Una volta legate al

Correspondence

Dario Cannavò, U.O.P.I. di Psichiatria, A.O.U. Policlinico – Vittorio Emanuele, presidio “G. Rodolico” di Catania, via S. Sofia 78, 95124 Catania, Italia • Tel. +39 095 3782470 • E-mail: darcan00@hotmail.com

loro recettore, queste agiscono come modificatori allosterici positivi, variando la conformazione spaziale del complesso proteico e aumentando l'affinità recettoriale per il GABA⁹. Poiché il cloro è l'unico ione permeante attraverso il recettore GABA_A, la sua attivazione "fissa" il potenziale di membrana a quello d'equilibrio¹⁰. Il legame delle benzodiazepine potenzia pertanto gli effetti del GABA attraverso l'azione sul recettore A dello stesso, responsabile dell'incrementata conduttanza agli ioni cloro della membrana cellulare neuronale, con conseguente inibizione dell'attivazione della stessa rete⁷.

La struttura pentamerica del recettore GABA_A (Fig. 1) è costituita da almeno tre tra le subunità glicoproteiche recettoriali α , β , γ , δ , ed ϵ ¹¹, di cui esistono varie isoforme (almeno 6 α , 4 β e 3 γ), ciascuna avente una propria distribuzione nelle diverse aree cerebrali¹². I diversi sottotipi recettoriali che ne conseguono differiscono per il loro profilo farmacologico, rendendo possibile il controllo di funzioni diverse e una differente sensibilità alle molteplici azioni dei farmaci ansiolitici e anticonvulsivanti^{8,9}: la subunità $\alpha 1$ medierebbe gli effetti sedativi, amnestici e anticonvulsivanti; la subunità $\alpha 2$ gli effetti ansiolitici; le subunità $\alpha 3$ e $\alpha 5$ sarebbero responsabili degli effetti miorilassanti e cognitivi ($\alpha 5$).

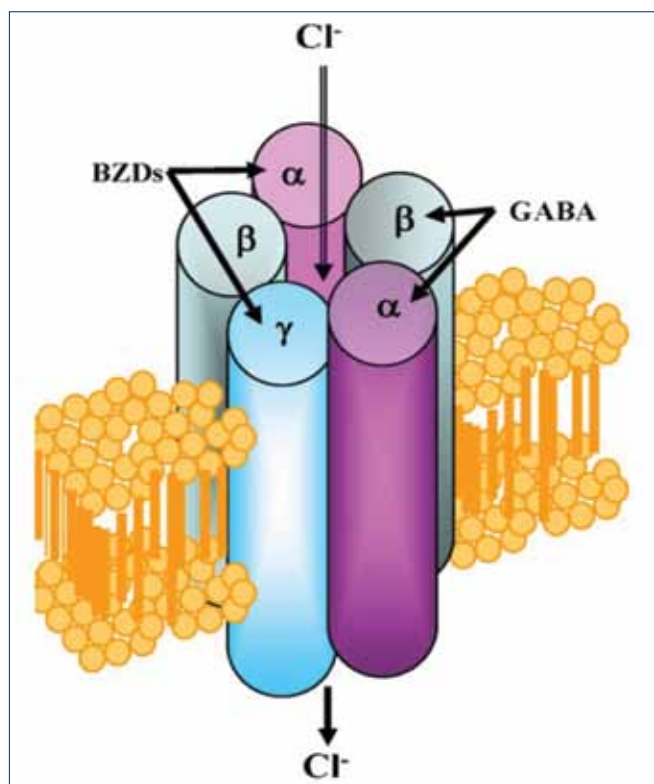


FIGURA 1. Struttura pentamerica del recettore GABA_A (adattata da López-Muñoz et al., 2011)¹⁹. *Pentameric structure of GABA-A receptor (adapted from López-Muñoz et al., 2011)*¹⁹.

