

Ivan Mario Braun

**Potencial de abuso do midazolam intranasal em usuários de cocaína  
aspirada e voluntários normais**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências

Programa de Psiquiatria  
Orientador: Prof. Dr. Márcio Antonini  
Bernik

São Paulo

2012

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Braun, Ivan Mario

Potencial de abuso do midazolam intranasal em usuários de cocaína aspirada e voluntários normais / Ivan Mario Braun. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Márcio Antonini Bernik.

Descritores: 1.Abuso de substâncias psicoativas 2.Benzodiazepinas/farmacologia  
3.Benzodiazepinas/uso terapêutico 4.Midazolam 5.Administração intranasal de  
medicamentos

USP/FM/DBD-268/12

Dedicatória: À Dra. Luciana Cristina de Abreu Durante

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Márcio Antonini Bernik, pelo ensino de uma metodologia de alto padrão para o assunto pesquisado e pela sua paciência em todos os momentos.

Aos professores doutores:

Hermano Tavares, pela sua infatigável ajuda na organização e sistematização de dados e em análises estatísticas e por toda a sua prontidão e persistência pedagógica;

Arthur Guerra de Andrade, Eduardo Iacononi, Ronaldo Laranjeira e Marcos Leite, pelo encaminhamento de voluntários;

Clarice Gorenstein, pela cessão do *software* computadorizado para a realização do *tapping test*.

Orlando César de Oliveira Barreto, por permitir e assessorar o uso do laboratório sob sua direção.

Ao estatístico Sr. Bernardo dos Santos, pela incansável e competente ajuda.

Ao Prof. Flávio Prado, pela revisão da gramática e ortografia.

À bibliotecária Sra. Rita de Cássia Ortega Borges pela sua constante, dedicada e eficiente ajuda, enviando-me artigos científicos, inclusive nos momentos mais inusitados, e por padronizar as referências bibliográficas deste estudo.

Às bibliotecárias Sras. Maria Umbelina dos Santos de Jesus, Erika H. Hayashi, Camila Zanini Luz Pereira e Adriana Fonseca, pelo constante apoio através do envio de artigos científicos.

À Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), que financiou esta pesquisa (projeto no. 97/12461-8).

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que proporcionou bolsa de doutoramento ao autor.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## Sumário

Lista de abreviaturas

Resumo

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1 O midazolam.....	1
1.1.1 O midazolam intranasal.....	2
1.2 Abuso de benzodiazepínicos .....	3
1.3 Potencial de abuso.....	5
1.3.1 Conceito e definição .....	5
1.3.2 Potencial de abuso dos benzodiazepínicos .....	6
1.3.3 Potencial de abuso do midazolam.....	19
1.4 Abuso de benzodiazepínicos pela via intranasal .....	23
1.5 Aspectos metodológicos das pesquisas de potencial de abuso em seres humanos .....	24
1.5.1 Tipos de estudos.....	24
1.5.2 Casuística .....	29
1.5.3 Medidas .....	30
1.5.3.1 Medidas subjetivas (eventos privados).....	30
1.5.3.2 Medidas objetivas (valiação de eventos públicos).....	31
1.5.3.3 Medidas fisiológicas .....	31
1.6 Justificativa do estudo.....	32
1.7 Objetivos.....	33
1.8 Aspectos éticos.....	33
1.8.1 Pesquisa experimental em seres humanos .....	33
1.8.2 Justificativa do pagamento aos voluntários .....	34
1.8.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	35
<b>2 MÉTODOS</b> .....	<b>36</b>
2.1 Casuística .....	36
2.1.1 Critérios de inclusão.....	36
2.1.1.1 Voluntários saudáveis .....	36
2.1.1.2 Abusadores de cocaína .....	36

2.1.2	Critérios de exclusão .....	37
2.1.2.1	Voluntários saudáveis .....	37
2.1.2.2	Abusadores de cocaína .....	37
2.1.3	Cálculo do tamanho da amostra .....	38
2.1.4	Seleção dos voluntários .....	39
2.1.5	Características clínicas da amostra .....	40
2.2	Local do estudo.....	40
2.3	Desenho do estudo .....	41
2.3.1	Instrumentos de avaliação.....	42
2.3.2	Farmacocinética do midazolam .....	45
2.4	Fluxograma do estudo .....	46
2.5	Métodos estatísticos .....	48
<b>3</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>50</b>
3.1	Variáveis demográficas .....	50
3.2	Medidas basais de sintomas depressivos e de ansiedade .....	51
3.3	Níveis de midazolam e metabólitos .....	51
3.4	Comportamentos dos grupos ao longo do tempo .....	52
3.5	Correlações entre variáveis de humor, Apreciação da Substância e Vontade de Repetir o Uso da Substância .....	85
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>90</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>95</b>
<b>6</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>96</b>
6.1	Anexo A. Critérios do DSM-IV para abuso e dependência de substância .....	96
6.2	Anexo B. Folha de anamnese .....	98
6.3	Anexo C. Termo de consentimento livre e esclarecido .....	101
6.4	Anexo D. IDATE.....	107
6.5	Anexo E. Inventário para depressão de Beck.....	110

6.6 Anexo F. Digit-Symbol Substitution Test (DSST) .....	114
6.7 Anexo G. Visual Analogue Mood Scale (VAMS) .....	115
6.8 Anexo H. Bodily Symptoms Scale (BSS).....	117
6.9 Anexo I. Escala de apreciação da substância .....	119
6.10 Anexo J. Vontade de Repetir o Uso da Substância .....	120

## **7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 121**

### **APÊNDICES**

1 - Aprovação do projeto pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa.

2 – Aprovação da mudança de título



## RESUMO

Braun IM. *Potencial de abuso do midazolam intranasal em usuários de cocaína e sujeitos saudáveis* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

**INTRODUÇÃO:** O midazolam é uma imidazobenzodiazepina usada para induzir o sono, produzir sedação antes de procedimentos dolorosos e no tratamento do estado de mal epilético. Seu uso pela via intranasal proporciona um rápido início de ação e esta via, em muitos casos, pode substituir as vias endovenosa e intramuscular, mais invasivas. Assim, o midazolam intranasal tem sido sugerido no tratamento extra-hospitalar de crises epiléticas e ataques de pânico. Por outro lado, os benzodiazepínicos possuem um potencial para serem abusados, principalmente em usuários de outras drogas. **OBJETIVO:** o presente estudo objetivou verificar o potencial de abuso do midazolam intranasal numa população experiente no uso intranasal de substâncias - abusadores de cocaína aspirada. **MÉTODOS:** Foram estudados 31 voluntários abusadores ou dependentes de cocaína e 34 controles saudáveis, subdivididos em quatro grupos: Abusadores de Cocaína (N = 16) e Voluntários Saudáveis (N= 17) que receberam midazolam (0,5 mg de hidrocloreto de midazolam em cada narina), e Abusadores de Cocaína (N = 15) e Voluntários Saudáveis (N = 17) que receberam o mesmo volume de um placebo ativo. As variáveis de resposta foram a Apreciação da Substância (AS) e a Vontade de Repetir o Uso da Substância (VR), avaliadas através de escalas analógicas visuais. **RESULTADOS:** A análise de perfis para medidas repetidas das variáveis de resposta mostrou um efeito significativo da variável Tempo sobre AS ( $F_{[5;57]} = 3,947$ ,  $p=0,004$ ) e VR ( $F_{[5;57]} = 3,311$ ,  $p=0,011$ ). A variável Grupo (Abusadores de Cocaína x Voluntários Saudáveis) também teve um impacto sobre as variáveis de resposta AS e VR, sendo que os Abusadores de Cocaína tiveram pontuações mais altas tanto em AS ( $F_{[5;57]} = 4,946$ ,  $p = 0,030$ ) quanto em VR ( $F_{[5;57]} = 5,229$ ,  $p=0,026$ ). Numa análise de regressão

linear para investigar os efeitos do humor - medidos através de uma Escala Visual Analógica do Humor (VAMS) - sobre as variáveis de resposta AS e VR, os Abusadores de Cocaína apresentaram escores maiores que os Voluntários saudáveis tanto para AS ( $t = 3,37$ ;  $p = 0,001$ ) quanto para VR ( $t = 5,607$ ;  $p = 0,011$ ). Observou-se, também, um efeito dos fatores VAMS 16 (MAIS DEPRIMIDO → MAIS EUFÓRICO;  $t = 4,28$ ;  $p < 0,001$ ) e VAMS 12 (MAIS EXCITADO → MAIS RELAXADO;  $t = 2,66$ ;  $p = 0,010$ ), sobre a variável de resposta AS ( $R^2 = 0,32$ ): níveis maiores de euforia e relaxamento predisseram uma maior Apreciação da Substância instilada. O fator VAMS 16 (MAIS DEPRIMIDO → MAIS EUFÓRICO) teve um efeito também sobre a variável de resposta VR ( $t = 3,65$ ,  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,24$ ): maior euforia predisse maior vontade de repetir o uso da substância. Finalmente, uma análise de regressão linear utilizando-se AS como variável explicativa e VR como variável de resposta resultou que quanto maior a apreciação positiva da substância, maior era a vontade de repetir seu uso ( $F = 108,517$ ;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,65$ ). CONCLUSÕES: Corroborando estudos anteriores, observou-se que sensações como relaxamento e euforia correlacionam-se com o potencial de abuso de uma substância e uma maior apreciação positiva dos efeitos de uma substância correlaciona-se com uma maior vontade de usá-la novamente. Por outro lado, conclui-se que via intranasal em si aumentaria a probabilidade de abuso em usuários de substâncias intranasais. Conseqüentemente, uma eventual produção e comercialização para uso intranasal de uma substância com potencial de abuso deverá levar em conta este risco adicional para populações usuárias de drogas intranasais.

Descritores: Benzodiazepinas/farmacologia; Benzodiazepinas/uso terapêutico; Midazolam; Administração intranasal de medicamentos

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Midazolam is an imidazobenzodiazepine used for sleep induction, for sedation before painful procedures and in the treatment of status epilepticus. When it is administered through the intranasal route, it has a fast beginning action and this route can many times be substituted for the more invasive intravenous and intramuscular routes. Therefore, intranasal midazolam has been suggested for the community management of epileptic seizures and panic attacks. On the other side, benzodiazepines display abuse liability, particularly in substance abusers. **OBJECTIVE:** The present study aimed at examining the abuse liability of intranasal midazolam in a population experienced with the intranasal abuse of substances, namely snorted cocaine abusers. **METHODS:** Thirty-one subjects with diagnoses of snorted-cocaine abuse or dependence have been studied, divided in four groups: Cocaine-Abusers (n = 16) and Healthy Volunteers (n = 17) that received midazolam (0.5 mg midazolam hydrochloride in each nostril), and Cocaine-Abusers (n = 15) and Healthy Volunteers (n = 17) that received the same volume of an active placebo. Response variables were Substance Liking (SL) and the Desire to Take the Substance Again (SA), assessed through visual analogue scales. **RESULTS:** Profile analysis for repeated measures of the response variables showed a significant effect of Time over both SL ( $F_{[5,57]} = 3.947, p = 0.004$ ) and SA ( $F_{[5,57]} = 3.311, p = 0.011$ ). Group had also a significant effect, in that Cocaine Abusers scored higher in both SL ( $F_{[5,57]} = 4.946, p = 0.030$ ) and SA ( $F_{[5,57]} = 5.229, p = 0.026$ ). In a linear regression analysis examining the effects of mood (measured through Visual Analogic Mood Scales – VAMS) over the response variables SL and SA, Cocaine Abusers displayed higher scores than Healthy Volunteers at both SL ( $t = 3.37; p = 0.01$ ) and SA ( $t = 5.607; p = 0.011$ ). It was also found that variables VAMS 16 (MORE DEPRESSED → MORE EUPHORIC;  $t = 4.28; p < 0.001$ ) and VAMS 12 (MORE EXCITED → MORE RELAXED;  $t = 2.66; p = 0.010$ ) had an effect over response variable SL ( $R^2 = 0.32$ ): higher euphoria and relaxation scores predicted more liking of the administered substance.

