



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

DANIEL JOSÉ PIRES COUTINHO

***DROGAS E A CONDUÇÃO RODOVIÁRIA –
CONDUÇÃO SOB INFLUÊNCIA DE
BENZODIAZEPINAS E ANTIDEPRESSIVOS:
PRESCRIÇÃO MÉDICA E ABUSO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA LEGAL

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROF. DOUTORA HELENA TEIXEIRA

PROF. DOUTOR DUARTE NUNO VIEIRA

MARÇO DE 2010

ÍNDICE

I – Resumo/Abstract	2
II – Introdução	4
III – Objectivo	6
IV – Desenvolvimento	7
IV.1 – O consumo de benzodiazepinas	7
IV.2 – O consumo de antidepressivos	11
IV.3 – Condução sob influência de medicamentos	14
IV.3.1 – Condução sob influência de benzodiazepinas	16
IV.3.2 – Condução sob influência de antidepressivos	23
IV.4 – Abuso, Prescrição e Aconselhamento Médico	30
V – Conclusão	37
VI – Bibliografia	38

I – RESUMO

As benzodiazepinas são fármacos maioritariamente utilizados nos distúrbios de ansiedade, dissonias, convulsões, distúrbios musculares, desintoxicação alcoólica e de outras substâncias de abuso, bem como na sedação/amnésia em procedimentos invasivos. Por seu lado, os antidepressivos apresentam como principal indicação terapêutica a depressão, podendo ser utilizados como terapêutica coadjuvante noutros distúrbios psiquiátricos.

O consumo de benzodiazepinas e antidepressivos está associado a alguns problemas de saúde e segurança pública. A diminuição da atenção, da concentração, dos reflexos, da capacidade visual, da coordenação motora e do raciocínio, associados ao aumento dos tempos de reacção e à falta de consciencialização dos utilizadores para a diminuição das suas capacidades, torna estes fármacos num risco para a segurança rodoviária. Este risco pode ainda ser potenciado pelo desrespeito da prescrição médica, pelo seu consumo abusivo ou pelo consumo concomitante de álcool.

A determinação de ligações entre o consumo destes medicamentos psicoactivos e a segurança rodoviária é, contudo, um assunto ainda extremamente complexo, sendo fundamental esclarecer melhor o papel dos efeitos das benzodiazepinas e dos antidepressivos sobre a condução rodoviária.

A prevenção da condução sob influência destes fármacos depende, em grande medida, do conhecimento por parte da classe médica dos riscos inerentes à sua utilização. A consciencialização da prescrição médica, bem como o fornecimento de informações claras aos doentes revela-se, assim, de extrema importância.

Palavras-chave: benzodiazepinas; antidepressivos; condução rodoviária; prevenção.

I – ABSTRACT

Benzodiazepines are drugs usually used in anxiety disorders, dyssomnias, convulsions, muscle disorders, alcohol and other drugs detoxification, as well as in preoperative sedation/amnesia. Moreover, antidepressants are mainly indicated in depression and as co-therapeutic drugs in other psychiatric disorders.

The use of benzodiazepines and antidepressants is associated with some health and public safety problems. Decreased of attention, concentration, reflexes, visual capacity, motor coordination and reasoning, associated with increased reaction time and lack of awareness of driving impairment among these drug users, contributes to the increased risk on traffic safety linked with these drugs. This risk may further increase with non-compliance of medical prescription, drug abuse or concomitant use of alcohol.

The relationship between the use of psychoactive drugs and road traffic safety is, however, an extremely complex subject and has a primordial importance in the clarification of the role of benzodiazepine and antidepressant effects on driving skills.

The prevention of driving under the influence of these drugs depends on the awareness, among doctors, of the risks associated with their use. Thus, the consciousness of medical prescription, as well as providing clear information to patients is extremely important.

Keywords: benzodiazepines; antidepressants; road driving; prevention.

II – INTRODUÇÃO

As drogas de abuso têm estado, desde sempre, relacionadas com a história da própria Humanidade. A sua utilização remonta a tempos imemoráveis, estando quase sempre ligada à busca de uma sensação de bem-estar.

Entende-se por droga de abuso qualquer substância, lícita ou ilícita, capaz de causar dependência e que possa ser utilizada com um objectivo não farmacológico, habitualmente devido aos seus efeitos sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). Podemos definir toxicodependência como o consumo repetido, permanente e compulsivo de uma droga. Este fenómeno de dependência das drogas compreende quatro manifestações: a dependência psíquica, a dependência física, a síndrome de abstinência e a tolerância. A presença e a intensidade destes quatro componentes variam de acordo com o tipo de droga (Howland *et al.*, 2006).

O fenómeno da toxicodependência é influenciado por diversas circunstâncias de índole sociocultural e por factores intrínsecos às próprias drogas de abuso. A facilidade de oferta é uma das circunstâncias relacionadas com este fenómeno que mais se destaca, sendo que a fácil acessibilidade à automedicação e à prescrição de medicamentos psicoactivos constitui um dos focos de disseminação deste fenómeno (Howland *et al.*, 2006).

Existem inúmeros medicamentos psicoactivos, bastante utilizados em determinados tratamentos, que podem ser considerados como potenciais drogas de abuso, devido aos seus efeitos tóxicos e à sua capacidade de provocar dependência. Entre as diversas classes de medicamentos psicoactivos estão as duas classes de medicamentos abordadas neste trabalho, as benzodiazepinas e os antidepressivos (Longo & Johnson, 2000; Howland *et al.*, 2006).

O consumo de benzodiazepinas e antidepressivos está associado a alguns problemas de saúde e segurança pública, sendo um dos mais importantes a condução sob a influência destes dois fármacos.

A determinação de ligações entre o consumo destes medicamentos psicoactivos, a diminuição das capacidades do condutor e os acidentes de viação é um assunto extremamente complexo e, simultaneamente, uma área de investigação em rápida evolução (Verster & Mets, 2009).

III – OBJECTIVO

O principal objectivo deste trabalho é o de proceder a uma revisão da literatura respeitante aos efeitos que os medicamentos exercem a nível da condução rodoviária, baseado em estudos experimentais e epidemiológicos, dando especial enfoque ao grupo das benzodiazepinas e dos antidepressivos e seu potencial para alterar as capacidades cognitivas e psicomotoras dos indivíduos.

Consequentemente, procurou-se enfatizar a extrema necessidade de consciencialização por parte da classe médica dos riscos eminentes à sua utilização, particularmente à sua prescrição médica e informação clara a todos aqueles submetidos a este tipo de medicação e, simultaneamente, sendo condutores.

IV – DESENVOLVIMENTO

IV.1 – O CONSUMO DE BENZODIAZEPINAS

As benzodiazepinas foram introduzidas na prática clínica na década de 60, tendo rapidamente substituído os barbitúricos como hipnóticos e ansiolíticos, devido à sua maior eficácia e melhor perfil de segurança (António *et al.*, 2002; Howland *et al.*, 2006).

Os alvos celulares das benzodiazepinas são os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA_A), modelando, assim, a acção deste importante neurotransmissor inibitório do SNC.

Apesar das diferentes moléculas apresentarem apenas pequenas diferenças entre si, a farmacocinética e a duração de acção são importantes na escolha da benzodiazepina a utilizar. As principais indicações terapêuticas das benzodiazepinas incluem distúrbios de ansiedade, dissonias, convulsões, distúrbios musculares, desintoxicação alcoólica e de outras substâncias de abuso e sedação/amnésia em procedimentos invasivos. No caso particular dos distúrbios de ansiedade e das dissonias, as benzodiazepinas não devem ser utilizadas na resolução de situações banais, devendo ser reservadas para os casos de insónias e estados de ansiedade severos e com uma utilização limitada a curtos períodos de tratamento, devido ao seu elevado potencial de abuso e de tolerância (Howland *et al.*, 2006).

Habitualmente, as benzodiazepinas são classificadas segundo o seu principal uso terapêutico, como ansiolíticas ou hipnóticas, ou segundo a sua semi-vida, como de curta (semi-vida ≤ 24 h) ou longa duração (semi-vida ≥ 24 h).

Relativamente ao consumo internacional destes fármacos, as taxas de prescrição médica de benzodiazepinas nos Estados Unidos da América (EUA), durante o ano de 2008,

vieram confirmar a tendência de aumento que se vinha a verificar em anos anteriores (Cascade *et al.*, 2009).

No território europeu, entre 2000 e 2005, verificou-se uma estabilização do consumo de benzodiazepinas (Ravera *et al.*, 2009), sendo que Portugal apresentou um dos maiores níveis de utilização de benzodiazepinas a nível europeu (Furtado & Teixeira, 2006; Ravera *et al.*, 2009).

Segundo a Estatística do Medicamento 2008 (Infarmed, 2008), o grupo terapêutico dos psicofármacos, que engloba o subgrupo das benzodiazepinas, antidepressivos e anti-psicóticos, foi o segundo com maior número de embalagens dispendidas e com maiores encargos para o Serviço Nacional de Saúde (SNS) durante o ano de 2008.