Sulla base dell'affinità recettoriale e della diversa attività intrinseca nel potenziare la conduttanza al cloro, è possibile distinguere ulteriormente le BDZ in *agonisti totali*, aventi una buona attività intrinseca (in quanto producono un effetto massimale sul recettore) e *agonisti parziali*, aventi invece una debole attività intrinseca (tale da non produrre un effetto massimale anche quando tutti i recettori sono occupati) e antagonizzanti gli effetti degli agonisti totali¹³.

Le proprietà farmacocinetiche delle BDZ, in particolare modo l'assorbimento e il metabolismo, influenzano molto il loro impiego clinico, in quanto ne determinano rapidità d'azione e durata dell'effetto farmacologico¹⁴. In aggiunta alle caratteristiche chimiche delle molecole, un fattore certamente importante nel condizionare l'assorbimento delle stesse è rappresentato dalla via di somministrazione¹³. La via orale è la più comune nel trattamento dell'ansia, in quanto le BDZ somministrate per questa via vengono quasi totalmente assorbite nel tubo gastroenterico, sebbene siano osservabili variazioni nella rapidità d'insorgenza dell'effetto (il *diazepam* ad esempio è uno tra i farmaci assorbiti più rapidamente, con un picco in 30-60 min., mentre molecole quali l'*oxazepam* entrano più lentamente in circolo, dopo circa 3 ore). Altri fattori possono influenzare la velocità d'assorbimento per via orale, come ad esempio la co-somministrazione di farmaci anticolinergici, che rallentano lo svuotamento gastrico. Meno frequente l'uso della via intramuscolare, caratterizzata da un assorbimento meno rapido e completo. Valida alternativa alla via orale è rappresentata dalla via rettale, che garantisce tempi di assorbimento più rapidi rispetto alla via intramuscolare, mentre si riserva la via endovenosa per il trattamento delle urgenze dello stato epilettico (*diazepam*) o in anestesiologia (*lorazepam* e *midazolam*), in quanto caratterizzata dall'immediatezza dell'effetto.

Una volta in circolo, la maggior parte delle BDZ si lega estesamente alle proteine plasmatiche e presenta spiccate proprietà lipofile che ne facilitano il passaggio attraverso le membrane biologiche, tra cui quelle del SNC¹⁴. La durata dell'effetto farmacologico delle BDZ in seguito a somministrazione in singola dose dipende dalla velocità e dal grado di distribuzione ai tessuti, dal metabolismo epatico e dalla presenza di metaboliti attivi.

Il metabolismo epatico comprende reazioni di *fase I* (biotrasformazione), rappresentate da processi di ossido-riduzione operati dal sistema del citocromo P₄₅₀, comprendenti reazioni di dealchilazione e/o idrossilazione, che portano alla formazione di metaboliti attivi, fortemente lipofili e quindi totalmente ridistribuiti nell'organismo (circolo-enteropatico), e di *fase II* (coniugazioni), consistenti nella coniugazione con acido glucuronico e determinanti la formazione di metaboliti inattivi e idrosolubili, successivamente escreti con le urine¹⁴.

In relazione ai processi di metabolizzazione cui vanno incontro le BDZ è possibile suddividere: BDZ a lunga durata d'azione (*emivita* > 48 h); BDZ a durata d'azione intermedia (*emivita* 24-48 h); BDZ a breve durata d'azione (*emivita* < 24 h); BDZ a durata d'azione brevissima (*emivita* 1-7 h) (Tab. I).

Tale differenziazione ha permesso di classificare i composti in relazione al prevalente effetto ansiolitico e/o ipnoinducente, così come indicato nel *British National Formulary (BNF)*¹⁵, che distingue composti:

- ipnotici;
- ipnotici e ansiolitici;
- ansiolitici e farmaci utili nell'astinenza acuta da alcool¹⁶;
- ipnotici non benzodiazepinici (le cosiddette "z-drug").