Factor VAMS 16 (MORE DEPRESSED → MORE EUPHORIC) had also an effect over response variable SA ( $t = 3.65$ ,  $p < 0.001$ ;  $R^2 = 0.24$ ): more euphoria predicted more desire to take the drug again. Finally, in a linear regression with SL as explaining variable and SA as response variable, it was found that higher SL predicted a higher SA ( $F = 108.517$ ;  $p < 0.001$ ;  $R^2 = 0.65$ ). CONCLUSIONS: Corroborating previous findings in literature, it was observed that feelings of relaxation and euphoria after the administration of an intranasal substance are correlated with higher abuse liability and that subjects who report more liking of a substance do also report more desire to take it again. On the other hand, it is concluded that the intranasal route might *per se* increase the probability of abuse in intranasal-substance users. Therefore, the production and marketing for intranasal use of a substance with abuse liability should take into account this additional risk for intranasal-drug abusing populations.

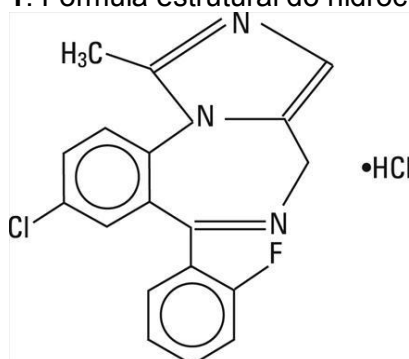
Descriptors: Benzodiazepines/pharmacology; Benzodiazepines/  
Therapeutic use; Midazolam; Administration, intranasal

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 O midazolam

O midazolam é uma molécula do grupo das imidazobenzodiazepinas. Foi sintetizada, pela primeira vez, em 1975, por Walser e Fryer, no laboratório F. Hoffmann- La Roche, Ltd., codificada como Ro 21-3981 (Walser et al., 1976; Maisel, 1980). O sal comercializado é o hidrocloreto de midazolam {hidrocloreto de 8-cloro-6-(2-fluoro-fenil)-1-metil-4H-imidazol [1,5- $\alpha$ ] [1,4] benzodiazepina}, cuja fórmula é  $C_{18}H_{13}ClFN_3 \cdot HCl$  (Figura 1.).

**Figura 1.** Fórmula estrutural do hidrocloreto de midazolam



FONTE: Daily Med Current Medication Information. [acesso 30 jul 2012]. Disponível em: <<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=44800>>.

É um composto cristalino, com uma cor que vai do branco ao amarelo-claro, de boa hidrossolubilidade em pH <4 e elevada lipofilia no pH fisiológico (é um dos benzodiazepínicos mais lipossolúveis). Tem um rápido início de ação após sua administração endovenosa, intramuscular, oral, intranasal ou retal. Por via oral, sofre intensa metabolização de primeira passagem e apenas 50% da dose administrada chega à circulação sistêmica. Ele é metabolizado pelo sistema enzimático do citocromo P450, resultando vários metabólitos, dos quais o 1-alfa-hidroimidazolam e o 4-alfa-hidroimidazolam são ativos. O midazolam tem uma meia-vida de aproximadamente 1 hora, que pode estar aumentada em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Usado isoladamente, possui poucos efeitos

colaterais (os mais frequentes são soluços, tosse, náuseas e vômitos), o que o torna um agente muito seguro no contexto de emergências. Combinado com cimetidina, sua metabolização sofre intensa redução e, com opióides, especialmente em idosos, leva a riscos de depressão respiratória e parada cardíaca. Os efeitos adversos, entretanto, podem ser rapidamente revertidos com flumazenil (Nordt; Clark, 1997).

Na forma oral, pode ser usado para induzir o sono, em pacientes com insônia (Lorizio; Salsa, 1986; Monti et al., 1993). Pelas vias endovenosa e intramuscular é frequentemente utilizado, no pronto socorro, para produzir sedação antes de suturas, redução de luxações e intubação endotraqueal (Nordt; Clark, 1997) e no tratamento do estado de mal epiléptico (McMullan et al., 2010). Por via intramuscular, é utilizado também no manuseio de comportamentos agressivos (Zeller; Rhoades, 2010).

### **1.1.1 O midazolam intranasal**

Vias que levam a um efeito mais rápido dos benzodiazepínicos e que, ao mesmo tempo, sejam menos invasivas e mais fáceis de utilizar que as vias endovenosa e intramuscular, têm sido estudadas para uso em neurologia e psiquiatria: foram pesquisados o alprazolam e o triazolam para uso sublingual (Garzone; Kroboth, 1989), o midazolam em solução para absorção pela mucosa oral (Marçon et al., 2009) e comprimidos de midazolam para administração sublingual (Odou et al., 1998). Neste sentido, inclusive, já se produz o clonazepam sublingual (desde 1998 comercializado na Argentina e, atualmente, disponível em vários países<sup>1</sup>;

Dentro deste contexto, o midazolam intranasal tem sido usado como indutor anestésico e como sedativo em procedimentos dolorosos, em crianças (Weber et al., 2003; Wood, 2010); no tratamento do estado de mal

---

<sup>1</sup> F. Hoffmann-LaRoche, Ltd., comunicação pessoal, 2010

epiléptico (McMullan et al., 2010); contra sintomas claustrofóbicos, no aparelho de ressonância magnética nuclear (Moss et al., 1993; Tschirch et al., 2007); e na sedação de pacientes agitados (TREC Collaborative Group, 2003). Além disso, há sugestões para seu uso extra-hospitalar, na forma de gotas intranasais, para o tratamento de insônia inicial (Lui et al., 1991) e de crises epiléticas (Wermeling et al., 2006; Wermeling et al., 2009; Haschke et al., 2009; Holsti et al., 2010).

Propôs-se, também, o uso de gotas intranasais de midazolam no tratamento ictal de crises de ansiedade, incluindo ataques de pânico (Grove, 1990; Schweizer et al., 1992), com o objetivo de limitar a quantidade total de benzodiazepínicos à qual o paciente se exporia, já que o uso prolongado de benzodiazepínicos leva a prejuízos cognitivos (Stewart, 2005; Griffiths; Weerts, 1997; Gorenstein et al., 1994; Bernik et al., 1989).

O principal fator que impede o uso extra-hospitalar do midazolam é que o hidrocloreto de midazolam só é hidrossolúvel em pH inferior a 4, o que provoca uma sensação de ardor, quando a solução entra em contato com a mucosa nasal; entretanto, já existem pesquisas visando a minimizar este efeito (Basu e Bandyopadhyay, 2010; Chiaretti et al., 2011), tornando possível que o midazolam ou outro fármaco com características similares seja produzido para uso extra-hospitalar por via intranasal, num futuro próximo, tornando sua aquisição para uso recreativo ou abuso mais fácil.

## **1.2 Abuso de benzodiazepínicos**

Os benzodiazepínicos são as drogas psiquiátricas mais frequentemente prescritas (Johnel; Fastbom, 2009; Hertz; Knight, 2006; Neutel, 2005). No Brasil, representam 50% das prescrições nesta classe de substâncias (Rodrigues et al., 2006). Galduróz et al., (2005) observaram uma prevalência de 3,3% de uso de benzodiazepínicos ao longo da vida.

O potencial para os benzodiazepínicos serem abusados já foi descrito na década de sessenta do século XX (Mayo-Smith, 1997; Ross, 1993;

Griffiths; Roache, 1985): nos Estados Unidos, triplicou o total de internações para tratamento de abuso de benzodiazepínicos, entre 1998 e 2008 (SAMHSA, 2008).

Numa pesquisa envolvendo a região de Campinas (SP), 3% das pessoas que haviam recebido diazepam, nos trinta e seis meses anteriores, usaram-no continuamente (Ribeiro et al., 2007). Num estudo feito na região de Assis (SP), em adolescentes em idade escolar, 3,8% haviam usado benzodiazepínicos, ao longo da vida, por motivos não médicos (Guimarães et al., 2004) e, no I levantamento nacional sobre o uso de álcool, tabaco e outras drogas, em universitários das 27 capitais brasileiras (Brasil, 2010), o uso não médico de benzodiazepínicos foi de 12,4% (durante a vida), 8,4% (nos últimos 12 meses) e 5,8% (nos últimos 30 dias).

Pacientes com patologias psiquiátricas pré-existentes ou coexistentes, tais como quadros ansiosos graves, teriam maior propensão ao abuso (McCracken et al., 1990; Chabrol; Bonnet, 1996; Khong et al., 2004): por exemplo, o autor atendeu um paciente com um quadro grave de fobia social que aumentou, progressivamente, seu uso de midazolam até que, quando procurou tratamento, tomava cerca de 60 comprimidos diários de 15 mg. Entretanto, o abuso de benzodiazepínicos parece ocorrer, principalmente, em pacientes com história prévia de dependência de substâncias (Woods et al., 1987; Seivewright; Dougal, 1992; Busto et al. 1983; Perera et al., 1987; Roth, 1985; Roache e Griffiths, 1989; Klein; Kramer, 2004; Wesson et al., 2005; O'Brien, 2005). Assim, 75% dos abusadores de álcool e 80% dos abusadores de opiáceos usam benzodiazepínicos abusivamente (Sussman, 1993; Ng et al., 2007). Kurtz et al. (2005) relatam 57% de abuso de alprazolam e 30% de abuso de diazepam numa amostra de 143 usuários de êxtase. Num estudo da Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) dos EUA, 95% dos pacientes internados por abuso de benzodiazepínicos abusavam também de outras substâncias, sendo que, em 12,9% dos pacientes, a droga de abuso principal era um benzodiazepínico (SAMHSA, 2008). No Brasil, não há pesquisas sobre o uso de múltiplas drogas (Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, 2010) e,



mesmo no I levantamento nacional sobre o uso de álcool, tabaco e outras drogas, em universitários das 27 capitais brasileiras (Brasil, 2010), só se faz menção à prevalência de uso de benzodiazepínicos entre universitários que haviam declarado ter bebido (álcool), nos 12 meses precedentes, que foi de 9,6%.

O uso recreacional de benzodiazepínicos também vem-se estabelecendo na assim chamada cultura “clubber” (Smith et al., 2002; Gahlinger, 2004).

Habitualmente, não se observa escalada do uso em voluntários sem alguma das características acima (Busto et al., 1986a; Busto et al., 1986b).

Em relação ao midazolam, seu uso abusivo durante a vida foi relatado, na Tailândia, por 67,5% dos voluntários de uma amostra de 252 usuários de drogas injetáveis recrutados na comunidade, com uso diário em 57,1% (Kerr et al., 2010) e seu uso ilícito foi detectado, através do sangue, em motoristas finlandeses que dirigiam sob influência de drogas, na Finlândia (Blencowe et al., 2011) e em amostras de cabelo, na Coreia (Lee et al., 2011). Referências ao uso recreativo do midazolam também podem ser encontradas em fóruns de trocas de informações entre usuários de substâncias, na internet (BlueLight.com, 2006; Opiophile, 2006; Drugs-Forum.com, 2008).

### **1.3. Potencial de abuso**

#### **1.3.1 Conceito e definição**

O conceito de potencial se refere a algo que “está em potência, v ou seja, contendo a possibilidade de vir a ser algo” (Japiassu; Marcondes, 1996). Tem origem na palavra latina *potentia*, que é o estado ou qualidade de ser potente. Por sua vez, o vocábulo potente se origina de *potens*,

particípio presente do verbo *posse*, significando “poder, ser capaz” (Modern Language Association<sup>b</sup>, 2011).<sup>2</sup>

Abuso provém do latim *abusus*, composto das palavras *ab*, preposição que indica afastamento e *usus*, equivalente à palavra portuguesa “uso” sendo, portanto, aquilo que se afasta do uso (normal, adequado) (Modern Language Association<sup>a</sup>, 2011).<sup>3</sup>

O potencial de abuso de uma substância é sua capacidade de produzir “dependência psicológica ou fisiológica, somada à capacidade de alterar o comportamento de modo prejudicial ao indivíduo ou ao seu meio social” (Woods et al., 1987).

### 1.3.2 Potencial de abuso dos benzodiazepínicos

Numa revisão pelo Pubmed, feita cruzando-se os unitermos *abuse liability*, *abuse potential*, *benzodiazepines* e uma lista de 43 benzodiazepínicos (The Tranquilliser Recovery and Awareness Place, sem data) – excetuando-se o midazolam, foram encontrados 36 estudos com benzodiazepínicos e um estudo com zolpidem, uma molécula não benzodiazepínica, mas com mecanismo de ação idêntico ao dos benzodiazepínicos.