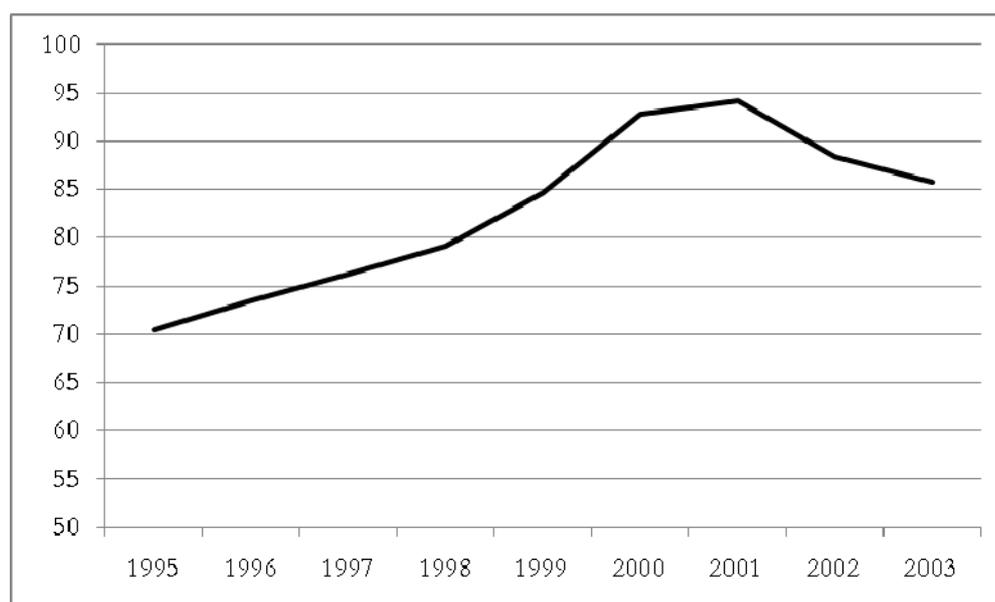


Fig. 1: Evolução da utilização de benzodiazepinas (DHD: doses diárias definidas por 1000 habitantes/dia) no SNS, em Portugal. *Adaptado de Furtado & Teixeira, 2006; Ravera et al., 2009.*

Em Portugal Continental, entre 1995 e 2003, a utilização de benzodiazepinas aumentou 21,7% no SNS. No entanto, desde 2002 que se começou a verificar uma ligeira

tendência decrescente (António *et al.*, 2002; Furtado & Teixeira, 2006), o que vem ao encontro da tendência europeia de estabilização de consumos (Fig. 1).

A proporção da utilização de benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas foi de 5,5:1 em 2003 (António *et al.*, 2002; Furtado & Teixeira, 2006), tendo-se verificado um aumento tendencial na prescrição de benzodiazepinas ansiolíticas e de diminuição das benzodiazepinas hipnóticas até ao ano de 2003 (Fig.2). A título de curiosidade, as benzodiazepinas ansiolíticas foram mais prescritas na região Centro, não se encontrando, no entanto, nenhuma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de utilização e a estrutura etária da população, os níveis de desemprego ou o número de reformados, que permitisse justificar esta situação (António *et al.*, 2002; Furtado & Teixeira, 2006).

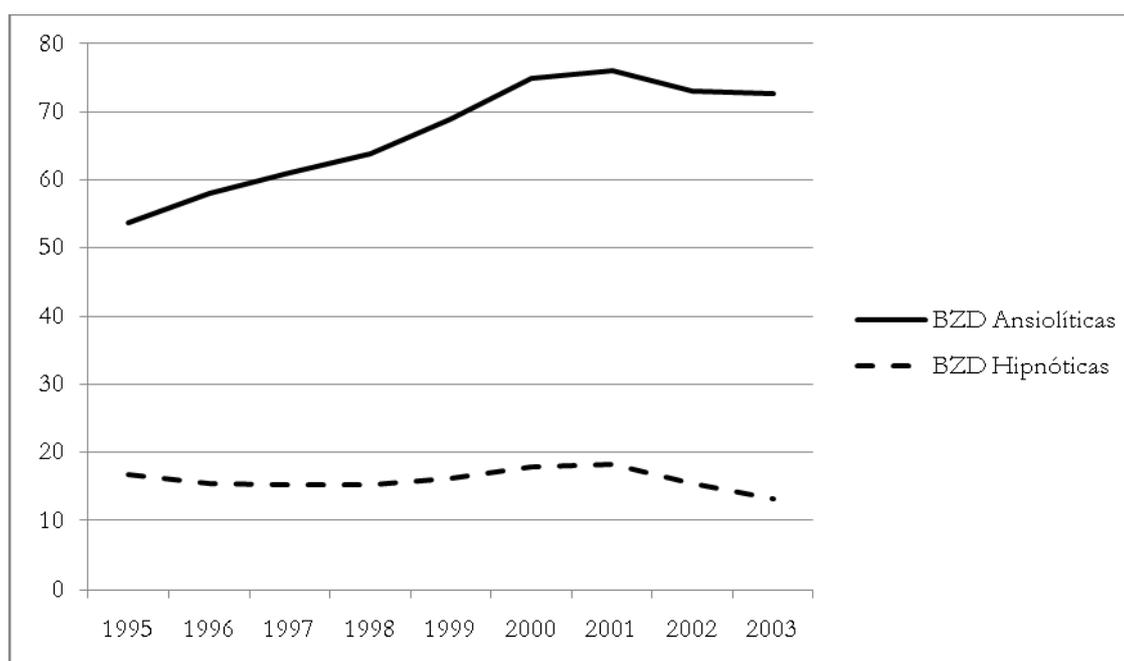


Fig.2: Evolução da utilização de benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas (DHD: doses diárias definidas por 1000 habitantes/dia) no SNS em Portugal. *Adaptado de Furtado & Teixeira, 2006; Ravera et al., 2009.*

As benzodiazepinas mais consumidas, no geral e dentro do subgrupo das benzodiazepinas ansiolíticas, foram o alprazolam, o lorazepam e o diazepam, representando

estes três fármacos 50% do consumo de benzodiazepinas em 2003. Dentro do subgrupo das benzodiazepinas hipnóticas, o estazolam foi, em 2003, a benzodiazepina mais consumida (António *et al.*, 2002; Furtado & Teixeira, 2006).

O facto da benzodiazepina de maior consumo em Portugal (alprazolam), assim como outras, apresentar um elevado potencial de dependência e de abuso (Verster *et al.*, 2002), justifica a existência de uma elevada preocupação e reflecte algum desconhecimento desta realidade por parte dos clínicos portugueses.

Apesar das recomendações para uma utilização restrita das benzodiazepinas, um estudo realizado na área metropolitana de Lisboa revelou que cerca de 50% das prescrições de ansiolíticos e hipnóticos se destinavam a utentes que sofriam de perturbações afectivas minor, situações que são de curta duração ou facilmente controláveis com terapêuticas alternativas, não se justificando, por isso, o uso crónico destes fármacos (Maria *et al.*, 1994).

Efectivamente, alguns estudos reflectem que o abuso de benzodiazepinas ansiolíticas aumentou consideravelmente na última década entre os adolescentes e estudantes universitários, apresentando uma prevalência de 7,8% nesta faixa etária (McCabe, 2005). Podemos, assim, constatar que o abuso de benzodiazepinas está significativamente ligado ao policonsumo de drogas ilícitas e a outros comportamentos de risco.

Relativamente aos idosos, sabe-se que à medida que as pessoas envelhecem, o uso prolongado de benzodiazepinas aumenta, uma vez que, independentemente do seu estado de saúde mental, os idosos com saúde debilitada estão em maior risco de serem consumidores crónicos de benzodiazepinas (António *et al.*, 2002; Dubois *et al.*, 2008).

Finalmente, as mulheres apresentam uma maior utilização destes fármacos, embora se preveja que o risco de uma mulher ser consumidora crónica de benzodiazepinas seja o mesmo do homem (António *et al.*, 2002).

IV.2 – O CONSUMO DE ANTIDEPRESSIVOS

A depressão é um distúrbio psiquiátrico sério com uma prevalência global em Portugal de 8,3%. Portanto, o início do desenvolvimento dos antidepressivos marcou uma das revoluções terapêuticas na área da saúde mental. De um modo geral, os antidepressivos potenciam, directa ou indirectamente, as acções da noradrenalina e da serotonina no SNC (Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde, 2002; Howland *et al.*, 2006).

A principal indicação terapêutica destes fármacos é, obviamente, a depressão. Contudo, diversos distúrbios psiquiátricos também respondem positivamente à administração coadjuvante de alguns dos antidepressivos existentes, como é o caso da bulimia nervosa, distúrbios de ansiedade, distúrbio obsessivo compulsivo, e nos casos de dor neuropática e de enurese nocturna nas crianças (Howland *et al.*, 2006).

Podemos, de um modo geral, classificar os antidepressivos em antidepressivos tricíclicos e em antidepressivos selectivos. Estes distinguem-se mais pelo seu perfil de reacções adversas e pelas diferentes propriedades farmacocinéticas, do que por quaisquer diferenças na eficácia terapêutica.

Os antidepressivos tricíclicos inibem de forma não selectiva a recaptação de noradrenalina e serotonina, para além de bloquearem os receptores de diversos neurotransmissores (muscarínicos, histaminérgicos e α -adrenérgicos) (Howland *et al.*, 2006).

Os antidepressivos selectivos englobam várias classes de fármacos, de entre as quais se destacam, pela sua importância, os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS; fármaco protótipo – fluoxetina) e os inibidores selectivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRSN; fármaco protótipo – venlafaxina) (Howland *et al.*, 2006).

Relativamente ao seu consumo mundial, os antidepressivos eram, em 2008, a oitava classe terapêutica a nível mundial, com vendas da ordem dos 20 mil milhões de dólares, valor que se tem mantido relativamente estável desde 2004. Representam, aproximadamente, 3% do mercado farmacêutico mundial (IMS Health, 2010), tendo sido a venlafaxina, durante o ano de 2008, o antidepressivo mais consumido a nível mundial (IMS Health, 2010).