Le maggiori indicazioni cliniche delle BDZ riguardano il trattamento dei disturbi d'ansia, dell'insonnia, dello stato di male epilettico, dello stato ansioso in comorbidità ad altri disturbi, la premedicazione in anestesia, l'induzione di sedazione per l'esecuzione di manovre diagnostico-terapeutiche, l'induzione e il mantenimento dell'anestesia bilanciata^{17 18}. Tale popolarità clinica delle benzodiazepine è stata attribuita all'ampio margine di sicurezza dei relativi indici terapeutici, alla ridotta presenza di eventi avversi seri e alla scarsa probabilità di creare dipendenza fisica⁶.

Per tali ragioni è possibile osservare trattamenti a lungo termine con benzodiazepine³, evenienza particolarmente

correlata in letteratura con *il sesso femminile, la depressione e il concomitante uso di ulteriori prescrizioni psicofarmacologiche*¹⁹.

L'efficacia delle benzodiazepine in risposta ai sintomi ansiosi è sicuramente un dato certo e confermato fin dai primi utilizzi delle stesse nella pratica clinica²⁰. Proprio l'influenza clinico-terapeutica delle benzodiazepine, in termini non solo di efficacia nella gestione dell'ansia²¹, ma più in generale di miglioramento nel funzionamento globale del paziente²², ne ha permesso l'ampia diffusione in tempi relativamente brevi²³.

Eppure, nonostante l'evidenza di una buona risposta clinica^{21 24 25}, secondo il *British National Institute for Health and Clinical Excellence*², esiste una categoria di farmaci, gli antidepressivi, da privilegiare per quanto concerne il trattamento psicofarmacologico dei disturbi ansiosi²⁰.

A riguardo alcuni autori²⁵, nella rivisitazione sistematica della letteratura da loro condotta, hanno valutato gli studi clinici controllati sul trattamento dei disturbi d'ansia (*disturbo d'ansia generalizzato, disturbo di panico, fobia sociale e disturbo post traumatico da stress*) pubblicati dal 1980 al 2006, al fine d'identificare gli studi di comparazione tra le BDZ e gli antidepressivi (AD), con particolare attenzione per quelli di nuova generazione. Dalle 969 pubblicazioni individuate sono stati selezionati 274 studi clinici controllati e randomizzati in doppio cieco, comprendenti 439 comparazioni. Di queste solamente 23 riguardavano le BDZ e gli antidepressivi, con 22 studi

TABELLA I.

Emivita plasmatica delle benzodiazepine e dei loro metaboliti attivi. Plasmatic half-life of benzodiazepines and their active metabolites.

Farmaco	Emivita (ore)	Metaboliti attivi	Emivita (ore)
Alprazolam	6-20		
Bromazepam	10-20		
Brotizolam	4-7		
Clobazam	10-30	Desmetilclobazam	35-45
Clonazepam	20-40		
Desmetildiazepam	40-130	Oxazepam	5-15
Diazepam	20-60	Desmetildiazepam	40-150
Flurazepam	2-3	Desalchilflurazepam	40-100
Lorazepam	8-24		
Lormetazepam	9-15		
Midazolam	2-3		
Nitrazepam	15-40		
Oxazepam	5-15		
Prazepam	Profarmaco	Desmetildiazepam	40-150
Temazepam	8-15		
Triazolam	2-5		

di comparazione tra BDZ e AD di vecchia generazione e un unico studio di *comparison* con venlafaxina, che mostra tra l'altro un'efficacia comparabile con il diazepam per quanto riguarda il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato ²⁵.

Altri autori hanno più recentemente ripreso l'argomento, citandolo come uno tra i migliori esempi di un grande cambiamento degli schemi prescrittivi in psichiatria, in assenza di prove sufficienti per l'attuazione dello stesso ^{26,27}. Non stupisce pertanto come sull'uso delle BDZ nel disturbo post-traumatico da stress (PTSD) vi siano ad esempio pochissimi studi clinici controllati ²⁸, fatto questo realmente controverso se si considera invece il comune utilizzo delle stesse in pratica clinica, come riportato da alcuni autori che ne evidenziano di fatto il beneficio, relativo al miglioramento della sintomatologia ansiosa ²⁹, dei residui disturbi del sonno, dell'irritabilità e degli altri sintomi da aumentata vigilanza ³⁰.