Todos os estudos em voluntários que abusavam de substâncias demonstraram positividade para o potencial de abuso de benzodiazepínicos (sendo que o potencial de abuso de benzodiazepínicos se mostrou inferior ao de outras drogas como barbitúricos e estimulantes).

Entretanto, em voluntários não abusadores nem dependentes, as pesquisas sugeriram ausência de potencial de abuso (Johanson; Uhlenhuth, 1980; de Wit et al., 1984; de Wit et al., 1986b; de Wit; Griffiths, 1991; Busto et al., 2000) ou apresentaram evidências insuficientes de potencial de abuso (Bond et al., 1994; Licata et al., 2011)

---

<sup>2</sup> N.A.: Adaptado e traduzido livremente para o português.

<sup>3</sup> N.A.: Adaptado e traduzido livremente para o português.

**Tabela 1. Estudos de potencial de abuso de benzodiazepínicos (excetuando-se o midazolam).**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Bigelow et al. (1976)	Abusadores de sedativos.	5	Diazepam (10-200 mg) x pentobarbital (30-600 mg)	Aberto, sem controle com placebo.	Esforço dispendido em bicicleta estacionária, em esquema de RV, em troca de <i>tokens</i> valendo drogas.	Ambas as drogas apresentaram efeito reforçador. O aumento do custo da resposta diminuiu aquisição de droga.
Griffiths et al. (1976)	Abusadores de barbitúricos, benzodiazepínicos ou etanol.	7	Pentobarbital x diazepam x etanol	Estudo aberto, sem controle com placebo.	Esforço dispendido em bicicleta estacionária, em esquema de RF (2 min de exercício por <i>token</i> ).	As três substâncias apresentaram efeito reforçador.
Griffiths et al. (1979)	Voluntários com história de abuso de sedativos.	19	Pentobarbital (30 ou 90 mg) x diazepam (10 ou 20 mg) x clorpromazina (25 ou 50 mg) x placebo (todos VO).	Estudo aberto, controlado com placebo.	Esforço dispendido em bicicleta estacionária, em esquema de RF (15 min de bicicleta por cada dose).	Efeitos reforçadores: pentobarbital > diazepam > clorpromazina = placebo

**Tabela 1. Estudos de potencial de abuso de benzodiazepínicos (excetuando-se o midazolam). continuação**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Griffiths et al. (1980)	Voluntários masculinos abusadores de sedativos	11	Pentobarbital 200 a 900 mg, diazepam 50 a 400 mg ou placebo,	Duplo-cego, controlado com placebo.	Estudo com procedimento de preferência de droga.	Quanto ao pentobarbital, os voluntários preferiram as doses mais elevadas; no caso do diazepam, não houve preferência pelas doses mais elevadas. Efeitos subjetivos semelhantes foram causados por 400 mg de pentobarbital e 200 mg de diazepam. Pentobarbital foi preferido em relação ao diazepam.
Johanson; Uhlenhuth (1980)	Voluntários saudáveis	10	Diazepam 2, 5 e 10 mg x d-anfetamina 5 e 10 mg x placebo.	Simplex-cego, controlado com placebo.	Estudo com procedimento de preferência de droga	Não foi observada preferência pelo diazepam em relação ao placebo, mas sim pela anfetamina.
Healey; Pickens (1982)	Pacientes internados por dependência de drogas diversas (todos apresentavam, associado, abuso de benzodiazepínicos)	10	Diazepam (de 2 a 40 mg por cápsula) x pentobarbital (30-50 mg)	Duplo-cego, sem controle com placebo.	Estudo de preferência de droga, com autoadministração.	Preferência dependia do horário da administração, da droga usada para comparação (o próprio diazepam ou o pentobarbital) e mesmo do dia em que a droga era administrada.

**Tabela 1 - Estudos de potencial de abuso de benzodiazepínicos (excetuando-se o midazolam). continuação**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Griffiths et al. (1983)	Voluntários com história de abuso de sedativos.	12	Pentobarbital (200 ou 400 mg) x diazepam (50 ou 100 mg)	Simplex-cego, controlado com placebo.	Estudo de efeitos sobre variáveis de humor e apreciação positiva ( <i>drug liking</i> ).	Positividade para a apreciação positiva da droga ( <i>drug liking</i> ) para ambas as drogas.
Boissi et al. (1983)	Dependentes de álcool no final de um tratamento de desintoxicação etílica.	40	Zopiclone (3,75-30mg) x triazolam (0,25-2mg).	Duplo-cego, aleatorizado, em <i>crossover</i> .	Estudo de preferência de droga e vontade de repetir o uso.	Não se observou preferência por uma das drogas nem vontade de repetir o uso do zopiclone.
Bechelli et al. (1983)	Dependentes de álcool no final de um tratamento de desintoxicação etílica.	40	Zopiclone 3,75 mg x triazolam 0,25 mg.	Duplo-cego, aleatorizado, em <i>crossover</i> .		Triazolam preferido ao zopiclone.. Efeitos de reforçamento negativo
De Wit et al. (1984)	Voluntários saudáveis	12	Flurazepam (15-30 mg) x placebo.	Duplo-cego, controlado com placebo	Procedimento de escolha de droga.	Ausência de preferência por flurazepam 15 mg em relação ao placebo; flurazepam 30 mg escolhido menos vezes que placebo.
Griffiths et al. (1984a)	Voluntários com história de abuso de sedativos.	12	Oxazepam 480 mg x diazepam 40, 80 ou 160 mg.	Duplo-cego, controlado com placebo.	Estudo de preferência de droga.	Positividade do <i>drug-liking</i> para ambas as drogas maior para o diazepam.

continua

**Tabela 1 - Estudos de potencial de abuso de benzodiazepínicos (excetuando-se o midazolam). continuação**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Griffiths et al. (1984b)	Voluntários com história de abuso de sedativos.	12	Diazepam (10-160mg) x oxazepam (30-480mg)	Duplo-cego, controlado com placebo.	Estudo de preferência de droga.	Positividade do <i>drug-liking</i> para ambas as drogas maior para o diazepam
Roache; Griffiths (1985)	Voluntários masculinos com história de abuso de múltiplas drogas.	24	Triazolam (0,5 - 3,0 mg) x pentobarbital (100 - 600 mg)	Duplo-cego, "within subjects", controlado com placebo	Estudo de preferência de droga.	Potencial de abuso menor do triazolam em relação ao pentobarbital.
De Wit et al. (1986a)	Voluntários masculinos com história de abuso de múltiplas drogas.	31	Diazepam (10 ou 65 mg) x d,l,-anfetamina 5 mg x placebo, em doses diversas e administrados em horários diferentes, em três grupos de voluntários).	Simplex-cego, controlado com placebo.	Estudo de preferência de droga.	65 mg de diazepam foram escolhidos com a mesma frequência que o placebo; placebo foi preferido a 10 mg de diazepam

**Tabela 1 - Estudos de potencial de abuso de benzodiazepínicos (excetuando-se o midazolam). continuação**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
De Wit et al. (1986b)	Voluntários da comunidade universitária, sem abuso de substâncias, que escolheram placebo em 5 testagens seguidas x voluntários que escolheram diazepam em pelo menos 4 das 5 testagens.	27 que escolheram placebo x 10 que escolheram diazepam	Diazepam 5 ou 10 mg x placebo	Simplex-cego, controlado com placebo.	Estudo de preferência de droga + <i>drug liking</i> .	Ausência de diferenças na preferência pelo diazepam, quando comparado ao placebo. Correlação positiva entre <i>drug liking</i> e escolha do diazepam.
Roache; Griffiths (1987)	Voluntários com história de abuso de drogas, incluindo sedativos e benzodiazepínicos.	9	Lorazepam (1,5 - 9 mg) x meprobamato (600 - 3600 mg)	Duplo-cego, controlado com placebo, com <i>crossover</i> (quadrado latino).	Medidas subjetivas de potencial de abuso.	<i>Drug liking</i> e <i>street value</i> ao meprobamato maiores que para o lorazepam.
Ciraulo et al. (1988)	Dependentes de álcool em remissão há pelo menos 2 semanas x voluntários saudáveis	29 dependentes 17 dependentes 12 saudáveis	Alprazolam 1 mg	Aberto, não controlado com placebo.	Medidas subjetivas de potencial de abuso.	Alprazolam leva a maior euforia em dependentes de álcool.

**Tabela 1 - Estudos de potencial de abuso de benzodiazepínicos (excetuando-se o midazolam). continuação**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Funderburk et al. (1988)	Voluntários com história de uso "recreativo" ou abuso de benzodiazepínicos.	14	Diazepam (0, 10, 20 e 40 mg) x lorazepam (0, 1,5, 3 e 6 mg)	Duplo-cego, controlado com placebo, em <i>crossover</i> incompleto.	Medidas subjetivas de potencial de abuso.	Diazepam e lorazepam apresentam efeitos de <i>drug liking</i> semelhantes.
De Wit et al. (1989)	Voluntários bebedores sociais	18 bebedores leves 12 bebedores moderados	Diazepam (4 – 28 mg) x placebo	Duplo-cego, controlado com placebo.	Procedimento de escolha + autoadministração VO + medidas subjetivas	Bebedores leves escolheram diazepam em 66% das ocasiões, bebedores moderados em 100%; bebedores moderados usaram até 25 mg e apresentaram maior pontuação em medidas de euforia.
Evans et al. (1990)	Voluntários masculinos com história de abuso de sedativos	15	Zolpidem (15, 30 e 45 mg) x triazolam (0,25, 0,5 e 0,75 mg)	Duplo-cego, controlado com placebo, em <i>crossover</i> .	Medidas subjetivas de potencial de abuso.	Positividade de ambas as drogas na apreciação ( <i>drug liking</i> ); ambas apresentaram também efeitos considerados desagradáveis e não apresentaram positividade para euforia na subescala MBG do ARCI.
De Wit et al. (1991)	Voluntários masculinos com e sem história familiar (parente em primeiro grau) de alcoolismo	27 (14 com história familiar de alcoolismo)	Diazepam até 28 mg ou placebo	Duplo-cego, controlado com placebo, em <i>crossover</i>	POMS, ARCI (MBG) e <i>drug liking (bipolar)</i>	Ausência de diferenças significativas entre os grupos.

continua



**Tabela 1 - Estudos de potencial de abuso de benzodiazepínicos (excetuando-se o midazolam). continuação**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Barnas et al. (1992)	Pacientes dependentes de opióides e abusadores de múltiplas drogas (benzodiazepínico, Cannabis, estimulantes, álcool e cocaína, em tratamento com metadona.	103	Opióides, benzodiazepínicos, <i>Cannabis</i> , estimulantes, álcool, cocaína, metaqualona, analgésicos contendo ou não barbitúricos, neurolepticos, barbitúricos (sedativos/hipnóticos), antidepressivos, anticonvulsivantes e meprobamato.	Estudo retrospectivo através entrevistas com os pacientes.	Escalas de apreciação da droga ( <i>liking</i> ).	Flunitrazepam e diazepam apresentaram maiores pontuações em escalas de <i>liking</i> que outros, mas de modo geral os benzodiazepínicos foram menos atraentes aos olhos dos voluntários que outros sedativos/hipnóticos.
Preston et al. (1992)	Voluntários com história de abuso de substâncias, incluindo sedativos	14	Difenidramina 100, 200 e 400 mg; lorazepam, 1 e 4 mg; metocarbamol 2,25 e 9 mg.	Duplo-cego, controlado com placebo, em <i>crossover</i>	ARCI, POMS, questionários de efeitos da droga, incluindo <i>liking</i> , no dia do experimento e no dia seguinte; valor monetário atribuído à substância, no mesmo dia e no dia seguinte.	Lorazepam e metocarbamol apresentaram medidas de potencial de abuso acima das do placebo. Difenidramina não apresentou diferenças significativas em relação ao placebo.