Segundo um estudo americano, o consumo de antidepressivos nos EUA triplicou entre 1994 e 2002, tendência de aumento esta confirmada pelo incremento das prescrições de todas as classes terapêuticas de antidepressivos, durante o ano de 2008 (Cascade *et al.*, 2009) (Fig. 3).

A nível europeu, entre 2000 e 2005, verificou-se um aumento significativo do consumo de antidepressivos (Ravera *et al.*, 2009). O comportamento do consumo nacional foi semelhante ao registado noutros países europeus.

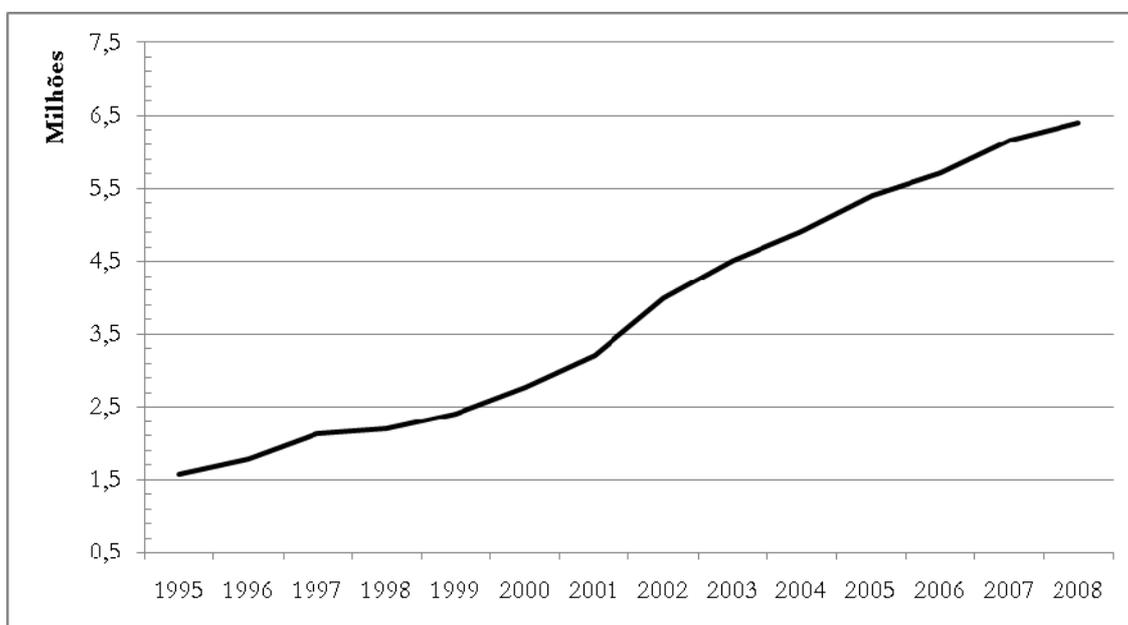


Fig. 3: Evolução da dispensa de antidepressivos (em nº de embalagens) no SNS em Portugal.
Adaptado de Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde, 2002; Infarmed, 2008.

Como já referido, o subgrupo terapêutico dos psicofármacos ficou colocado em segundo lugar, a nível nacional, no que respeita ao volume e valor de vendas em 2008 (Infarmed, 2008). Contudo, este subgrupo terapêutico tem-se expandido, mas não na mesma proporção dos antidepressivos. De 2003 a 2008 sofreu um aumento de, apenas, 3,5%, quase tanto como a subida registada para os antidepressivos entre 2007 e 2008 (3,7%). Só em 2008 foram vendidas cerca de 6,4 milhões de embalagens de antidepressivos.

De 1995 a 2008, o consumo total de antidepressivos teve um acréscimo considerável, com um aumento de, aproximadamente, 300% no número de embalagens dispensadas. É também evidente um padrão sazonal no comportamento do consumo de antidepressivos, com picos no mês de Outubro e quebras no mês de Agosto (Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde, 2002; Infarmed, 2008). Todos estes dados mostram a existência de uma tendência crescente de utilização destes fármacos.

Diversos factores poderão estar associados a este crescimento, como por exemplo, a melhoria na detecção e tratamento dos casos, a comparticipação por um escalão superior dos antidepressivos (Portaria nº 982/99), a introdução no mercado de novos antidepressivos com menos efeitos secundários, o uso expandido de antidepressivos no tratamento de outras desordens psiquiátricas, particularmente nos distúrbios de ansiedade, ou o aumento da sensibilidade da população em relação à saúde mental (Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde, 2002). Adicionalmente, o padrão sazonal verificado no consumo dos antidepressivos pode ser explicado por um tipo de depressão atípica, a perturbação afectiva sazonal, em que os meses com menor exposição solar surgem associados a um aumento da ocorrência de sintomas depressivos, como cansaço, hipersónia e aumento do peso (Fauci *et al.*, 2008).

IV.3 – CONDUÇÃO SOB INFLUÊNCIA DE MEDICAMENTOS

A condução rodoviária é uma actividade diária para a grande maioria da população adulta e os acidentes de viação que daí advêm são uma das principais causas de morte a nível mundial (Álvarez & del Río, 2002). Estes foram responsáveis por mais de 1000 mortos em Portugal, durante o ano de 2008 (INE, 2009).

Apesar dos acidentes de viação terem várias causas, a grande maioria tem na sua origem factores humanos, sendo o mais comum a condução sob a influência de drogas de abuso (álcool e outras drogas lícitas e ilícitas) (Álvarez & del Río, 2002).

Em Portugal, de acordo com o artigo 81º do Código da Estrada, aprovado pelo Decreto de Lei nº 44/2005, é proibido conduzir sob influência de substâncias psicotrópicas. A Lei nº 18/2007, de 17 de Maio, que regulamenta a condução sob influência de álcool e de substâncias psicotrópicas, considera como substâncias psicotrópicas, a ser rastreadas nos condutores suspeitos, os canabinóides, os opiáceos, a cocaína e seus metabolitos e as anfetaminas e derivados. Refere, ainda, que qualquer outra substância psicotrópica com influência na capacidade de condução poderá também ser pesquisada no sangue, englobando, assim, os medicamentos psicoactivos.

A avaliação da utilização dos medicamentos psicoactivos é, efectivamente, de elevada importância, já que o consumo diário atinge proporções muito relevantes. Apesar de ser difícil estabelecer uma ligação entre a detecção de um medicamento psicoactivo e um acidente de viação, deve-se sempre considerar a existência de um aumento do risco inerente ao seu consumo.

Na realidade, os condutores estão, muitas vezes, pouco sensibilizados para os efeitos dos medicamentos psicoactivos na capacidade de condução. Esta realidade leva a que a prevenção da condução sob a influência de drogas lícitas e ilícitas seja uma das prioridades

da Estratégia da União Europeia (UE) de Luta contra a Droga em vigor (2005-2012) (Hughes, 2009).

Apesar da falta de literatura sobre esta matéria, estima-se que cerca de 10% de todos os mortos e feridos em acidentes de viação utilizam medicação psicotrópica, sendo, portanto, um factor de grande relevo (Barbone *et al.*, 1998).

A diminuição da atenção, da concentração, dos reflexos, da capacidade visual, da coordenação motora e do raciocínio, associados ao aumento dos tempos de reacção e à falta de consciencialização dos utilizadores para a diminuição das suas capacidades, torna os medicamentos psicoactivos num risco para a segurança rodoviária. Este risco pode ainda ser potenciado pelo consumo concomitante de álcool.

A influência dos medicamentos psicoactivos na condução rodoviária deve ser avaliada através de duas abordagens complementares, epidemiológica e experimental. Os estudos epidemiológicos avaliam o risco de colisão e a prevalência de drogas na população de condutores. Por outro lado, os estudos experimentais avaliam a relação entre a administração de drogas e a condução, através da realização de testes psicomotores, de testes em simuladores de condução ou de testes de condução real.

IV.3.1 – CONDUÇÃO SOB INFLUÊNCIA DE BENZODIAZEPINAS

As benzodiazepinas são usadas maioritariamente pelas suas propriedades ansiolíticas, sedativas e anticonvulsivantes. Adicionalmente, estes fármacos condicionam amnésia retrógrada e, quando usados em doses elevadas, relaxamento muscular.

Apesar de serem fármacos com uma relação risco-benefício positiva e com baixa prevalência de reacções adversas graves, não sendo, contudo, isentas deste tipo de reacções, as benzodiazepinas causam dependência física e psíquica, existindo ainda a possibilidade de serem utilizadas abusivamente ou associadas ao consumo de drogas ilícitas. As reacções adversas das benzodiazepinas incluem sonolência, tonturas, disfunção psicomotora e diferentes interacções medicamentosas (Howland *et al.*, 2006).

Estudos Epidemiológicos:

Segundo diferentes estudos (Behrendorff & Steentoft, 2003; Walsh *et al.*, 2004; Gjerde *et al.*, 2008), estima-se que a prevalência de condutores sob o efeito de benzodiazepinas esteja entre 0,7e 3,6% dos casos.

As benzodiazepinas são frequentemente encontradas nas análises sanguíneas de condutores sob a influência de drogas, sendo estas habitualmente detectadas dentro dos seus valores terapêuticos ou em associação com diferentes drogas ilícitas (Jones *et al.*, 2004).

Tal está de acordo com um recente estudo finlandês, em que as benzodiazepinas foram as substâncias mais frequentemente detectadas (75,7%) entre os condutores suspeitos de conduzir sob influência de drogas, entre 1977-2007, em ambos os sexos e em todos os grupos etários (Ojaniemi *et al.*, 2009). Neste mesmo estudo, 77% dos condutores encontravam-se sob a influência de duas ou mais substâncias, sendo que as combinações

mais frequentemente detectadas foram: benzodiazepinas e álcool (15,4%) e benzodiazepinas e anfetaminas (14,1%).