Proprio sui vantaggi derivati dal trattamento con BDZ, diverse altre evidenze presenti in letteratura suggeriscono il potenziale beneficio osservabile nella pratica clinica in seguito all'assunzione delle stesse nei pazienti affetti da un disturbo di panico, da fobia sociale, così come da disturbo d'ansia generalizzato (DAG), quadro clinico per il quale le linee guida redatte dal *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* sottolineano infatti l'importante ruolo di tali molecole nella gestione delle forme severe del disturbo, anche quando in comorbidità ³¹.

È proprio l'esperienza maturata nel tempo che rafforza la convinzione di non poter prescindere dall'uso delle BDZ nella pratica clinica, sia per l'ampio spettro d'azione delle stesse, che per la varietà di molecole esistenti all'interno di tale classe farmacologica, che permette di adattare in modo specifico il trattamento alle esigenze individuali del singolo paziente ¹⁵.

Molecole quali il *clonazepam*, ad esempio, presentano proprietà peculiari di tipo anticonvulsivante, superiori rispetto ad altre molecole appartenenti alla stessa classe ¹⁵, o il bromazepam che, in relazione alla capacità di aumentare l'affinità del recettore per il proprio neurotrasmettitore ³², determina una modifica dell'attività del neurone e influenza dunque il comportamento del network neuronale ³³, trovando largo impiego ³⁴ in qualità di tranquillante minore, anticonvulsivante ³⁵, sedativo e miorilassante ³⁶.

A riguardo alcuni autori hanno sottolineato infatti i vantaggi del bromazepam nel trattamento del *disturbo da attacchi di panico* in corso di trattamento psicoterapico, poiché determina un più veloce miglioramento clinico, una minore incidenza di reazioni avverse e una migliore *compliance* al trattamento ³⁷, evidenze

queste strettamente correlate alle caratteristiche farmacocinetiche della molecola, che ne determinano un rapido assorbimento e conseguente rapida distribuzione ai tessuti dopo somministrazione orale, con raggiungimento della massima concentrazione plasmatica dopo circa un'ora ed emivita intermedia (20 ore circa), che nel complesso descrivono l'ottimale rapporto rischio-beneficio della molecola ³⁸.

Altri dati di letteratura evidenziano inoltre l'efficacia di bromazepam nelle manifestazioni ansiose legate ad un'affezione cardiovascolare, in cui la molecola si è mostrata in grado di migliorare alcuni segni funzionali cardiaci, quali tachicardia, palpitazioni e precordialgie ³⁹, in assenza di interazioni farmacocinetiche dipendenti dall'induzione del sistema citocromiale P₄₅₀ ⁴.

Numerosi altri studi riportano infine significativi miglioramenti delle performance psicomotorie ⁴⁰, in assenza di alterazioni dello stato di vigilanza e dell'attenzione, dunque di un coinvolgimento diretto sul regolare funzionamento dei processi cognitivi ^{32,33,41}.

Alla luce di quanto descritto possiamo dunque affermare che le evidenze accumulate nei primi 50 anni di impiego clinico ci consentono di fornire indicazioni sufficientemente precise per un uso appropriato delle benzodiazepine, che ottimizzi il rapporto tra efficacia e tollerabilità ¹⁵. Il rispetto infatti di alcune indicazioni generali, quali ad esempio l'uso della dose minima efficace, l'individuazione del trattamento in relazione a peculiari caratteristiche del quadro psicopatologico di base (come ad esempio un trattamento intermittente nelle forme di ansia e insonnia resistenti) e alle proprietà farmacologiche della molecola assunta, così come la graduale sospensione del trattamento ³, determinano certamente la possibilità di riaffermare l'utilizzo di questa classe di farmaci, che per efficacia risulta ancora centrale, e in taluni casi probabilmente insostituibile, per quanto concerne il trattamento di diverse condizioni morbose, tra cui certamente il disturbo d'ansia e l'insonnia, sia primaria che primaria che associata ad altri disturbi psichiatrici.