continua

**Tabela 1 - Estudos de potencial de abuso de benzodiazepínicos (excetuando-se o midazolam). continuação**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Sellers et al. (1992)	Usuários experientes em uso de sedativos não prescritos, porém que não preenchem critérios para dependência.	15	Lorazepam 2 mg, buspirona 20 e 10 mg; secobarbital 100 mg	Duplo-cego, controlado com placebo, em crossover	ARCI, POMS, questionários de efeitos das drogas, escalas Likert de <i>drug liking</i> (bipolar) e de força subjetiva do efeito da droga.	Liking de lorazepam, secobarbital e buspirona 10 mg superior ao de placebo e buspirona 20 mg, apenas no tempo experimental de 1 hora.
Bond et al. (1994)	Voluntários saudáveis.	20	Flunitrazepam 0,5 mg (n = 3), 1,0 mg (n = 3), 1,5 mg (n = 6) e placebo (n = 5), aspirado por via nasal.	Medidas subjetivas de potencial de abuso, incluindo drug liking e desejo de repetir o uso da substância.	Simples-cego, controlado com placebo.	<i>Drug liking</i> foi maior nos voluntários que receberam flunitrazepam.
Busto et al. (1994)	Usuários experientes de sedativos	28	Alprazolam 0,5, 1, 2 e 4 mg; diazepam 5, 10, 20 e 40 mg; bretazenil 0,5, 1, 2 e 4 mg	Duplo-cego, em crossover, controlado com placebo.	ARCI, POMS, escala Likert bipolar de <i>liking</i> , preferência de drogas.	Todas as drogas apresentaram positividade para <i>liking</i> e medidas de euforia. Diazepam e alprazolam com maior potencial de abuso que bretazenil.
Zawertailo et al. (1995)	Usuários experientes de depressores de SNC, sem critérios para dependência	20	Secobarbital 150 mg, sertralina 100 e 200 mg, alprazolam 1 mg, dextroanfetamina 10 mg, placebo.	Duplo-cego, em crossover, controlado com placebo.	ARCI, POMS, escala Likert de <i>liking</i> , bipolar	Secobarbital, alprazolam e dextroanfetamina com medidas positivas para potencial de abuso; dextroanfetamina significativamente maior que alprazolam.

continua

**Tabela 1 - Estudos de potencial de abuso de benzodiazepínicos (excetuando-se o midazolam). continuação**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Ciraulo et al. (1997)	Voluntários abusadores ou dependentes de álcool	26 (18 voluntários abusadores/dependentes e álcool + 8 voluntários saudáveis)	Alprazolam 1,5 mg, diazepam 15 mg, buspirona 15 mg ou placebo	Escala de sedação, sensação de "barato" ( <i>high</i> ), <i>liking</i> e fissura por álcool, versão reduzida da subescala MBG da ARCI.	Duplo-cego, em <i>crossover</i> , controlado com placebo	Positividade das medidas relacionadas a potencial de abuso em usuários de álcool, para triazolam e diazepam, mas não em voluntários saudáveis.
Farré et al. (1998)	Voluntários dependentes de opióides, em tratamento com metadona, com história de abuso de benzodiazepínicos e álcool	10	Flunitrazepam 1, 2 ou 4 mg; triazolam 0,5 ou 0,75 mg ou placebo.	ARCI, POMS e 14 escalas visuais analógicas unipolares, incluindo escala de <i>liking</i>	Duplo-cego, em <i>crossover</i> , controlado com placebo	Medidas de potencial de abuso para flunitrazepam maiores que para placebo; triazolam apresentou mais efeitos sedativos que efeitos considerados agradáveis.
Mintzer ; Griffiths (1998)	Abusadores de sedativos	14	Flunitrazepam 2, 4 e 8 mg/70kg; triazolam 0,25, 0,5 e 1 mg/70 kg	ARCI, escalas analógicas visuais de <i>drug liking</i> (no mesmo dia e no dia seguinte), atribuição de valor monetário à substância ("Quanto você pagaria por ela?").	Duplo-cego, em <i>crossover</i> , controlado com placebo.	Tanto flunitrazepam quanto triazolam com potencial de abuso, flunitrazepam mais que o triazolam, com base nas respostas do dia seguinte ao experimento.

continua

**Tabela 1 - Estudos de potencial de abuso de benzodiazepínicos (excetuando-se o midazolam). continuação**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Busto et al. (2000)	Voluntários saudáveis	13	Alprazolam 1,5 mg (dose única) seguido de 1 cp de placebo de 6 em 6 h, lorazepam 1,0 mg 1 comprimido de 6 em 6 h; bromazepam 3 mg, 1 comprimido de 6 em 6 h; 1 cp de placebo de 6 em 6 h	Trinta questões do ARCI, escalas analógica visual bipolar de <i>liking</i>	Duplo-cego, controlado com placebo, em <i>crossover</i>	Ausência de potencial de abuso.
Jaffe et al. (2003)	Voluntários com história de abuso de múltiplas drogas	300	Alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, nitrazepam, zolpidem, amitriptilina, fluoxetina, trazodone, clorfeniramina, difenidramina, Norex (droga fictícia)	Questões de “sim ou não” abrangendo uso em excesso, sem prescrição, aquisição no mercado negro e uso para obter “barato”.	Pesquisa pós-comercialização	Potencial de abuso de benzodiazepínicos > zopiclone. Potencial de abuso de zopiclone semelhante ao dos sedativos não-benzodiazepínicos.

**Tabela 1 - Estudos de potencial de abuso de benzodiazepínicos (excetuando-se o midazolam). continuação**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Zawertallo et al. (2003)	Voluntários experientes em uso de dois ou mais depressores do SNC, mas sem preencher critérios para dependência.	14	Triazolam 0,125, 0,25, 0,5 e 1 mg; meprobamato 400, 800, 1600, 2400 mg; butabarbital 50, 100, 200 e 400 mg.	ARCI adaptado pelos autores, POMS, escala Likert de <i>liking</i> (bipolar); atribuição de valor monetário à substância.	Duplo-cego, controlado com placebo, em <i>crossover</i>	Triazolam apresentou potencial de abuso menor que butabarbital e meprobamato, em doses equivalentes.
Mintzer; Griffiths (2005)	Abusadores de sedativos	9	Flunitrazepam 6 mg/70kg, triazolam 1 mg/70 kg e 2 mg/70kg	Questionários de efeitos das drogas e <i>drug liking</i> no mesmo dia e no dia seguinte ao experimento.	Duplo-cego, controlado com placebo, em <i>crossover</i>	Em testes no dia do experimento, ambas as drogas apresentaram positividade nas medidas de potencial de abuso mas, nos testes do dia seguinte, apenas o flunitrazepam apresentou diferenças em relação ao placebo.
Carter et al. (2006)	Voluntários com história de abuso de sedativos	14	Triazolam 0,5 e 1 mg/70 kg, pentobarbital 200 e 400 mg/70 kg, GHB 2, 4, 8, 10, 14, 16 e 18 g/70 kg.	Escala Likert bipolar de <i>liking</i> , procedimento de escolha de dinheiro x droga.	Duplo-cego, controlado com placebo, em <i>crossover</i>	As três substâncias apresentaram positividade nas medidas de potencial de abuso, na ordem pentobarbital > GHB > triazolam

**Tabela 1 - Estudos de potencial de abuso de benzodiazepínicos (excetuando-se o midazolam). conclusão**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Abanades et al. (2007)	Usuários recreativos de GHB	12	GHB (40-60 mg/kg), etanol (0,7 mg/kg), flunitrazepam 1,25 mg ou placebo	Medidas subjetivas de potencial de abuso, incluindo drug liking e desejo de repetir o uso da substância.	Duplo-cego, em crossover, controlado com placebo.	Medidas subjetivas relacionadas ao potencial de abuso maiores para todas as drogas, comparadas ao placebo.
Licata et al. (2011)	Voluntários sem história de abuso de drogas	11	Zolpidem 5, 10 ou 20 mg ou placebo	Medidas subjetivas de potencial de abuso, incluindo drug liking + escolha entre doses da substância e quantias monetárias.	Duplo-cego, em crossover, controlado com placebo	Medidas subjetivas de potencial de abuso positivas para "efeitos bons", "barato", liking. Entretanto, não houve diferenças relativamente ao placebo no desejo de usar a substância novamente e na disposição de pagar por ela.

### **1.3.3 Potencial de abuso do midazolam**

Em relação ao midazolam, Woods et al. (1987), numa revisão da potencialidade de abuso dos benzodiazepínicos administrados por via oral, comentam que o triazolam e o midazolam teriam grande possibilidade de apresentar efeitos reforçadores em voluntários que abusam de sedativos, dada a observação destes efeitos em estudos com animais. Numa revisão no Pubmed, usando o termo midazolam associado a “abuse liability”, “abuse potential”, “dependence liability”, “dependence potential”, “abuse”, “dependence”, só se encontraram estudos de potencial de abuso em animais.

**Tabela 2 - Estudos anteriores sobre potencial de abuso do midazolam**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Falk; Tang (1985)	Ratos	22	Midazolam (até 25 mg/kg), flumazenil (20 mg/kg), CGS 8216 (antagonista benzodiazepínico; 10 mg/kg).	Autoadministração oral de midazolam como comportamento adjuntivo em esquema de polidipsia.	Estabelecimento de dependência física ao midazolam oral em ratos através de uma elevação crônica e diária da droga administrada num esquema de polidipsia induzida, com intervalos fixos de 1 min.	Possível estabelecer dependência física. Nos tempos experimentais de 0 e 5 minutos, houve preferência de midazolam em relação à água.
Szostak et al. (1987)	Ratos	Não consta n total.	6,25 a 20 mg/kg de midazolam	Autoadministração endovenosa de midazolam x soro fisiológico. Testagem da reacquirição da autoadministração após <i>washout</i> com soro	Número total de respostas corretas emitidas.	Midazolam mantém sua própria administração.
Falk; Tang (1989)	Ratos	56	Flurazepam 0,1 a 0,175 mg/ml x clordiazepóxido 0,10 a 0,25 mg/ml x etanol 2,5% x cocaína 0,10 mg/m x midazolam 0,05 mg/ml l, administrados a intervalos fixos de 0,5 a 5 min.	Autoadministração oral de drogas diluídas em água VO	Volume de solução de droga consumido.	Maior potencial de abuso do midazolam, do álcool e da cocaína, comparados ao clordiazepóxido e ao flurazepam..



**Tabela 2 - Estudos anteriores sobre potencial de abuso do midazolam**

**continuação**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Stewart et al. (1994)	Macacos rêsus com história de reforçamento por álcool etílico e pentobarbital	4	Midazolam (0,0125 a 0,2 mg/ml VO)	Autoadministração de midazolam em esquema de reforçamento de razão fixa. Controlado com água.	Quantidade de substância administrada em esquema de reforçamento de razão fixa.	Efeitos reforçadores do midazolam em 3 dos 4 macacos, quando houve substituição progressiva do álcool pelo midazolam.
Thapar et al. (1995)	Voluntários saudáveis	12	70 mg/70kg de propofol, 50 µg/70kg de fentanil, 2 mg/70 kg de midazolam EV ou álcool 0,8 mg/kg VO	Estudo duplo-cego, aleatorizado, controlado com placebo e em <i>crossover</i> .	Escalas visuais tipo likert de efeitos de drogas e de analógicas <i>drug liking</i>	Tanto o fentanil quanto o midazolam e o propofol produziram efeitos positivos de <i>drug liking</i> .
Pain et al.(1997)	Ratos	138	Propofol 80 a 100 mg/ml, midazolam 10 a 20 mg/kg	Procedimento de preferência condicionada de lugar.	Diferença entre os tempos de permanência no compartimento condicionado à droga e o tempo de permanência no compartimento pareado com o placebo (veículo).	O midazolam levava os ratos a permanecerem mais tempo no local onde haviam recebido midazolam, em relação àquele onde haviam recebido placebo, em proporção crescente com a dose de midazolam. Midazolam preadministrado pode bloquear efeito de preferência de lugar condicionado ao propofol.