Na verdade, o policonsumo é cada vez mais notório entre os consumidores europeus de droga (EMCDDA, 2009), surgindo o abuso de benzodiazepinas muitas vezes associado a este tipo de consumo. Por outro lado, um estudo sueco revelou que os condutores suspeitos de conduzir sob a influência de drogas eram, na sua maioria, homens (85%) policonsumidores de drogas ilícitas (anfetaminas ou canabinóides) combinadas com diferentes tipos de benzodiazepinas ou outras drogas de prescrição médica (Jones *et al.*, 2005). Outros investigadores suecos analisaram condutores com concentrações de diazepam ou nordiazepam acima das doses terapêuticas (suspeitas de uso recreacional de benzodiazepinas), sendo que a maioria destes condutores era do sexo masculino (92%), com idades médias compreendidas entre os 29 e os 32 anos (Jones *et al.*, 2004).

Finalmente, dois estudos mais próximos, geográfica e culturalmente, da realidade portuguesa revelaram que a prevalência de benzodiazepinas nos condutores gregos envolvidos em acidentes rodoviários, entre 1998 e 2004, foi de 4% (Papadodima *et al.*, 2008), e que esta mesma prevalência entre os condutores espanhóis mortos em acidentes de viação, desde 1991 a 2000, foi de 3,4% (del Río *et al.*, 2002). Uma vez mais, em 72,4% dos condutores espanhóis com detecção positiva de benzodiazepinas, estas estavam associadas à presença de outras substâncias, principalmente drogas ilícitas (41,3%) e álcool (33,7%), e menos frequentemente outros medicamentos (14,8%).

Como já referido, as benzodiazepinas são conhecidas por frequentemente causar sonolência, tonturas e disfunção psicomotora, sendo que estes efeitos estão relacionados com a sua dosagem (Barbone *et al.*, 1998). Portanto, é expectável que o uso de benzodiazepinas interfira com a capacidade de condução, representando, assim, um risco para a segurança rodoviária.

Um estudo recente (Gibson *et al.*, 2009) sugere que as benzodiazepinas aumentam o risco de colisão, sendo que este diminui gradualmente após a cessação da terapêutica. Adicionalmente, uma meta-análise recente revelou um aumento consistente (cerca de 60%) do risco de colisão associado ao consumo de benzodiazepinas (Rapoport *et al.*, 2009). O NNH (*number needed to harm* – número de indivíduos sob o efeito de benzodiazepinas necessários para que ocorra uma colisão) obtido foi de 26. Trata-se de um valor particularmente preocupante, devido aos elevados consumos de benzodiazepinas na sociedade actual. Ambos os estudos anteriores vêm no seguimento da literatura existente nesta área (Ray *et al.*, 1992; Hemmelgarn *et al.*, 1997; Barbone *et al.*, 1998; Thomas, 1998).

O risco de colisão encontra-se também relacionado com a duração da terapêutica, sendo que ocorre um decréscimo deste risco quanto mais longo for o período de tratamento, provavelmente devido ao fenómeno de tolerância (Thomas, 1998).

Esta associação, entre o uso de benzodiazepinas e o risco de colisão, é mais evidente no caso das benzodiazepinas ansiolíticas. A prescrição de benzodiazepinas ansiolíticas aumenta significativamente o risco de colisão, quando comparado com o período anterior à prescrição (Barbone *et al.*, 1998; Gibson *et al.*, 2009). Este está ainda relacionado com a dosagem e o número de benzodiazepinas (elevados especialmente nos comportamentos de abuso desta substância). No entanto, as benzodiazepinas hipnóticas não apresentam qualquer alteração do risco de colisão, podendo esta diferença ser parcialmente explicada pela posologia de ambas (Barbone *et al.*, 1998).

Existe ainda uma clara evidência de associação entre o consumo de benzodiazepinas (em doses terapêuticas ou superiores) e a responsabilidade de acidentes de viação (Longo *et al.*, 2001) ou o risco de hospitalização por trauma, resultante destes mesmos acidentes (Neutel, 1995; Movig *et al.*, 2004). Este último é particularmente elevado nas duas primeiras semanas de tratamento. Finalmente, a probabilidade de condução perigosa em

condutores sob o efeito de benzodiazepinas de longa duração está aumentada entre 33-68% (dependendo da idade do condutor). As benzodiazepinas de curta duração não apresentam nenhum aumento significativo (Dubois *et al.*, 2008).

Perante o aumento do consumo de benzodiazepinas entre as camadas mais idosas da população (Dubois *et al.*, 2008), vários estudos investigaram, nos últimos anos, a relação deste consumo e o risco de colisão. Sendo assim, as benzodiazepinas de longa duração mostraram estar associadas a um aumento significativo do risco de envolvimento desta faixa etária em desastres rodoviários. Contrariamente, as benzodiazepinas de curta duração não apresentam qualquer acréscimo de risco (Ray *et al.*, 1992; Hemmelgarn *et al.*, 1997). Contudo, numa meta-análise recente não se verificou uma diferença significativa entre os diferentes grupos etários, o que poderá ser explicado por diversas variáveis não controláveis, como o facto dos idosos conduzirem menos frequentemente e de forma menos arriscada do que os grupos etários mais jovens (Rapoport *et al.*, 2009).

Estudos Experimentais

Diferentes testes psicomotores provaram que o consumo de benzodiazepinas afecta vários parâmetros psicomotores, como a memória ou o controlo motor (Gemmell *et al.*, 1999; Verster *et al.*, 2002).

Contudo, o mecanismo pelo qual esta incapacidade psicomotora está relacionada com a aptidão para a condução rodoviária permanece pouco claro. Portanto, na melhor das hipóteses, os resultados dos testes psicomotores estão apenas moderadamente correlacionados com os resultados obtidos em testes de condução realizados em simuladores ou na estrada, dado que nenhum parâmetro psicomotor sozinho pode simular adequadamente tarefas complexas como a condução rodoviária. Mesmo estes últimos testes não conseguem replicar, na totalidade, a condução na “vida real”, pois não requerem, por

exemplo, decisões de navegação ou grande número de manobras. Consequentemente, as conclusões finais sobre os efeitos das benzodiazepinas e outras drogas na condução rodoviária devem ser baseadas na combinação destes diferentes testes.

As benzodiazepinas revelaram afectar o desempenho de indivíduos (com ou sem patologia) submetidos a diferentes testes de condução simulada por computador (Rapoport & Baniña, 2007; Rapoport *et al.*, 2009) e em diferentes testes de condução real (Thomas, 1998; Verster *et al.*, 2002; Verster *et al.*, 2004; Walsh *et al.*, 2004; Staner *et al.*, 2005; Verster *et al.*, 2006; Leufkens *et al.*, 2007; Rapoport *et al.*, 2009). Em alguns estudos (Gemmel *et al.*, 1999; Verster *et al.*, 2002; Leufkens *et al.*, 2007), os testes de condução tiveram que ser interrompidos por razões de segurança, tal era o comprometimento dos indivíduos testados após a administração de benzodiazepinas.

Uma revisão sistemática mostrou que os condutores sob o efeito de benzodiazepinas têm dificuldades para circular em rotundas, manter velocidade constante, manter a distância de segurança para o veículo à sua frente, travar em segurança, estacionar ou realizar manobras evasivas de emergência (Thomas, 1998).

No entanto, o parâmetro mais aceite na literatura para avaliar a aptidão para a condução é a capacidade de manter a posição lateral do veículo na faixa de rodagem (SDLP: *standard deviation of lateral position/desvio padrão da posição lateral*), apenas avaliado nos testes de condução real. A título de exemplo, uma meta-análise recente (Rapoport *et al.*, 2009) demonstrou que o uso de benzodiazepinas se encontra associado a uma variação do SDLP significativamente superior aos valores detectados nos grupos de controlo.

A análise da variação do SDLP permite-nos, ainda, ilustrar o nível de comprometimento da condução, através da sua comparação com o nível de alcoolemia correspondente. Assim, diferentes estudos apontam para que o uso de benzodiazepinas pode

potencialmente corresponder a um valor de alcoolemia entre 0,5 e 1,5 g/L (Brookhuis *et al.*, 1990; Verster *et al.*, 2002; Walsh *et al.*, 2004; Leufkens *et al.*, 2007).

Como já foi referido anteriormente, a posologia das benzodiazepinas parece influenciar os resultados de alguns estudos epidemiológicos, com a existência de diferenças no risco de colisão entre benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas.

Como seria expectável, estudos com benzodiazepinas ansiolíticas (Verster *et al.*, 2002; Verster *et al.*, 2004; Leufkens *et al.*, 2007) demonstraram que estas afectam, significativamente, a condução rodoviária após a sua administração diurna, a qual está indicada neste tipo de benzodiazepinas.

Contudo, diversos estudos experimentais verificaram que as benzodiazepinas hipnóticas afectam a condução no dia seguinte à sua administração nocturna, até um máximo de 17 horas, mas maioritariamente no período da manhã (Brookhuis *et al.*, 1990; Verster *et al.*, 2004; Verster *et al.*, 2006). As benzodiazepinas hipnóticas de longa duração mostraram um comprometimento marcado da condução rodoviária, com variações do SDLP que excederam os limites legais de condução (Verster *et al.*, 2004). Contrariamente, as benzodiazepinas de curta duração não mostraram um comprometimento significativo da condução (Verster *et al.*, 2004; Rapoport & Baniña, 2007). Esta diferença entre benzodiazepinas com diferentes semi-vidas pode explicar, em parte, esta pequena discordância com os estudos epidemiológicos.