Conflitto di interessi

Il prof. Eugenio Aguglia dichiara, sotto la propria responsabilità, di non aver ricevuto nessun finanziamento e/o di avere un personale interesse finanziario in relazione al contenuto riportato nel presente manoscritto.

Il dott. Dario Cannavò dichiara, sotto la propria responsabilità, di non aver ricevuto nessun finanziamento e/o di avere un personale interesse finanziario in relazione al contenuto riportato nel presente manoscritto.

Il dott. Giuseppe Minutolo dichiara, sotto la propria responsabilità, di non aver ricevuto nessun finanziamento e/o di avere un personale interesse finanziario in relazione al contenuto riportato nel presente manoscritto.

Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association DSM-IV-TR. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Text Revision*. Masson 2002.
- 2 NICE clinical guideline 22 (amended). *Anxiety: management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care*. Issue date: April 2007.
- 3 Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, et al. *Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis*. *Addiction* 2008;104:13-24.
- 4 Vrzal R, Kubesova K, Pavek P, et al. *Benzodiazepines medazepam and midazolam are activators of pregnane X receptor and weak inducers of CYP3A4: Investigation in primary cultures of human hepatocytes and hepatocarcinoma cell lines*. *Toxicology Letters* 2010;193:183-8.
- 5 Papoutsis II, Athanaselis SA, Nikolaou PD, et al. *Development and validation of an EI-GC-MS method for the determination of benzodiazepine drugs and their metabolites in blood: applications in clinical and forensic toxicology*. *J Pharm Biomed Anal* 2010;52:609-14.
- 6 Pirnay S, Ricordel I, Libong D, et al. *Sensitive method for the detection of 22 benzodiazepines by gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry*. *J Chromatogr A* 2002;954:235-45.
- 7 Rudolph, U, Mohler H. *GABA-based therapeutic approaches: GABAA receptor subtype functions*. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6-1:18-23.
- 8 Mehta AK, Ticku MK. *An update on GABA receptors A*. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;29:196-217.
- 9 Reynolds DS. *The value of genetic and pharmacological approaches to understanding the complexities of GABAA receptor subtype functions: the anxiolytic effects of benzodiazepines*. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;90:37-42.
- 10 Carter CR, Kozuska JL, Dunn SM. *Insights into the structure and pharmacology of GABA(A) receptors*. *Future Med Chem* 2010;2:859-75.
- 11 Lewohl JM, Crane DI, Dodd PR. *A method for the quantification of the $\alpha 1$, $\alpha 2$ and $\alpha 3$ isoform of the GABAA receptor in human brain using competitive PCR*. *Brain Res Brain Res Protoc* 1997;1:347-56.
- 12 Möhler H. *The rise of a new GABA pharmacology*. *Neuropharmacology* 2011;60:1042e-9.
- 13 Lader M. *Clinical pharmacology of benzodiazepines*. *Annu Rev Med* 1987;38:19-28.
- 14 Curry SH, Whelpton R. *Pharmacokinetics of closely related benzodiazepines*. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8:15-21.
- 15 Lader M. *Benzodiazepines revisited—will we ever learn?* *Addiction* 2011;106:2086-109.
- 16 Amato L, Minozzi S, Vecchi S, et al. *Benzodiazepines for alcohol withdrawal*. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD005063.
- 17 Pollack MH. *Innovative uses of benzodiazepines in psychiatry*. *Can J Psychiatry* 1993;38(Suppl 4):S122-6.
- 18 Fisher J, Sanyal C, Frail D, et al. *The intended and unintended consequences of benzodiazepine monitoring programmes: a review of the literature*. *J Clin Pharm Therapeut* 2012;37:7-21.
- 19 Bell JS, Lavikainen P, Korhonen M, et al. *Benzodiazepine discontinuation among community-dwelling older people: a population-based cohort study*. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:105-6.
- 20 López-Muñoz F, Alamo C, García-García P. *The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs*. *J Anxiety Disord* 2011;25:554-62.
- 21 Biggio G. *Le benzodiazepine nel nuovo millennio: un contributo per una più razionale terapia a breve e a lungo termine dei disturbi d'ansia*. *Medicina Psicosomatica* 2004;49:1-8.
- 22 Rickels K, Cattell R, MacAfee A, et al. *Drug response and important external events in the patient's life*. *Dis Nerv Syst* 1965;26:782-6.
- 23 Rickels K. *Use of antianxiety agents in anxious outpatients*. *Psychopharmacology* 1978;58:1-17.
- 24 Shader RJ, Greenblatt DJ. *Use of benzodiazepine in anxiety disorder*. *N Engl J Med* 1993;328:1398-405.
- 25 Berney P, Halperin D, Tango R, et al. *A major change of prescribing pattern in absence of adequate evidence: benzodiazepines versus newer antidepressants in anxiety disorders*. *Psychopharmacol Bull* 2008;41:39-47.
- 26 Fava GA. *Unmasking special interest groups: the key to addressing conflicts of interest in medicine*. *Psychother Psychosom* 2010;79:203-7.
- 27 Braillon A. *Challenging special interest groups: whistleblowers may help. Help them!* *Psychother Psychosom* 2011;80:116-7.
- 28 Ravindran LN, Stein MB. *Pharmacotherapy of PTSD: premises, principles, and priorities*. *Brain Res* 2009;1293:24-39.
- 29 Berger W, Mendlowicz MV, Marques-Portella C, et al. *Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: a systematic review*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:169-80.
- 30 Mohamed S, Rosenheck RA. *Pharmacotherapy of PTSD in the U.S. Department of Veterans Affairs: diagnostic and symptom-guided drug selection*. *J Clin Psychiatry* 2008;69:959-65.
- 31 Davidson JR, Feltner DE, Dugar A. *Management of generalized anxiety disorder in primary care: identifying the challenges and unmet needs*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010;12.pii: PCC.09r00772.
- 32 Minc D, Machado S, Bastos VH, et al. *Gamma band oscillations under influence of bromazepam during a sensorimotor integration task: an EEG coherence study*. *Neurosci Lett* 2010;469:145-9.
- 33 Bastos VH, Machado D, Cunha M, et al. *Electroencephalography measures in motor skill learning and effects of bromazepam*. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:443-51.
- 34 Araújo F, Machado S, Paes F, et al. *The effects of bromaze-*