continua

**Tabela 2 - Estudos anteriores sobre potencial de abuso do midazolam**

**conclusão**

<b>Autores</b>	<b>Voluntários</b>	<b>N</b>	<b>Drogas</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Resultados</b>
Weerts et al. (1998)	Babuínos treinados para autoadministrar ação de midazolam	6	Midazolam 0,0156 mg/kg a 1,0 mg/kg	Autoadministração do midazolam	Estudo de manutenção da administração do midazolam e de restabelecimento da autoadministração após período de abstinência com administração de soro fisiológico.	Midazolam manteve sua autoadministração, porém sem aumento espontâneo das doses autoadministradas e a autoadministração foi restabelecida após período de abstinência.
Munzar et al. (2001)	Macacos-esquilo treinados na autoadministração de metoexital	3	Midazolam 0,3 a 3,0 µg/kg por injeção	Autoadministração de midazolam	Número de respostas em esquema de reforçamento de razão fixa.	Taxa de respostas em forma de curva de U invertido, semelhante a outras drogas de abuso como cocaína, anfetamina, canabinol e nicotina
Ator (2002)	Babuínos treinados com autoinjeção de midazolam.	5	Midazolam 0,32 mg/kg nas sessões de treino; midazolam 0,01, 0,032, 0,1, 0,32 e 1,0 mg/kg, nas sessões de discriminação; zolpidem 0,1, 0,32 e 1,0 mg/kg; pentobarbital 0,32 a 5,6 mg/kg; clordiazepóxido 0,32 a 3,2 mg/kg; imidazenil 0,001 a 0,32 mg/kg.	Estudo de discriminação de drogas e doses de drogas e de reforçamento positivo pelas drogas, para verificar se as drogas com discriminação semelhante à do midazolam possuíam potencial de abuso semelhante.	Porcentagem de respostas corretas de autoadministração..	Todas as drogas reforçadoras, discriminação nem sempre correspondeu ao potencial de reforçamento.
Gomez et al. (2002)	Macacos rêsus	5	Midazolam, soluções orais de 0,025 a 0,4 mg/ml; diazepam, soluções orais de 0,025 a 0,4 mg/ml/	Estudo de preferência de doses de droga, com autoadministração.	Quantidade de droga obtida em esquemas de razão fixa de reforçamento	Tanto o diazepam quanto o midazolam mantêm a sua autoadministração, mais intensa com concentrações maiores.

#### 1.4 Abuso de benzodiazepínicos pela via intranasal

Na literatura, há descrições de casos de abuso de benzodiazepínicos por via intranasal. Nos EUA, foram relatados os casos de dois sujeitos (Sheehan; Sheehan, 1991). Num subgrupo cultural de abusadores de substâncias, no Chile (Maddaleno et al., 1988) e no Reino Unido (Bond et al, 1994), já se descreveram pequenos surtos de abuso por esta via. Paparrigopoulos et al. (2008) descreveram um caso de abuso da droga benzodiazepínicos-símile zaleplon por via intranasal, num abusador de múltiplas substâncias. Nos últimos anos, em sites da internet nos quais usuários de substâncias de abuso se comunicam entre si, tem havido várias referências ao uso de diversos benzodiazepínicos por via intranasal, inclusive do midazolam (BlueLight.com., 2006; Opiophile, 2006; Drugs-Forum.com , 2008).

A maioria dos estudos de potencial de abuso se refere ao uso oral; porém se sabe que outras vias de uso, com menor intervalo entre administração e efeito, podem levar a um maior abuso (Stewart; Eikelboom, 1987; Quinn et al., 1997; Singh et al., 2001; Griffiths; Johnson, 2005; Grudzinskas et al., 2006). Uma dose única de midazolam administrado por via intranasal, por exemplo, apresenta um pico de concentração após 12[4] min (Rey et al., 1990), contra 20 a 60 minutos pela via oral (Allonen et al., 1981).

Em 1994, Bond et al. testaram o potencial de abuso do flunitrazepam intranasal em voluntários saudáveis (Tabela 1), não abusadores de substâncias psicoativas - em sua maioria, estudantes de pós-graduação em Medicina. Observaram positividade apenas do fator "*drug-liking*" (apreciação da substância) e um pequeno número de voluntários referiu desejo de usar novamente a substância.

## **1.5 Aspectos metodológicos das pesquisas de potencial de abuso em humanos**

### **1.5.1 Tipos de estudos**

O objetivo das pesquisas de potencial de abuso é a determinação de quais substâncias têm um poder reforçador (Skinner, 1966) que possa levar a seu uso prejudicial, de modo que medidas de controle do uso possibilitem uma otimização de seu uso médico e, ao mesmo tempo, coíbam seu uso não médico (Jaffe, 1985).

Os estudos de potencial de abuso surgiram no contexto histórico-social de uma progressiva conscientização dos prejuízos advindos do abuso de drogas, em especial dos narcóticos, durante a primeira metade do século XX (Simrell, 1968). Os primeiros foram conduzidos visando a encontrar substitutos da morfina que não levassem a abuso (Isbell; Eisenman, 1948; Jasinski, 1991). Baseavam-se no conceito de que o que levava à repetição do uso de uma droga seria sua capacidade de causar dependência física, cujo principal indicador seria uma síndrome de abstinência, se sua administração fosse suspensa (Epstein et al., 2006).

Assim, as avaliações consistiam em (Balster; Bigelow, 2003):

- estudos de dose-efeito, na qual eram administradas diversas doses da droga testada em usuários crônicos de opióides, para verificar a semelhança dos efeitos aos de opióides sabidamente abusados;
- testes de substituição, nos quais a droga testada era administrada em dependentes de morfina, para verificar se havia prevenção dos sinais de abstinência;
- testes diretos de dependência, que consistiam na administração crônica da droga testada, seguida de interrupção abrupta, para verificar se ocorria síndrome de abstinência.

Em todos os primeiros estudos de potencial de abuso, os parâmetros de avaliação não envolviam eventos privados, apenas alterações

autônomicas e comportamentos diretamente observáveis (Jasinski, 1991). Isbell, por exemplo, não incluiu o relato de eventos privados dos voluntários em sua metodologia original, apenas eventos públicos, tais como loquacidade (“talkativeness”), aumento da atividade motora e expressão de satisfação com os efeitos da droga (Isbell, 1948).

Entretanto, a observação de que a *Cannabis* e a cocaína, drogas sabidamente abusadas, não levavam a dependência física, levou à consideração de que outros aspectos poderiam ser mais relevantes na detecção do potencial de abuso, (Jasinski et al., 1971)

Em 1948, Isbell chamou a atenção para a relevância do efeito euforigênico, comentando que “a maioria das pessoas inicia o uso de drogas e fica viciada nelas porque elas produzem efeitos considerados agradáveis” e, na década de cinquenta do século XX, foi criada a primeira escala para mensuração de efeitos subjetivos, listando os efeitos do LSD (Jarvic et al. 1955). Porém, foi apenas no início da década de sessenta que se iniciou a aplicação de questionários de efeitos subjetivos para a avaliação de potencial de abuso (Jaffe; Jaffe, 1989). Em 1961, Fraser et al. publicaram um estudo usando o “Single Dose Questionnaire” (Fraser et al., 1961; Jasinski; Henningfeld, 1989; Fischman; Mello, 1989), contendo quatro subescalas:

- a primeira questiona se o efeito da droga foi sentido, para determinar se é psicoativa;
- a segunda contém uma lista de 14 substâncias para o sujeito assinalar qual delas ele acha que tem a maior probabilidade de ter sido administrada (incluindo o item “nenhuma” e “outra”);
- a terceira é uma lista de 14 sensações (incluindo “normal” e “com barato”) que caracteriza e quantifica sintomas;
- a quarta e última é uma subescala (medindo o sentimento de euforia), na qual o sujeito atribui até cinco pontos ao grau de apreciação da substância.

Em 1963, Hill et al. publicaram o *Addiction Research Center Inventory* (ARCI), um questionário composto de 505 questões divididas em quatro subescalas sensíveis aos efeitos específicos de quatro grupos de drogas, a saber: grupo morfina-benzedrina (MBG), grupo pentobarbital-clorpromazina-álcool (PCAG), grupo anfetamina (A) e uma escala específica para LSD. A ideia subjacente a esta escala era a de que uma droga teria potencial de abuso, também, se apresentasse efeitos semelhantes aos de uma droga conhecida abusada.

Na década de setenta do século XX, o uso do ARCI estendeu a metodologia de pesquisa de efeitos subjetivos para além do potencial de abuso de opióides, passando a incluir barbitúricos, sedativos não barbitúricos, anfetaminóides e efeitos alucinógenos de canabinóides; na década de oitenta, foram incluídos os benzodiazepínicos e a nicotina e, na década de noventa, a metodologia já era utilizada para um leque de substâncias, incluindo o álcool, agonistas-antagonistas opióides, agonistas e antagonistas de serotonina e alucinógenos (Jasinski, 1991). Entretanto, como a subescala PCAG é sensível à clorpromazina, que não é uma droga de abuso, em 1977 Jasinski (*apud* Fischman; Mello, 1989) criou uma escala ARCI modificada (Fischman; Mello, 1989), reduzida, mais específica para a mensuração do potencial de abuso, ressaltando os itens da subescala MBG relacionados a efeitos euforizantes.

Paralelamente ao desenvolvimento da metodologia de avaliação através de questionários de efeitos subjetivos, foram introduzidas metodologias envolvendo a autoadministração das drogas testadas, principalmente a partir da década de sessenta do século XX (Comer et al., 2010), sendo as principais as seguintes (Comer et al., 2008):

- *Acesso livre*

Os voluntários têm à sua disposição uma quantidade ilimitada da substância testada, sendo seus comportamentos e eventuais reações adversas cuidadosamente observados pela equipe de pesquisa. Verifica-se se os voluntários consomem mais a droga pesquisada do que um placebo.

- *Procedimentos de escolha verbal*

1. Os participantes recebem uma dose única da droga testada para a administrarem para si mesmos e, mais tarde, são questionados se gostariam de administrá-la novamente; noutras sessões, recebem doses de placebo para autoadministração e, da mesma forma, são questionados se gostariam de administrá-las novamente.
2. Os voluntários recebem uma dose de uma substância ativa e, noutra sessão, de um placebo; solicita-se que prestem atenção aos efeitos de ambas as substâncias, assim como a características do veículo como, por exemplo, à cor dos comprimidos; em seguida, numa série de outras sessões, pede-se que indiquem qual das substâncias gostariam de se administrar, novamente; considera-se que, se uma das substâncias for escolhida um número de vezes significativamente superior ao da escolha do placebo, ela possui potencial de abuso.
3. Numa adaptação do procedimento de escolha, o sujeito é solicitado a optar entre uma substância (ou uma dose de substância) e valores monetários pelos quais hipoteticamente trocaria a substância.
4. Uma combinação dos dois últimos procedimentos resulta numa técnica de múltiplas escolhas, onde os voluntários decidem entre múltiplas drogas e doses e múltiplas quantias de dinheiro.

- *Procedimentos com operantes não verbais*

Nestes procedimentos, os voluntários obtêm a droga testada manipulando um *mouse*, uma alavanca ou pedalando uma bicicleta. Em *procedimentos de razão fixa (RF)*, os voluntários precisam emitir um número fixo de respostas para obter uma droga. Por exemplo, se precisam emitir 200 respostas para obter certa quantidade de droga, diz-se que o esquema é de RF200. A

frequência e o padrão das respostas, assim como o número de vezes em que a droga foi obtida são as variáveis de resposta primárias. Em *procedimentos de razão progressiva (RP)*, o número de respostas para se obter a droga aumenta progressivamente e a variável primária é a razão máxima de esforço/droga.

Apesar de opiniões favoráveis de autores relevantes na área de estudos de potencial de abuso (e.g. Fischman; Foltin, 1991; Foltin; Fischman, 1994), a validade destes métodos em pesquisas de potencial de abuso não está totalmente estabelecida e estas técnicas têm sido usadas mais na avaliação de tratamentos para transtornos de uso de substâncias e do mecanismo comportamental das dependências (Carter; Griffiths, 2009).

Segundo Griffiths et al. (2003), Carter; Griffiths (2009) e as diretrizes do US Department of Health and Human Services (2010), o padrão-ouro dos estudos de potencial de abuso tem um desenho duplo-cego em *crossover*, sendo todos os voluntários testados em todas as condições, com sequências aleatorizadas de administração de várias doses da substância avaliada, além de um placebo e de uma droga do grupo da droga testada, com potencial de abuso bem estabelecido (controle positivo).