Por outro lado, diferentes estudos revelaram a existência de uma relação entre a dosagem e a aptidão para a condução rodoviária (Brookhuis *et al.*, 1990; Verster *et al.*, 2004; Verster *et al.*, 2006). Se em alguns casos, a dose terapêutica recomendada pode não afectar, significativamente, a condução, a maioria das benzodiazepinas administradas em doses superiores à dose terapêutica afectam, de uma forma marcada, a condução rodoviária

(Verster *et al.*, 2004; Walsh *et al.*, 2004), o que é especialmente preocupante devido ao comprovado aumento do uso recreacional de benzodiazepinas (McCabe, 2005).

Por fim, em alguns estudos experimentais (Gemmell *et al.*, 1999; Verster *et al.*, 2004; Rapoport & Baniña, 2007), o comprometimento da condução é mais marcado nas primeiras semanas de tratamento. Após estas semanas iniciais, verifica-se o desenvolvimento de tolerância aos efeitos das benzodiazepinas sobre a condução rodoviária. Esta tolerância é incompleta e desenvolve-se lentamente, daí que não tenha sido detectada em alguns estudos (Brookhuis *et al.*, 1990; Staner *et al.*, 2005).

Em suma, todas as benzodiazepinas afectam, de alguma forma, a condução rodoviária, mas a magnitude do comprometimento da condução depende da dose administrada, da semi-vida, do tempo decorrido após a administração do fármaco e da duração da terapêutica.

Perante o facto da grande maioria da literatura existente utilizar voluntários saudáveis, colocou-se a hipótese de que os mesmos estudos realizados numa população doente teriam resultados diferentes. Alguns estudos que se debruçaram sobre esta hipótese concluíram que as benzodiazepinas prejudicam a condução rodoviária, independentemente da diminuição da sintomatologia associada à patologia em causa (Verster *et al.*, 2002; Walsh *et al.*, 2004).

O alprazolam (benzodiazepina mais consumida em Portugal) apresentou, em diferentes estudos (Verster *et al.*, 2002; Leufkens *et al.*, 2007), dados que estão em linha com os que foram apresentados por outros fármacos da sua classe. Estes dados, associados à elevada prevalência deste fármaco na população e ao seu elevado potencial de dependência e de abuso, levantam grandes preocupações no que diz respeito à segurança rodoviária.

IV.3.2 – CONDUÇÃO SOB INFLUÊNCIA DE ANTIDEPRESSIVOS

Como já referido, a maior parte dos antidepressivos apresenta uma eficácia terapêutica semelhante. Assim, a escolha do antidepressivo é determinada, em grande parte, pelo seu perfil de reacções adversas e pelas suas diferentes propriedades farmacocinéticas.

Para atingir os resultados pretendidos no tratamento de distúrbios depressivos, evitando recaídas, é necessária uma boa adesão à terapêutica implementada durante períodos de tempo relativamente longos (Geddes *et al.*, 2003). Os efeitos adversos resultantes de longos períodos de tratamento são muitas vezes suficientes para que os doentes interrompam a terapêutica ou fiquem incapacitados de desempenhar algumas actividades diárias, como a condução rodoviária.

As reacções adversas associadas aos antidepressivos tricíclicos diferem, na intensidade e na frequência, de molécula para molécula. O aumento de peso, diminuição da acuidade visual, xerostomia, retenção urinária, obstipação, sedação (principalmente na fase inicial do tratamento), hipotensão postural e taquicardia reflexa estão entre algumas das reacções adversas associadas a este grupo de antidepressivos (Howland *et al.*, 2006).

Como os antidepressivos selectivos não possuem afinidade para os receptores muscarínicos, histaminérgicos e α -adrenérgicos, o seu perfil de reacções adversas é diferente do perfil dos antidepressivos tricíclicos, apresentando menores efeitos a nível do SNC e do aparelho cardiovascular. Algumas das reacções adversas mais comuns deste grupo de antidepressivos são as náuseas, a sonolência, os distúrbios do sono, a disfunção sexual e as diferentes interacções medicamentosas (Howland *et al.*, 2006).

Estudos Epidemiológicos:

Um recente estudo finlandês (Ojaniemi *et al.*, 2009), que analisou a prevalência de diferentes substâncias nos condutores suspeitos de conduzirem sob a influência de drogas, concluiu que os antidepressivos eram, a seguir às benzodiazepinas, o grupo de medicamentos mais prevalente durante a última década.

Adicionalmente, dois estudos suecos recentes (Ahlm *et al.*, 2009; Jones *et al.*, 2009) revelaram que a prevalência de antidepressivos entre os condutores mortos em acidentes rodoviários entre 2003 e 2007 foi de 5,3-6,6% e que a prevalência deste mesmo grupo de medicamentos, entre os condutores feridos em acidentes rodoviários no período de 2005-2007, foi de 4,9%.

Comparativamente, dois estudos mais próximos da realidade portuguesa (del Río *et al.*, 2002; Mura *et al.*, 2003) demonstraram que a prevalência de antidepressivos nos condutores espanhóis mortos em acidentes rodoviários, entre 1991 e 2000, foi de 0,6% e que esta mesma prevalência nos condutores franceses feridos em acidentes rodoviários foi de 1,8%.

Relativamente aos antidepressivos tricíclicos, um estudo recente (Bramness *et al.*, 2008) detectou um aumento do risco de envolvimento em acidentes rodoviários no decorrer de uma terapêutica com antidepressivos tricíclicos, não se tendo verificado qualquer variação significativa deste mesmo risco em ambos os sexos e diferentes faixas etárias ou com a duração da terapêutica.

Dois outros estudos (Ray *et al.*, 1992; Leveille *et al.*, 1994) revelaram que o consumo deste tipo de antidepressivos estava associado a um risco aumentado de colisão nos condutores idosos, o qual estava ainda relacionado com a sua dosagem. As alterações do metabolismo dos fármacos, característico do processo de envelhecimento, podem justificar

o aumento de risco de colisão nesta faixa etária, devido à consequente potenciação dos efeitos dos antidepressivos.

No entanto, dois outros estudos (Barbone *et al.*, 1998; Movig *et al.*, 2004) não detectaram nenhum acréscimo do risco de colisão associado ao consumo dos antidepressivos tricíclicos, o que poderá ser explicado pelo reduzido número de casos e pelo facto dos antidepressivos tricíclicos serem habitualmente prescritos em doses sub-terapêuticas, que são posteriormente ajustadas ao longo do tratamento. Adicionalmente, um estudo mais recente e de maior dimensão (Gibson *et al.*, 2009) também não encontrou nenhuma associação entre o consumo de antidepressivos tricíclicos e o risco de colisão.

Analisando a relação entre o consumo de antidepressivos tricíclicos e a responsabilidade de acidentes de viação, os resultados não são também completamente conclusivos. Alguns autores (Leveille *et al.*, 1994; Currie *et al.*, 1995; Drummer *et al.*, 2004) demonstraram a existência de uma associação entre a responsabilidade de condutores envolvidos em acidentes rodoviários e o consumo deste tipo de antidepressivos, enquanto outros (Barbone *et al.*, 1998; McGwin *et al.*, 2000) não encontraram qualquer associação. A grande maioria destes estudos era de dimensão reduzida pelo que a sua interpretação deverá ser cautelosa.

Quanto à nova geração de antidepressivos, um estudo britânico (Barbone *et al.*, 1998) não detectou qualquer acréscimo do risco de colisão associado ao consumo deste tipo de antidepressivos. Contudo, dois estudos mais recentes (Bramness *et al.*, 2008; Gibson *et al.*, 2009) detectaram um ligeiro, mas significativo, aumento do risco de colisão associado ao consumo de antidepressivos selectivos. Esta pequena discrepância pode ser explicada pela maior dimensão destes últimos dois estudos, o que lhes confere um maior poder estatístico, o qual permitiu detectar este pequeno efeito.

Estudos Experimentais:

Cerca de 60% dos doentes com depressão diagnosticada e tratada apresentam, no momento da alta hospitalar, uma avaliação psicomotora sugestiva de possível comprometimento da aptidão para conduzir (Brunnauer *et al.*, 2006). Portanto, o conhecimento da proporção com que os antidepressivos afectam a condução revela extrema importância.

No entanto, a pesquisa científica nesta área revela-se extremamente complicada devido à pouca literatura disponível sobre a forma como a própria depressão afecta a condução rodoviária. Alguma literatura sugere que os doentes com depressão diagnosticada, com ou sem tratamento antidepressivo, poderão ter um comprometimento da condução rodoviária (Wingen *et al.*, 2006; Bramness *et al.*, 2008), daí que qualquer melhoria neste comprometimento ao longo de uma terapêutica antidepressiva possa ter várias explicações, as quais deverão ser consideradas na interpretação dos resultados experimentais.

Relativamente aos antidepressivos tricíclicos, vários estudos mostraram que o uso deste tipo de antidepressivos está associado a uma diminuição da *performance* psicomotora (Ramaekers *et al.*, 1995; Robbe & O'Hanlon, 1995; Walsh *et al.*, 2004; Brunnauer *et al.*, 2006; Bramness *et al.*, 2008; Iwamoto *et al.*, 2008).