- pam over the temporo-parietal areas during the performance of a visuomotor task: a qEEG study.* *Neurosci Lett* 2011;496:116-20.
- ³⁵ Fridman S, Machado S, Cunha M, et al. *Effects of bromazepam in frontal theta activity on the performance of a sensorimotor integration task: a quantitative electroencephalography study.* *Neurosci Lett* 2009;451:181-4.
- ³⁶ Archontaki HA, Vertzoni MV, Athanassiou-Malaki MH. *Study on the inclusion complexes of bromazepam with beta- and beta-hydroxypropyl-cyclodextrins.* *J Pharm Biomed Anal* 2002;28:761-9.
- ³⁷ Beaudry P, Fontaine R, Chouinard G. *Bromazepam, another high-potency benzodiazepine, for panic attacks.* *Am J Psychiatry* 1984;141:464-5.
- ³⁸ Invernizzi G, Colombo E. *Bromazepam: profilo farmacologico e peculiarità cliniche.* *Rivista sperimentale di freniatria e medicina legale delle funzioni mentali* 1988;CXII:3-16.
- ³⁹ Pauchant M. *Trattamento dell'ansia associata ai sintomi cardiaci: studio con bromazepam su 100 pazienti.* *Medicine Acrituelle* 1986;13:3-8.
- ⁴⁰ Hobi V, Dubach UC, Skreta M, et al. *The effect of bromazepam on psychomotor activity and subjective mood.* *J Int Med Res* 1981;9:89-97.
- ⁴¹ Puga F, Veiga H, Cagy M, et al. *Analysis of the influence of bromazepam on cognitive performance through the visual evoked potential (P300).* *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:228-34.