A utilização do próprio sujeito como controle de si mesmo possibilita diminuir o tamanho da amostra, a administração de várias doses da substância testada aumenta a probabilidade de detecção do potencial de abuso e a utilização de um controle positivo diminui a probabilidade de que a ausência de sinais de potencial de abuso seja devida a uma insensibilidade dos voluntários ao grupo de drogas ao qual pertence a substância testada.

Entretanto, pesquisas em *crossover* requerem espaçamento de um a vários dias entre as sessões experimentais, para diminuir a probabilidade de efeitos de *carryover* (Griffiths et al., 2003) e, mesmo assim, estes nem sempre podem ser totalmente excluídos, pois a própria sequência de administração pode levar a um efeito de *carryover* psicológico (Wang et al., 2006), independente de aspectos farmacocinéticos. Além disso, o desconforto causado pela necessidade de mais de uma sessão experimental



leva a um maior risco de perda de voluntários por desistência (Wang et al., 2006). Assim, encontram-se na literatura, também, vários estudos de potencial de abuso utilizando um desenho em grupos paralelos, seja na avaliação simultânea de mais de uma substância (Preston et al., 1987; Funderburk et al., 1988) ou na determinação de diferenças no potencial de abuso relacionadas a diferenças entre os voluntários como, por exemplo, ser ou não usuário de uma substância (McColl et al., 2008), ter diagnóstico de abuso ou de dependência (Walsh et al., 2010) ou fazer uso médico ou uso recreativo de uma droga (Comer et al., 2010).

### **1.5.2 Casuística**

Inicialmente, a maioria dos estudos foi feita em prisioneiros abusadores de narcóticos que se voluntariavam para várias pesquisas no Addiction Research Center (ARC) do Public Health Service Hospital de Lexington, Kentucky (Kleber, 1989). Esta categoria de sujeitos experimentais foi substituída, após 1976, por voluntários não provenientes do sistema prisional (Jasinski, 1991), tendo em vista considerações éticas e técnicas envolvendo a possibilidade de que a população apenas não se sentisse totalmente livre ao dar seu consentimento para as pesquisas e pudesse ser excessivamente influenciada pela possibilidade de compensação financeira ou redução de pena (Kleber, 1989).

Atualmente, considera-se que o melhor tipo de amostra para estudos de potencial de abuso seja constituído de voluntários abusadores de múltiplas drogas, incluindo drogas da classe daquela que vai ser testada. Esta população teria o maior risco de desenvolver abuso de um novo composto e, por sua experiência, é a que melhor se prestaria a descrever os efeitos produzidos pela droga estudada, diminuindo a incidência de falsos positivos e falsos negativos (Balster; Bigelow, 2003; Griffiths et al. , 2003; Carter; Griffiths, 2009).

### 1.5.3 Medidas

#### 1.5.3.1 Medidas subjetivas (eventos privados)

A variável de resposta considerada mais relevante é a medida de quanto o sujeito apreciou a droga (*drug liking*), em escala analógica ou Likert, pois os escores de apreciação apresentam uma alta correlação com a ocorrência de abuso no contexto natural, extralaboratorial e, também, com a autoadministração da droga, em laboratório (Roache; Griffiths, 1989a; Roache; Griffiths, 1989b; Roache et al., 1995; Griffiths et al., 2003).

Adicionalmente, recomenda-se a utilização de medidas complementares que tendem a covariar com a apreciação (Jaffe; Jaffe, 1989; Griffiths et al., 2003; Carter; Griffiths, 2009), tais como:

- subescalas para mensuração de efeitos considerados “bons” ou “ruins” pelos voluntários (que simplesmente perguntam aos voluntários se eles/as sentiram efeitos bons e/ou ruins da substância administrada e, em caso positivo, pedem que atribuam uma nota para eles; e.g. Walsh et al., 2008);
- medidas de quanto o sujeito gostaria de usar a substância, novamente (como no caso da subescala de apreciação, pode ser uma medida analógica ou uma escala Likert) ; esta medida pode ser aplicada em vários momentos experimentais e, também, no dia seguinte ao do experimento (para simular o contexto natural em que o sujeito procurará a droga um ou mais dias após seu uso);
- escalas subjetivas de humor como a Profile of Mood States (POMS – McNair et al., 1992) ou escalas analógicas de humor desenvolvidas *ad hoc* pelo laboratório onde está sendo feita a pesquisa (Fischman; Foltin, 1991).
- escalas de sintomas especificamente relacionados aos efeitos da droga pesquisada como, por exemplo, escalas de sedação;
- procedimentos de múltipla escolha, nos quais se dá ao sujeito a possibilidade de escolher entre doses de droga e quantias em dinheiro; quanto maior a quantia necessária para que o sujeito

escolha o dinheiro ao invés da droga, tanto maior se considera ser o potencial de abuso desta;

- atribuição de um valor em dinheiro à droga administrada, simulando as contingências naturais nas quais os usuários adquirem drogas;
- escalas de identificação de drogas como a ARCI ;
- força do efeito da droga medida pelos voluntários (e.g., escalas unipolares indo de “sem efeito” a “efeitos muito fortes”).

### **1.5.3.2 Medidas objetivas (avaliação de eventos públicos)**

As medidas diretamente observadas pelo experimentador têm a função de dar informações sobre a segurança da droga, estabelecer doses equivalentes de diferentes drogas e verificar efeitos adversos conhecidos da classe da droga estudada - como, por exemplo, sedação e relaxamento muscular em ansiolíticos e hipnóticos (Carter; Griffiths, 2009).

Medidas de comprometimento cognitivo, tais como o teste de substituição de símbolos por algarismos (Digit Symbol Substitution Test – DSST; Anexo F) têm sido usadas principalmente no caso de ansiolíticos e hipnóticos, por serem efeitos colaterais bem conhecidos dessas drogas (Griffiths et al., 2003).

Finalmente, medidas de desempenho psicomotor são utilizadas para avaliar diferenças nos efeitos entre drogas, quantificação de efeitos dose-resposta e para verificação de efeitos adversos (Roache, 1991).

### **1.5.3.3 Medidas fisiológicas**

Medidas como, por exemplo, pressão arterial ou dilatação das pupilas, sem relação direta com a investigação de potencial de abuso, podem ser usadas para comparar efeitos da droga investigada com efeitos de compostos de conhecido potencial de abuso e para estudos sobre a segurança da droga pesquisada (Griffiths et al., 2003).

## 1.6 Justificativa do estudo

- Benzodiazepínicos são drogas com ampla utilização e que apresentam potencial de abuso, principalmente em pacientes com quadros graves de ansiedade e usuários de múltiplas drogas.
- Este potencial de abuso é maior para vias de administração com absorção mais rápida como, por exemplo, a via intranasal e há descrição de vários casos de abuso de benzodiazepínicos por via intranasal.
- O midazolam, um benzodiazepínico utilizado pela via intranasal como medicação sedativa e na interrupção de crises epiléticas, principalmente no contexto hospitalar, foi proposto para uso intranasal extra-hospitalar, para controle de crises epiléticas e como ansiolítico de ação rápida.
- Se esta formulação vier a ser produzida e comercializada em contexto extra-hospitalar, pode haver um acesso mais fácil à droga, por parte de populações com risco de desenvolver padrões de uso abusivo.
- O estudo da potencialidade de abuso do midazolam intranasal, assim, poderia ajudar na elaboração de diretrizes para a comercialização e uso da droga para esta via de administração.

Na época em que se iniciou a presente pesquisa não se encontrou, na literatura pertinente, nenhum estudo sobre o potencial de abuso do midazolam intranasal.

Após levantamento recente feito na base de dados Pubmed (United States, 2012) com os termos *nasal midazolam abuse*, *intranasal midazolam abuse*, *inhaled midazolam*, *snorted midazolam* e *sniffed midazolam*, o estudo publicado envolvendo parte dos resultados da presente pesquisa (Braun et al., 2008) continuava sendo o único sobre o tema.

## 1.7 Objetivos

Os objetivos deste estudo foram:

- a) estudar o potencial de abuso de um benzodiazepínico (midazolam) pela via intranasal, em abusadores de cocaína aspirada e compará-lo ao potencial em voluntários saudáveis;
- b) verificar os efeitos da substância sobre o humor, a atenção, a memória e a psicomotricidade, e se causa ou não sintomas físicos.
- c) observar os correlatos farmacocinéticos (curva de concentrações plasmáticas do midazolam e seus principais metabólitos ativos, 4-OH-midazolam e 1-OH-midazolam) desses efeitos;
- d) procurar possíveis associações entre os efeitos sobre o humor e medidas de potencial de abuso.

## 1.8 Aspectos éticos

### 1.8.1 Pesquisa experimental em seres humanos

Conforme a Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial (Associação Médica Brasileira, 2008), que estabelece as normas para a pesquisa em seres humanos, "o progresso médico fundamenta-se em pesquisas que, em algum momento, devem basear-se em experimentação envolvendo seres humanos".

No experimento realizado, o uso de pessoas se justificou pelo fato de que estudos de potencial de abuso em humanos são complemento necessário daqueles executados em animais, (de Wit; Griffiths, 1991; Carter; Griffiths, 2009). Por outro lado, trata-se de substância já utilizada, amplamente, em humanos, inclusive pela via intranasal (em anestesia), admitindo-se que seja de baixo risco (Saint-Maurice et al., 1990; Wilton et al., 1988; de Santos et al., 1991; Harcke et al. 1995). Além disso, a dose utilizada foi muito pequena (15 vezes menor que o comprimido comercializado usado em adultos, para induzir o sono).

Finalmente, experimento semelhante já foi aprovado e realizado em instituição de renome (Bond et al., 1994).

Os voluntários que aceitaram participar foram informados do seu direito de abandonar a pesquisa, a qualquer momento, e da garantia de anonimato.

### **1.8.2 Justificativa do pagamento aos voluntários**

Num relatório sobre as pesquisas em voluntários saudáveis, o *Royal College of Physicians of London* (1986) chama a atenção para a necessidade de não haver nenhuma coerção, visível ou encoberta, no sentido de alguém participar como voluntário numa pesquisa. Salieta, também, que os incentivos financeiros exagerados, especialmente, podem aumentar excessivamente a probabilidade de voluntários quererem participar de um experimento, incentivando "voluntários profissionais". Como exemplo, cita o caso dos estudantes que, frequentemente, têm uma renda baixa e podem sentir-se estimulados a complementá-la desta forma.

Por outro lado se comenta, no mesmo relatório, que "muitos estudos, especialmente em farmacologia, são prolongados e entediantes, podendo envolver coleta de urina, múltiplas venipunções ou outros procedimentos desagradáveis". Tais fatos justificariam que "... os sujeitos deste tipo de pesquisa sejam pagos...", "... pela inconveniência ou desconforto causados". Para evitar um estímulo especial à aceitação de procedimentos de alto risco, o pagamento não deve ser proporcional ao risco envolvido: quando este estiver acima do mínimo, o estímulo à participação deve ser apenas o benefício potencial que os dados obtidos possam trazer para a humanidade. No final do relatório, resume-se que "todo pagamento de sujeitos saudáveis deve basear-se apenas em reembolso de suas despesas, no tempo despendido e no possível desconforto, porém nunca no risco".

Um parecer dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (United States, 2000) também comenta a possibilidade de pagamento a voluntários como:

- a) reembolso de despesas;
- b) meio de reduzir seus sacrifícios financeiros;
- c) compensação de seu tempo e esforço;
- d) incentivo para facilitar um recrutamento adequado e temporalmente compatível com o início e o término do estudo.

Neste estudo, foi feito um pagamento de R\$ 120,00 a cada sujeito, pelo tempo gasto, pelos incômodos eventuais do experimento e para possibilitar a vinda ao hospital sem ônus.

Finalmente, a proposta foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAAPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Memorando CAPPesq – 456/97; Anexo K).

### **1.8.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo C).

## **2. MÉTODOS**

### **2.1. Casuística**

#### **2.1.1 Critérios de inclusão**

##### **2.1.1.1 Voluntários saudáveis**

- Idade entre dezoito e sessenta anos;
- sexo masculino, na medida em que isto possibilitaria eliminar eventuais alterações relacionadas ao ciclo hormonal feminino;
- fluência em português escrito.