A administração terapêutica de antidepressivos tricíclicos afectou ainda o desempenho dos indivíduos testados (com ou sem patologia depressiva) em diferentes testes de condução simulada (Iwamoto *et al.*, 2008) ou de condução real (Robbe & O'Hanlon, 1995; Gemmell *et al.*, 1999; Ramaekers, 2003; Verster *et al.*, 2004; Walsh *et al.*, 2004; Bramness *et al.*, 2008). Estes resultados experimentais vêm, assim, apoiar os estudos epidemiológicos que sugerem uma associação entre o uso destes antidepressivos e o risco de colisão.

Diferentes autores (Robbe & O'Hanlon, 1995; Ramaekers, 2003; Verster *et al.*, 2004) mostraram que este comprometimento da condução rodoviária varia consoante a fase de

tratamento. Os antidepressivos tricíclicos parecem afectar a condução de uma forma aguda após a sua primeira administração. No entanto, ao fim de uma semana de tratamento este comprometimento tende a dissipar-se, tendo sido sugerido pelos autores que o desenvolvimento de tolerância seria o responsável pela diminuição dos efeitos dos antidepressivos tricíclicos sobre a condução rodoviária ao longo do tratamento.

Por outro lado, a posologia parece também influenciar a variação do SDLP nos testes de condução (Ramaekers *et al.*, 1995; Ramaekers, 2003; Verster *et al.*, 2004). Assim sendo, os antidepressivos tricíclicos não mostraram afectar os testes de condução no dia seguinte à sua administração nocturna. Contrariamente, a sua administração diurna está associada a um comprometimento marcado da condução rodoviária, como já foi referido.

Os antidepressivos tricíclicos apresentam, ainda, uma relação entre a dosagem e a aptidão para a condução rodoviária. Segundo um artigo de revisão (Rapoport & Baniña, 2007), onde foram utilizadas doses sub-terapêuticas de antidepressivos tricíclicos, observou-se que estes afectavam de forma variável o desempenho nos testes de condução. No entanto, como já foi referido anteriormente, quando administrados em doses terapêuticas, este tipo de antidepressivos revelou afectar a condução rodoviária. Esta relação entre a dosagem e os efeitos dos antidepressivos tricíclicos na condução rodoviária pode ser especialmente preocupante nos casos de utilização abusiva destes fármacos, com a possível utilização de doses superiores às doses terapêuticas recomendadas.

Analisando, agora, a nova geração de antidepressivos, vários autores (Ramaekers *et al.*, 1995; Robbe & O'Hanlon, 1995; Walsh *et al.*, 2004; Iwamoto *et al.*, 2008) constataram que este tipo de antidepressivos não parece afectar negativamente diversos parâmetros psicómotores relevantes para o desempenho da condução.

Quanto aos testes de condução realizados em simuladores, os antidepressivos selectivos não interferiram com o desempenho de voluntários saudáveis (Rapoport &

Baniña, 2007; Iwamoto *et al.*, 2008). O desempenho de doentes com depressão diagnosticada, ao fim de 14 dias de tratamento, também não foi afectado por estes antidepressivos (Brunnauer *et al.*, 2008).

Desta forma, a administração de antidepressivos selectivos não parece afectar o desempenho de voluntários saudáveis e de doentes com depressão diagnosticada nos testes de condução real (Ramaekers *et al.*, 1995; Robbe & O'Hanlon, 1995; Walsh *et al.*, 2004; Ramaekers, 2003). Contudo, Wingen *et al.* (2006) revelaram que, doentes tratados durante 6 a 52 semanas com antidepressivos selectivos apresentavam, no final da terapêutica, um comprometimento da condução estatisticamente significativo, com uma variação do SDLP coincidente com o limite legal estabelecido para o álcool etílico, no âmbito de condução, em Portugal (tal como se referenciará mais adiante). Este achado experimental vem, assim, apoiar os dois estudos epidemiológicos (Bramness *et al.*, 2008; Gibson *et al.*, 2009) que detectaram um ligeiro, mas significativo, aumento do risco de colisão associado a este tipo de antidepressivos. Foi, assim, sugerido pelos autores que esta discrepância em relação à literatura disponível se devesse à presença de sintomas depressivos residuais.

Apesar dos antidepressivos selectivos, quando administrados em doses terapêuticas, não influenciarem negativamente a condução rodoviária, a sua co-administração com outros fármacos, especialmente com as benzodiazepinas, pode estar associada a um comprometimento severo da condução (Ramaekers, 2003). No caso das benzodiazepinas, este comprometimento da condução rodoviária não se verificou para todas as associações entre estes dois tipos de fármacos, portanto na origem desta interacção deverá estar a competição pelos mesmos locais de metabolismo.

Em suma, os diferentes estudos epidemiológicos e experimentais revelaram, claramente, algumas divergências. No entanto, estas diferenças são facilmente explicadas

através da comparação das *nuances* existentes entre os diferentes estudos, como é o caso das diferentes metodologias usadas.

No entanto, podemos concluir com um elevado grau de segurança que, entre os estudos dos antidepressivos tricíclicos existentes, os factores de risco específicos para um comprometimento da condução parecem ser a idade avançada, administração de doses elevadas, a fase inicial do tratamento e o horário de administração do fármaco.

Os estudos com os novos antidepressivos sugerem que a existência de sintomas depressivos e a co-administração de outros fármacos, especialmente as benzodiazepinas, podem influenciar a prestação nos testes de condução.

IV.4 – ABUSO, PRESCRIÇÃO E ACONSELHAMENTO MÉDICO

Provar o abuso de medicamentos psicoactivos revela-se uma tarefa particularmente difícil (Jones *et al.*, 2004). Todavia, os medicamentos psicoactivos apresentam um elevado potencial de abuso, especialmente se possuírem algumas das seguintes características: acção rápida, elevada potência, elevada pureza e solubilidade em água (favorece o uso intravenoso) ou elevada volatilidade (favorece a inalação).

Apesar da sua utilização sem prescrição médica ser ilegal na maioria dos países, incluindo Portugal, as benzodiazepinas, uma vez que possuem propriedades psicoactivas e capacidade de provocar tolerância e dependência física e psíquica, são frequentemente utilizadas como drogas de abuso, sendo muito raramente a principal ou a única droga de abuso. Assim, aproximadamente 80% do abuso de benzodiazepinas surge associado ao policonsumo de drogas (Longo & Johnson, 2000).

Efectivamente, diversos estudos detectaram que elevadas percentagens dos utilizadores de heroína, metadona e álcool utilizavam benzodiazepinas regularmente (Longo & Johnson, 2000). As benzodiazepinas, enquanto drogas depressoras do SNC, apresentam diversas possíveis utilizações para os policonsumidores de drogas de abuso. A título de exemplo, as benzodiazepinas são usadas para aumentar os efeitos dos opióides (principalmente nos utilizadores de metadona), para modelar os efeitos estimulantes da cocaína e das anfetaminas ou para aliviar as síndromes de abstinência de diferentes substâncias de abuso (Longo & Johnson, 2000; Jones *et al.*, 2004).

Habitualmente, as benzodiazepinas de curta duração costumam ser preferidas pelos consumidores de drogas, devido à sua rapidez de acção. Diversos estudos sugerem que o alprazolam, o lorazepam e o diazepam são as benzodiazepinas mais frequentemente associadas a um abuso (Longo & Johnson, 2000). Coincidentemente, estas três

benzodiazepinas representaram 50% do consumo nacional durante o ano de 2003 (António *et al.*, 2002; Furtado & Teixeira, 2006).

Apesar dos antidepressivos serem habitualmente considerados substâncias com baixo potencial de abuso, não existe consenso na comunidade científica internacional acerca do estatuto de abuso deste tipo de fármacos (Guillem & Lepine, 2003; Wills, 2005).

Como já referido, de um modo geral, os antidepressivos aumentam a concentração de diversos neurotransmissores na fenda sináptica. As drogas ilícitas produzem os seus efeitos psicotrópicos através de um método muito semelhante, não sendo, por isso, surpreendente que exista a possibilidade dos antidepressivos serem utilizados como substâncias de abuso. O seu abuso está habitualmente associado a doentes com distúrbios de personalidade diagnosticados ou com história prévia de dependência de álcool ou drogas ilícitas e a receber tratamento de uma síndrome depressiva (Guillem & Lepine, 2003).

O número total de casos de abuso de antidepressivos relatados na literatura internacional nos últimos 30 anos é muito escasso (Wills, 2005). No entanto, alguns antidepressivos tricíclicos, bem como alguns antidepressivos selectivos, mostraram possuir capacidade de interacção com o sistema opióide (Peles *et al.*, 2008), portanto a possibilidade de dependência de antidepressivos não pode ser excluída.

O abuso de antidepressivos tricíclicos surge especialmente associado a indivíduos inseridos em programas de metadona. Um estudo recente (Peles *et al.*, 2008) revelou uma prevalência de amitriptilina de 15%, entre os indivíduos sob este tipo de terapêutica, tendo sido sugerido que esta prevalência elevada se pudesse relacionar com os efeitos sedativos da amitriptilina. Adicionalmente, verificou-se que o abuso de antidepressivos tricíclicos estava associado a elevados níveis de policonsumo de drogas, de distúrbios psiquiátricos e a um risco elevado de overdose (Peles *et al.*, 2008).

Já sabemos que o uso de benzodiazepinas e de antidepressivos pode influenciar a condução rodoviária, apresentando esta influência uma grande variabilidade inter-individual.

Adicionalmente, devemos sempre considerar que certos comportamentos associados ao consumo destes medicamentos podem afectar ainda mais a condução. A possibilidade de abuso destas substâncias constitui, assim, um grave risco para a segurança rodoviária. Além disso, não nos podemos esquecer dos riscos associados à automedicação, à polimedicação e à interacção destes fármacos com o consumo de álcool.

A prescrição médica assume, assim, um papel fulcral na prevenção da condução sob influência destes medicamentos psicoactivos. Os médicos devem considerar sempre a segurança rodoviária no momento da prescrição, dando, assim, primazia aos fármacos mais seguros para a patologia do doente.

Devido ao potencial de abuso das benzodiazepinas e dos antidepressivos, as prescrições médicas podem, assim, constituir a principal fonte de abastecimento do mercado de venda ilegal e dos indivíduos que abusam destas substâncias. Portanto, no momento de prescrição, deve ser considerada a possível existência de um comportamento ou de uma história passada de dependência de drogas de abuso (Longo & Johnson, 2000).

Os médicos devem, ainda, ser o primeiro veículo de informação, aconselhamento e apoio aos doentes que iniciem este tipo de medicação.

O fornecimento de informação clara aos utilizadores deste tipo de medicamentos é essencial. Para esse fim, a maioria dos medicamentos psicoactivos faz referência, no resumo das características do medicamento (RCM), à possibilidade de interferência nas capacidades necessárias à condução. Todavia, o recurso a um símbolo ou pictograma claro no exterior da embalagem destes medicamentos, já utilizada em alguns países, poderia ser também

utilizado no nosso país como forma de alertar os condutores para o perigo que estes medicamentos representam para a segurança rodoviária (Hughes, 2009).

Nem todos os medicamentos afectam a condução do mesmo modo ou com a mesma intensidade. O *International Council on Alcohol Drugs & Traffic Safety* (ICADTS) propõe a colocação, no RCM, de uma classificação do fármaco quanto à sua capacidade de comprometimento da condução, a qual seria equivalente a um determinado teor de álcool no sangue (TAS). Portanto, o ICADTS propõe a classificação dos fármacos em três categorias (Verster & Mets, 2009):

I – efeitos negligenciáveis sobre a condução (TAS < 0,5 g/L);

II – efeitos moderados sobre a condução (TAS 0,5-0,8 g/L);

III – efeitos severos sobre a condução (TAS > 0,8 g/L).

Apesar de todos estes esforços, a decisão final será sempre da responsabilidade do doente, surgindo assim um problema grave, dado que quem se encontra sob medicação, pode não estar consciente do seu efeito na capacidade de condução.

Devido à crescente evidência sobre a relação entre o consumo de benzodiazepinas e a segurança rodoviária, já referida anteriormente, o modo como a prescrição médica de benzodiazepinas se desenrola é essencial para garantir a segurança rodoviária. A *American Medical Association* (AMA) recomenda, para doentes de qualquer faixa etária, a prescrição de benzodiazepinas com a menor semi-vida possível (apropriada para a patologia em causa) e limitada a curtos períodos de tratamento. Os doentes que necessitem de benzodiazepinas de longa duração devem ser avisados da elevada possibilidade de comprometimento da condução e ser aconselhados a evitar conduzir, principalmente durante a fase inicial do tratamento (ou durante algum ajustamento do mesmo) (Dubois *et al.*, 2008). Considerando que, mesmo quando administradas dentro das doses terapêuticas, as benzodiazepinas são

capazes de afectar a condução rodoviária (Brookhuis *et al.*, 1990; Verster *et al.*, 2004; Verster *et al.*, 2006), os médicos devem alertar os seus doentes, de uma forma explícita, para não excederem a dosagem recomendada.

Infelizmente, a prescrição crónica de benzodiazepinas é muito comum na prática clínica nacional (Maria *et al.*, 1994). Diversos factores contribuem para esta prática, entre os quais se destacam a tendência para a recorrência dos distúrbios de ansiedade, a realização de diagnósticos imprecisos, a falta de conhecimento do elevado potencial de dependência destes fármacos, a crescente “medicalização” do sofrimento humano e dos problemas sociais, bem como a própria estrutura do SNS, que não promove a comunicação entre os diferentes prescritores, contribuindo para a sobreposição da prescrição (António *et al.*, 2002).

Finalmente, as categorias do ICADTS correspondentes às benzodiazepinas mais frequentemente prescritas encontram-se na Tabela I.

Tabela I: Classificação ICADTS das benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas mais frequentemente prescritas. *Adaptado de Verster & Mets, 2009.*

Ansiolíticas	Classificação ICADTS	Hipnóticas	Classificação ICADTS
Alprazolam	III	Estazolam	III
Diazepam	III	Flurazepam	III
Oxazepam	III	Triazolam	III
Lorazepam	III	Midazolam	III
Bromazepam	III	Brotizolam	III
Clobazam	III	Loprazolam	III

A prescrição médica revela-se também essencial no caso dos antidepressivos. O aconselhamento médico dos doentes com depressão diagnosticada, no que diz respeito à segurança rodoviária, deve ser individualizado, tendo em consideração as perturbações

cognitivas inerentes e deve, ainda, ter como objectivo a reabilitação social e vocacional do doente (Brunnauer *et al.*, 2008).

Como os antidepressivos selectivos demonstraram não afectar significativamente a condução rodoviária, ao contrário dos antidepressivos tricíclicos, no acto de prescrição médica o clínico deverá preferir sempre os antidepressivos selectivos em detrimento dos tricíclicos, estando estes reservados para indicações mais específicas.

Apesar de existir alguma evidência da inexistência de uma relação entre os antidepressivos selectivos e a capacidade de condução rodoviária, a presença de determinados factores (sintomas depressivos e co-administração de outros fármacos) pode influenciar a condução dos utilizadores deste fármaco. Portanto, no momento de prescrição, deve-se considerar sempre a probabilidade de interacções entre este tipo de antidepressivos e outros medicamentos, especialmente as benzodiazepinas.

Como já referido, os antidepressivos tricíclicos afectam a condução rodoviária, contudo a magnitude deste comprometimento depende de diversos factores. Nos casos com indicação para terapêutica antidepressiva tricíclica, os médicos devem aconselhar os doentes a evitar conduzir pelo menos durante a primeira semana de tratamento, de forma a minimizar o comprometimento da condução inerente a estes fármacos. Adicionalmente, como não existe qualquer razão clínica para a administração diurna deste tipo de antidepressivos, os médicos devem considerar a sua administração nocturna como uma boa forma de minimizar os riscos de segurança rodoviária inerentes ao tratamento com antidepressivos tricíclicos (Ramaekers, 2003).

Por fim, o ICADTS estabeleceu, igualmente, categorias correspondentes aos antidepressivos mais frequentemente prescritos (Tabela II).

Tabela III: Classificação ICADTS dos antidepressivos tricíclicos e selectivos mais frequentemente prescritos.
Adaptado de Verster & Mets, 2009.

Tricíclicos	Classificação ICADTS	Selectivos	Classificação ICADTS
Amitriptilina	III	Fluoxetina	I
Imipramina	II	Paroxetina	I
Desipramina	II	Sertralina	II
Clomipramina	II	Escitalopram	II
Nortriptilina	II	Venlafaxina	I
Doxepina	III	Mirtazapina	III

V – CONCLUSÃO

As benzodiazepinas e os antidepressivos apresentam, na generalidade, uma prevalência relevante entre os condutores e condicionam um aumento do risco de colisão e um comprometimento da capacidade para conduzir. Assim sendo, facilmente se conclui que ambos os fármacos podem influenciar a condução rodoviária, apesar da grande variabilidade intra e inter-individual demonstrada nos estudos existentes na literatura.

A possibilidade de abuso destas substâncias deve ser sempre considerada, constituindo um risco adicional para a segurança rodoviária.

Importa enfatizar que, apesar da decisão final pertencer sempre ao doente, os médicos desempenham um papel fundamental na prevenção da condução sob influência destes medicamentos, através da prescrição médica e da informação, aconselhamento e apoio despendido aos doentes.

VI – BIBLIOGRAFIA

- Álvarez FJ, del Río MC (2002). *Medicinal drugs and driving: from research to clinical practice*. Trends in Pharmacological Sciences, 23(9):441-3.
- Ahlm K, Björnstig U, Oström M (2009). *Alcohol and drugs in fatally and non-fatally injured motor vehicle drivers in northern Sweden*. Accidents Analysis and Prevention, 41(1):129-136.
- António A, Remísio E, Vaz AF, Fonseca A (2002). *Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal de 1995 a 2001*. Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde, Infarmed, Lisboa.
- Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC (1998). *Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use*. Lancet, 352:1331-1336.
- Behrendorff I, Steentoft A (2003). *Medicinal and illegal drugs among Danish car drivers*. Accidents Analysis and Prevention, 35:851-860.
- Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI, Mørland J, Engeland A (2008). *Minor increase in risk of road traffic accidents after prescriptions of antidepressants: a study of population registry data in Norway*. Journal of Clinical Psychiatry, 69(7):1099-1103.
- Brookhuis KA, Volkerts ER, O'Hanlon JF (1990). *Repeated dose effects of lorazepam and flurazepam upon driving performance*. European Journal of Clinical Pharmacology, 39(1):83-87.
- Brunner A, Laux G, David I, Fric M, Hermisson I, Möller HJ (2008). *The impact of reboxetine and mirtazapine on driving simulator performance and psychomotor function in depressed patients*. Journal of Clinical Psychiatry, 69(12):1880-1886.