##### **2.1.1.2 Abusadores de cocaína**

- Idade entre dezoito e sessenta anos;
- preenchimento de critérios do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994; Anexo A) para abuso ou dependência de cocaína aspirada;
- sexo masculino, na medida em que isto possibilitaria eliminar eventuais alterações relacionadas ao ciclo hormonal feminino;
- abstinência de cocaína e outras substâncias ilícitas há pelo menos quinze dias;
- fluência em português escrito.



## **2.1.2 Critérios de exclusão**

### **2.1.2.1 Voluntários saudáveis**

- Alergia, história de reações múltiplas ou graves à substância experimental ou quaisquer outras condições clínicas que contraindicassem o uso da substância experimental;
- uso diário de mais de vinte cigarros, três unidades de álcool ou cinco xícaras de café;
- uso de substâncias que pudessem interagir com a substância experimental;
- uso de medicações psiquiátricas menos de duas semanas antes do experimento;
- diagnóstico, pela Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica (SCID-I-CV; First et al., 1997; del Bem et al., 2001), de quaisquer alterações psiquiátricas que pudessem levar a incapacidade para assinar a declaração de consentimento ou comprometer a compreensão da pesquisa;
- presença, à anamnese ou exame físico, de alterações que pudessem ser agravadas pelo uso da substância experimental.

### **2.1.2.2 Abusadores de cocaína**

- Alergia, história de reações múltiplas ou graves à substância experimental ou quaisquer outras condições clínicas que contraindicassem o uso da droga experimental;
- uso diário de mais de vinte cigarros, três unidades de álcool ou cinco xícaras de café;
- uso de substâncias que pudessem interagir com a droga experimental.
- uso de medicações psiquiátricas menos de duas semanas antes do experimento;

- diagnóstico, pela Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - SCID-CV (First et al., 1997), em sua tradução autorizada para o português, de quaisquer alterações psiquiátricas que pudessem levar a incapacidade para assinar a declaração de consentimento ou comprometer a compreensão da pesquisa.
- presença, à anamnese ou exame físico, de alterações que pudessem ser agravadas pelo uso da substância experimental.

### 2.1.3 Cálculo do tamanho da amostra

Como não havia estimativas de variância para todas as medidas, foi usado como referência o tempo da variação máxima em relação ao tempo inicial, no teste de Avaliação da Substância - considerado o mais importante para a detecção do potencial de abuso (Carter; Griffiths, 2009) - em pesquisa anterior, com substância do mesmo grupo farmacológico do midazolam (Ciraulo et al., 1988).

Foi usada a fórmula:

$$n = \frac{[z \left(\frac{\alpha}{2}\right) + z \beta]^2 2\sigma^2}{d^2}$$

Sendo:

$$\alpha = 0,05; \beta = 0,05; z(0.025) = 1,96; z(0.05) = 1,64; \sigma = 8,24$$

$$d = 7,5$$

Logo:

$$n = \frac{(1,96 + 1,64)^2 \times 8,24^2}{7,5^2}$$

$$n = \frac{12,96 \times 2 \times 67,9}{56,25}$$

$$n = \frac{1759,97}{56,25} = 32,67$$

Como havia necessidade de um grupo para receber midazolam e um grupo para receber placebo, o resultado seria de  $32,67 / 2 = 16,335$  voluntários por célula, o que foi arredondado para 17 voluntários por célula. Para as quatro células, resultaram 68 voluntários.

- Dezesete Abusadores de Cocaína que receberiam midazolam;
- Dezesete Abusadores de Cocaína que receberiam placebo ativo;
- Dezesete Voluntários Saudáveis que receberiam midazolam;
- Dezesete Voluntários saudáveis que receberiam placebo ativo.

Os voluntários foram aleatorizados para as quatro células através de tabelas de números pseudoaleatórios.

#### **2.1.4 Seleção dos voluntários**

Cinquenta abusadores de cocaína foram encaminhados do Programa Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Substâncias do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP, do Serviço de Farmacodependência da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e da Unidade de Pesquisa em Álcool e Substâncias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Dezesesseis foram excluídos, por apresentarem comorbidades que teriam prejudicado a auto-avaliação. Dos 34 restantes, constatou-se que três não preenchiam suficientes critérios para abuso. Restaram 31 voluntários, sendo 24 (77,42%) com diagnóstico de abuso e 7 (22,58%) com diagnóstico de dependência.

Trinta e quatro voluntários saudáveis foram obtidos através de cartazes espalhados em *campi* paulistanos da Universidade de São Paulo,

na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, assim como encaminhados pelos funcionários do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Os voluntários foram pareados quanto à idade e nível educacional.

### 2.1.5 Características clínicas da amostra

Após preencherem uma folha padronizada de anamnese e exame físico (Anexo B) e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C), os voluntários eram entrevistados com o SCID-CV (First et al., 1997)

Os transtornos diagnosticados encontram-se na tabela 1.

**Tabela 3 - Transtornos identificados nos voluntários saudáveis (N = 34) e nos abusadores de cocaína (N = 31).**

Diagnóstico	Voluntários saudáveis	Abusadores de cocaína
	n	n
Fobia social	2	-
Dependência de álcool, abstinência prolongada	-	2
Transtorno obsessivo-compulsivo	-	1
Transtorno de ansiedade generalizada	-	1

## 2.2. Local do estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Ansiedade (AMBAN) do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, numa sala especialmente montada para o experimento, na enfermaria mista.

### 2.3. Desenho do estudo

Tratou-se de um estudo aleatorizado, simples-cego, em grupos paralelos, controlado com placebo ativo (como o midazolam causa uma leve sensação de ardor ao entrar em contato com a mucosa nasal, devido ao pH baixo da solução aquosa, produziu-se o mesmo efeito através de um placebo ativo, formulado na Farmácia do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, diluindo-se 50 µl de etanol a 70 GL no conteúdo de uma ampola de 30 ml de solução aquosa de NaCl a 30%). Os voluntários eram cegos quanto a receberem midazolam ou placebo.

O desempenho psicomotor e o estado de humor dos voluntários foram testados no tempo basal. Depois disso, foram informados de que fariam testes adicionais após a instilação intranasal de uma substância, que poderia ou não ter efeitos subjetivos.

Foram quatro os subgrupos experimentais:

a) 16 abusadores de cocaína que receberam 1 mg de hidrocloreto de midazolam IN (0,1 ml em cada narina de uma solução aquosa de 5,0 mg/ml de hidrocloreto de midazolam);

b) 15 abusadores de cocaína que receberam o mesmo volume de um placebo ativo;

c) 17 voluntários saudáveis que receberam 1 mg de hidrocloreto de midazolam IN (0,1 ml em cada narina de uma solução aquosa de 5,0 mg/ml de hidrocloreto de midazolam);

d) 17 voluntários saudáveis que receberam o mesmo volume de um placebo ativo.

Usaram-se ampolas de 5 ml de hidrocloreto de midazolam com concentração de 1mg/ml. A administração do midazolam ou do placebo ativo foi feita no tempo 0 do experimento, com uma micropipeta monocanal Clinipet®+, para se ter uma maior precisão. Cada sujeito do grupo recebeu 1 gota de 0,5 ml em cada narina, em posição de decúbito dorsal, instilada vagarosamente, segundo orientação dada no laboratório do Departamento

de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

### 2.3.1. Instrumentos de avaliação

*Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE – Anexo D)*, versão brasileira (Biaggio; Natalício, 1979; Gorenstein; Andrade, 1996), que contém duas sub-escalas: a T (traço), para avaliar sintomas ansiosos presentes no decorrer da vida e a E (estado), para sintomas ansiosos presentes no momento da avaliação basal;

*Inventário para depressão de Beck (BDI – Anexo E)*, versão em português (Beck et al., 1961; Beck et al., 1982), validada para o Brasil (Gorenstein; Andrade, 1996), para avaliar sintomas depressivos basais.

Em todos os tempos experimentais foram usados os seguintes instrumentos de avaliação:

*Visual Analogue Mood Scale (VAMS; Bond; Lader, 1974; Guimarães, 2000; Anexo G)*: escala visual de dezesseis itens referentes ao humor. Utilizou-se uma versão modificada no Projeto Ambulatório de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP<sup>4</sup>, com 19 itens. Cada item consiste de um segmento de reta de 100 mm de comprimento, situando-se numa extremidade uma palavra correspondente a um estado de humor e, na outra, uma correspondente ao estado de humor oposto. O cursor ficava posicionado no meio do segmento e o sujeito era instruído a deslocá-lo ao ponto que ele achasse que melhor correspondia ao seu estado de humor no momento, comparado ao estado normal do sujeito. Foram selecionados os itens 2 (MAIS ANSIOSO → MAIS

---

<sup>4</sup> Clarice Gorenstein, comunicação pessoal (2007).

CALMO), 5 (MAIS ALEGRE → MAIS TRISTE) e 19 (MAIS RETRAÍDO → MAIS SOCIÁVEL).

*Bodily Symptoms Scale (BSS; Bond; Lader, 1974)*: escala analógica visual de treze itens referentes a sintomas corporais; Anexo H). Cada item consiste de um segmento de reta de 100 mm de comprimento, situando-se numa extremidade uma palavra correspondente a um sintoma somático e, na outra, uma correspondente ao estado oposto. O cursor ficava posicionado no meio do segmento e o sujeito era instruído a deslocá-lo ao ponto que ele achasse que melhor correspondia ao seu estado no momento. Foram selecionados os itens 4 (MUITOS TREMORES → NENHUM TREMOR), 9 (MUITA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA → NENHUMA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA) e 10 (MUITA SONOLÊNCIA → MUITA EXCITAÇÃO).

*Tapping test (Frith, 1967)*: usado para medir o nível de alerta. Originalmente, pede-se ao sujeito que bata com a ponta de um lápis numa folha de papel, o maior número de vezes que conseguir, num intervalo de 60 segundos. O teste utilizado, uma versão modificada para computador, foi cedido pelo Laboratório de Psicofarmacologia, Psicopatologia Experimental e Terapêutica Psiquiátrica do Laboratório de Investigações Médicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (LIM-23) Os voluntários eram orientados a dar batidelas na tecla de espaços do computador, na maior frequência que conseguissem, durante um intervalo de 60 segundos.

*Digit-Symbol Substitution Test (DSST; Anexo F)*. O DSST é um subteste do Inventário de Inteligência de Adultos de Wechsler (Wechsler, 1955). Numa folha de papel estão impressos algarismos (de 1 a 9), abaixo dos quais se situam símbolos correspondentes a cada algarismo. O sujeito é solicitado a preencher fileiras de quadrados vazios, com os algarismos situados acima deles, utilizando a legenda que se encontra no alto da folha. Avalia habilidades de codificação, destreza e velocidade motora. Foram

fornecidas folhas impressas com o teste, com correspondências dígito-símbolo diferentes para cada tempo experimental, visando a diminuir o efeito de aprendizado. Foi usado como referência para atribuição de pontos o número de símbolos corretamente substituídos em 90 segundos

Apenas nos tempos experimentais seguintes à administração da substância, foram aplicadas as seguintes escalas:

*Apreciação da Substância* - escala analógica visual, com um segmento de reta de 100 mm. As instruções foram para que o sujeito avaliasse o quanto gostou do efeito da substância instilada em seu nariz. Na extremidade esquerda, constava a palavra NADA e na direita a palavra MUITO (Anexo I). A resposta às questões, com uso do cursor, era registrada de modo idêntico ao descrito para a BSS.

*Vontade de Repetir o Uso da Substância* - escala analógica visual com um segmento de reta de 100 mm. As instruções foram para que o sujeito avaliasse o quanto tinha vontade de repetir o uso da substância instilada. Na extremidade esquerda do segmento, constava a palavra NENHUMA e, na direita, a palavra MUITA (Anexo J). A resposta às questões, com uso do cursor, era registrada de modo idêntico ao descrito para a BSS.

Nos tempos experimentais, os testes e escalas (com exceção do DSST - Anexo F - executado em folhas impressas), foram executados em dois *notebooks* programados especialmente para esta pesquisa por programadores do Serviço de Informática do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Os resultados dos questionários eram automaticamente tabulados numa planilha Excel®.