- Brunnauer A, Laux G, Geiger E, Soyka M, Möller HJ (2006). *Antidepressants and driving ability: results from a clinical study*. Journal of Clinical Psychiatry, 67(11):1776-1781.
- Cascade E, Kalali AH, Kwentus JA, Bharmal M (2009). *Trends in CNS prescribing following the economic slowdown*. Psychiatry, 6(1):15-17.
- Currie D, Hashemi K, Fothergill J, Findlay A, Harris A, Hindmarch I (1995). *The use of anti-depressants and benzodiazepines in the perpetrators and victims of accidents*. Occupational Medicine, 45(6):323-325.
- del Río MC, Gómez J, Sancho M, Álvarez FJ (2002). *Alcohol, illicit drugs and medicinal drugs in fatally injured drivers in Spain between 1991 and 2000*. Forensic Science International, 127:63-70.
- Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H, Chu M, Caplehorn J, Robertson MD (2004). Swann P. *The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes*. Accidents Analysis and Prevention, 36(2):239-248.
- Dubois S, Bédard M, Weaver B (2008). *The impact of benzodiazepines on safe driving*. Traffic Injury Prevention, 9:404-413.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2009). *EMCDDA 2009 Annual report on the state of the drugs problem in Europe*. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisboa.
- Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo, J (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition*. Chapter 386, The McGraw-Hill Companies, Inc, USA.
- Furtado C, Teixeira I (2006). *Utilização de benzodiazepinas em Portugal continental (1999-2003)*. Acta Médica Portuguesa, 19(3):239-246.

- Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM (2003). *Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review*. *Lancet*, 361(9358):653-661.
- Gemmell C, Moran R, Cromley J, Courtney R (1999). *Literature review on the relation between drug use, impaired driving and traffic accidents*. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisboa.
- Gjerde H, Normann PT, Pettersen BS, Assum T, Aldrin M, Johansen U, Kristoffersen L, Øiestad EL, Christophersen AS, Mørland J (2008). *Prevalence of alcohol and drugs among Norwegian motor vehicle drivers: a roadside survey*. *Accidents Analysis and Prevention*, 40(5):1765-1772.
- Gibson JE, Hubbard RB, Smith CJP, Tata LJ, Britton JR, Fogarty AW (2009). *Use of self-controlled analytical techniques to assess the association between use of prescription medications and the risk of motor vehicle crashes*. *American Journal of Epidemiology*, 169:761-768.
- Guillem E, Lepine JP (2003). *Does addiction to antidepressants exist? About a case of one addiction to tianeptine*. *L'Encéphale*, 29(5):456-459.
- Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinar G (1997). *Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly*. *Journal of the American Medical Association*, 278(1):27-31.
- Howland RD, Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC (2006). *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 3rd edition*. Lippincott William & Wilkins, Baltimore, USA.
- Hughes B (2009). *Drogas em destaque*. Serviço das Publicações Oficiais das Comunidades Europeias, Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, Lisboa.

- IMS Health (2010). *Top-line Industry Data*. IMS Health Incorporated, [Online] <http://www.imshealth.com>. Acedido em: 20 de Janeiro de 2010.
- Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (2008). *Estatística do Medicamento 2008*. Infarmed, Lisboa.
- Instituto Nacional de Estatística (2009). *Óbitos (n.º) por local de residência e sexo*. Instituto Nacional de Estatística, [Online] <http://www.ine.pt>. Acedido em: 22 de Janeiro de 2010.
- Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y, Kawamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, Ebe K, Noda A, Noda Y, Yoshida K, Iidaka T, Ozaki N (2008). *The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial*. *Human Psychopharmacology*, 23(5):399-407.
- Jones AW (2005). *Driving under the influence of drugs in Sweden with zero concentration limits in blood for controlled substances*. *Traffic Injury Prevention*, 6(4):317-322.
- Jones AW, Holmgren A, Holmgren P (2004). *High concentrations of diazepam and nordiazepam in blood of impaired drivers: association with age, gender and spectrum of other drugs present*. *Forensic Science International*, 146:1-7.
- Jones AW, Kugelberg FC, Holmgren A, Ahlner J (2009). *Five-year update on the occurrence of alcohol and other drugs in blood samples from drivers killed in road-traffic crashes in Sweden*. *Forensic Science International*, 186(1-3):56-62.
- Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD, McCloskey LW, Wolf ME, Wagner EH (1994). *Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers*. *Epidemiology*, 5(6):591-598.

- Leufkens TR, Vermeeren A, Smink BE, van Ruitenbeek P, Ramaekers JG (2007). *Cognitive, psychomotor and actual driving performance in healthy volunteers after immediate and extended release formulations of alprazolam 1 mg.* Psychopharmacology, 191(4):951-959.
- Longo LP, Johnson B (2000). *Addiction: part I. Benzodiazepines – side effects, abuse risk and alternatives.* American Family Physician, 61:2121-2128.
- Longo MC, Lokan RJ, White JM (2001). *The relationship between benzodiazepine concentration and vehicle crash culpability.* Journal of Traffic Medicine, 29(1-2):36-43.
- Maria V, Pimpão MV, Carvalho ML (1994). *Caracterização do consumo de benzodiazepinas em cuidados de saúde primários.* Revista Portuguesa de Clínica Geral, 11:99-114.
- McCabe SE (2005). *Correlates of nonmedical use of prescription benzodiazepine anxiolytics: results from a national survey of U.S. college students.* Drug and Alcohol Dependence, 79(1):53-62.
- McGwin G Jr, Sims RV, Pulley L, Roseman JM (2000). *Relations among chronic medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly: a population-based case-control study.* American Journal of Epidemiology, 152(5):424-431.
- Movig KL, Mathijssen MP, Nagel PH, van Egmond T, de Gier JJ, Leufkens HG, Egberts AC (2004). *Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents.* Accident Analysis & Prevention, 36(4):631-636.
- Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, Vincent F, Kaddour A, Goullé JP, Nouveau J, Moulisma M, Tilhet-Coartet S, Pourrat O (2003). *Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900*

injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. Forensic Science International, 133(1-2):79-85.

- Neutel CI (1995). *Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine.* Annals of Epidemiology, 5:239-244.
- Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde (2002). *Evolução do consumo de antidepressivos em Portugal continental de 1995 a 2001: impacto das medidas reguladoras.* Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde, Infarmed, Lisboa.
- Ojaniemi KK, Lintonen TP, Impinen AO, Lillsunde PM, Ostamo AI (2009). *Trends in driving under the influence of drugs: a register-based study of DUID suspects during 1977-2007.* Accident Analysis and Prevention, 41:191-196.
- Papadodima SA, Athanaselis SA, Stefanidou ME, Dona AA, Papoutsis I, Maravelias CP, Spiliopoulou CA (2008). *Driving under the influence in Greece: a 7-year survey (1998-2004).* Forensic Science International, 174(2-3):157-160.
- Peles E, Schreiber S, Adelson M (2008). *Tricyclic antidepressants abuse, with or without benzodiazepines abuse, in former heroin addicts currently in methadone maintenance treatment (MMT).* European Neuropsychopharmacology, 18(3):188-193.
- Ramaekers JG (2003). *Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test.* Journal of Clinical Psychiatry, 64(1):20-29.
- Ramaekers JG, Muntjewerff ND, O'Hanlon JF (1995). *A comparative study of acute and subchronic effects of dothiepin, fluoxetine and placebo on psychomotor and actual driving performance.* British Journal of Clinical Pharmacology 1995 Apr;39(4):397-404.

- Rapoport MJ, Baniña MC (2007). *Impact of psychotropic medications on simulated driving: a critical review*. CNS Drugs, 21(6):503-19.
- Rapoport MJ, Lanctôt KL, Streiner DL, Bédard M, Vingilis E, Murray B, Schaffer A, Schulman KI, Herrmann N (2009). *Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis*. Journal of Clinical Psychiatry, 70(5):663-673.
- Ravera S, Hummel SA, Stolk P, Heerdink RE, Berg LJ, Gier JJ (2009). *The use of driving impairing medicines: a european survey*. European Journal of Clinical Pharmacology, 69:1139-1147.
- Ray WA, Fought RL, Decker MD (1992). *Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers*. American Journal of Epidemiology, 136: 873-883.
- Robbe HW, O'Hanlon JF (1995). *Acute and subchronic effects of paroxetine 20 and 40 mg on actual driving, psychomotor performance and subjective assessments in healthy volunteers*. European Neuropsychopharmacology, 5(1):35-42.
- Staner L, Ertlé S, Boeijinga P, Rinaudo G, Arnal MA, Muzet A, Luthringer R (2005). *Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring*. Psychopharmacology, 181(4):790-798.
- Walsh JM, de Gier JJ, Christopherson AS, Verstraete AG (2004). *Drugs and driving*. Traffic Injury Prevention, 5:241-253.
- Wingen M, Ramaekers JG, Schmitt JA (2006). *Driving impairment in depressed patients receiving long-term antidepressant treatment*. Psychopharmacology, 188(1):84-91.
- Thomas RE (1998). *Benzodiazepine use and motor vehicle accidents: systematic review of reported association*. Canadian Family Physician, 44:799-808.

- Verster JC, Mets MA (2009). *Psychoactive medication and traffic safety*. International Journal Environmental Research and Public Health, 6(3):1041-1054.
- Verster JC, Veldhuijzen DS, Patat A, Olivier B, Volkerts ER (2006). *Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test*. Current Drug Safety, 1(1):63-71.
- Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts ER (2004). *Residual effects of sleep medication on driving ability*. Sleep Medicine Reviews, 8(4):309-25.
- Verster JC, Volkerts ER, Verbaten MN (2002). *Effects of alprazolam on driving ability, memory functioning and psychomotor performance: a randomized, placebo-controlled study*. Neuropsychopharmacology, 27(2):260-269.
- Wills S (2005). *Drugs of abuse, 2nd edition*. Chapter 12, Pharmaceutical Press, London.