### 2.3.2. Farmacocinética do midazolam

Para verificar a absorção intranasal do midazolam, foram medidas no plasma as concentrações de midazolam e de seus principais metabólitos ativos, 4-OH-midazolam e 1-OH-midazolam.

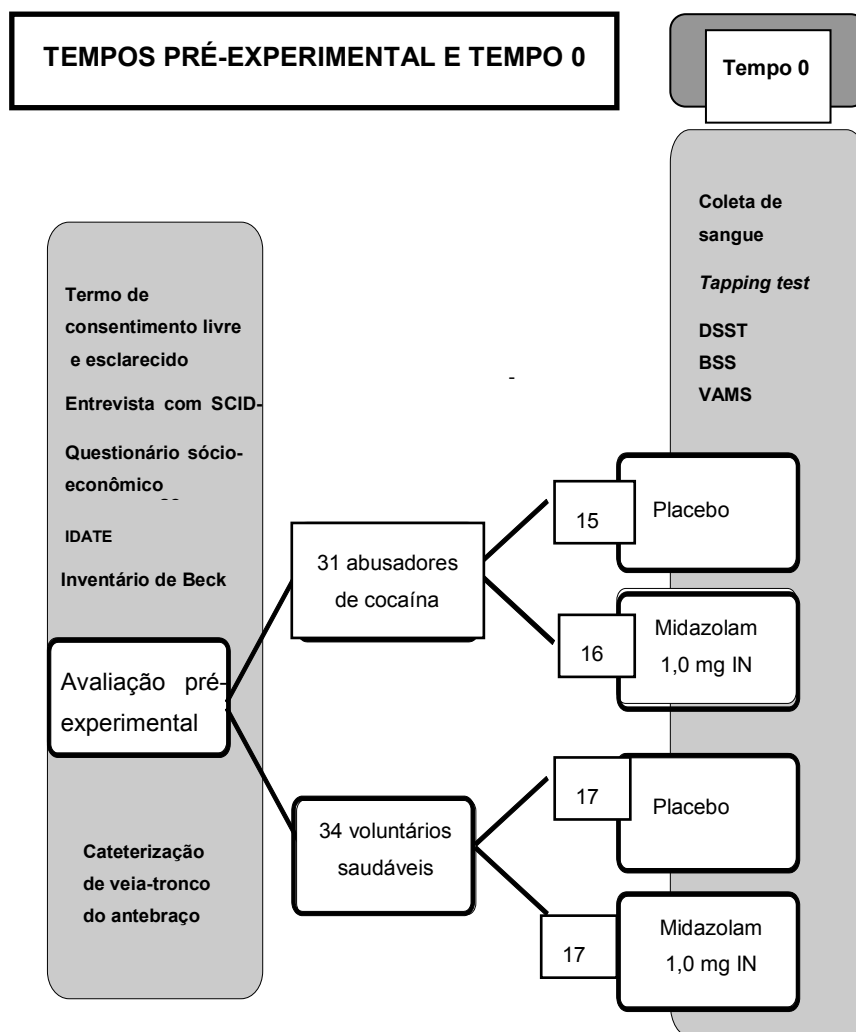
Antes da administração do midazolam ou do placebo ativo e 5, 15, 30, 60, 120 e 240 minutos após esta, foram obtidas amostras de sangue através de uma agulha Jelco<sup>R</sup> curta nº 22, mantida com um catéter heparinizado em veia-tronco do antebraço não dominante. Este procedimento foi executado tanto nos voluntários que receberam midazolam quanto naqueles que receberam placebo ativo, para efeito de controle. As amostras extraídas daqueles que receberam midazolam foram colocadas em tubos com fluoroxalato e centrifugadas, a seguir. Uma vez separado, o plasma foi colocado num outro conjunto de tubos com fluoroxalato, sendo congelado a -20° C até o momento do ensaio. As amostras de sangue dos voluntários que não receberam midazolam foram desprezadas de acordo com procedimentos para materiais potencialmente infectados.

As amostras de sangue dos voluntários que receberam midazolam foram analisadas no laboratório do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

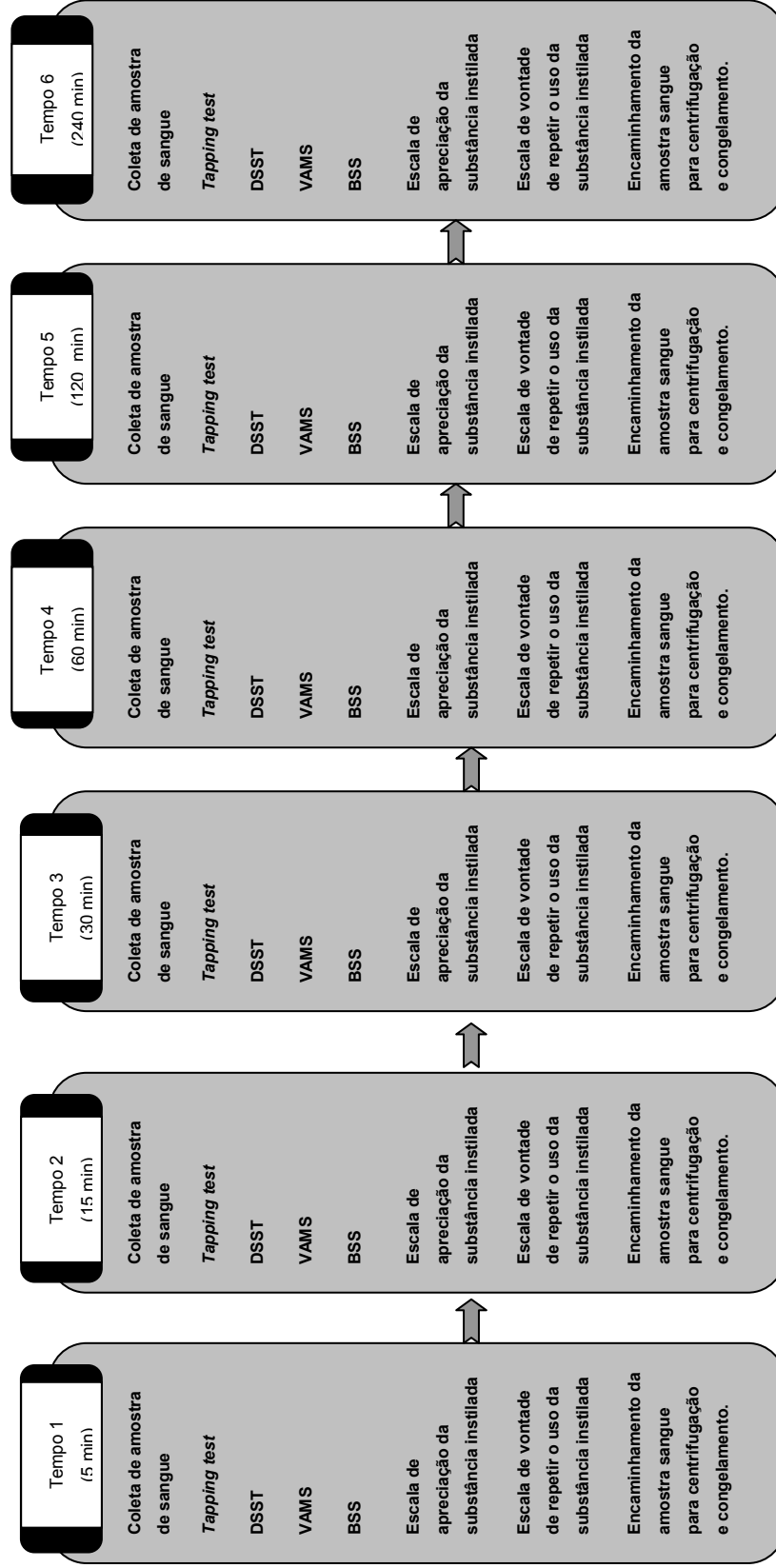
O midazolam e seus metabólitos foram medidos através de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa *tandem* (LC-MS-MS). Para cada sujeito (N = 33), calculou-se a área sob a curva (ASC) para os níveis plasmáticos de midazolam e seus metabólitos.

## 2.4. Fluxograma do estudo

Figura 2. Fluxograma do estudo



## TEMPOS 1 A 6



Encaminhamento do plasma para dosagem do midazolam + metabólitos

Análise dos resultados do estudo

## 2.5. Análise Estatística

Na análise das variáveis demográficas e das pontuações nos inventários pré-experimentais usaram-se, para variáveis contínuas, ANOVA de uma via e, para variáveis categóricas, teste do  $X^2$  com correção de continuidade para tabelas 2 X 2 .

Na análise das pontuações no BDI e no IDATE, usou-se a ANOVA de uma via.

Para analisarem-se as diferenças nos níveis de midazolam e metabólitos, usou-se o teste  $t$  de Student para variáveis independentes.

Para a análise das diferenças de comportamento entre os grupos, realizou-se uma análise de perfis para medidas repetidas. O abuso de cocaína (1 – sim; 0 – não) e a substância administrada (1 – midazolam; 0 – placebo ativo) entraram como fatores entre grupos. O tempo entrou como fator dentro grupos.

As variáveis de resposta primárias foram as médias de Apreciação da Substância e Vontade de Repetir o Uso da Substância, em relação ao tempo basal. As variáveis de resposta secundárias foram as diferenças médias em relação ao tempo basal nas pontuações de cada item do VAMS, de cada item do BSS e dos desempenhos no DSST e no *tapping test*.

Para avaliar quais itens do VAMS influenciaram a Apreciação da Substância e a Vontade de Repetir o Uso da Substância, utilizou-se um modelo de regressão linear (Neter et al., 1996), sendo Apreciação da Substância e Vontade de Repetir o Uso da Substância as variáveis de resposta (dependentes) Os dezenove itens do VAMS e os fatores “Grupo” (abusadores de cocaína x voluntários saudáveis) e “Substância” (midazolam x placebo ativo) foram as variáveis explicativas (independentes). Usou-se como momento de referência o instante de variação máxima de VAMS 1 (MAIS ALERTA → MAIS SONOLENTO) em relação ao tempo basal.

Inicialmente, as variáveis foram selecionadas pelo método passo-a-passo (*stepwise*), por remoção para trás (*backward*), segundo o Critério da Informação de Akaike (AIC; Akaike, 1974), no qual o modelo que apresenta

o menor índice AIC é aquele que melhor se aproxima do ajuste perfeito (*fitness of model*). Em seguida, foram eliminadas uma a uma as variáveis não significantes, iniciando-se pelas menos significantes.

Foi feita também uma análise de regressão linear na totalidade dos voluntários, tendo como variável preditora Apreciação da Substância e como variável de resposta a Vontade de Repetir o Uso da Substância.

Estas análises foram feitas no pacote estatístico R 2.12 (R Development Core Team, 2010).

Nessas duas últimas análises, foram excluídos 4 voluntários. Estes voluntários apresentaram escores iguais de VAMS 1 em todos os tempos, de modo que não foi possível determinar um instante de variação máxima de VAMS 1.

Os testes foram realizados considerando-se um alfa de 5%. Foram considerados tendências resultados com  $p$  iguais ou maiores que 0,05 e menores que 1.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Variáveis demográficas

Não houve diferenças significativas entre os quatro subgrupos em relação a idade, etnia, educação, renda mensal ou religião (Tabela 4).

**Tabela 4 - Características demográficas da amostra.**

Variáveis	Abusadores de cocaína + placebo (N=15)	Abusadores de cocaína + midazolam (N=16)	Voluntários saudáveis + placebo (N=17)	Voluntários saudáveis + midazolam (N=17)	Teste	p
<b>Idade (anos)</b>						
<i>Média [SE]</i>	29,7 [2,1]	31,5 [2,1]	27,7 [1,7]	28,5 [1,6]	$F_{[3,61]} = 0,790$	NS
<i>Mín-Máx</i>	20-47	21-48	18-43	20-42		
<b>Etnia</b>						
<i>Branca</i>	10 (66,7%)	12 (75%)	12 (70,6%)	12 (70,6%)	$\chi^2 = 0,261$	NS
<i>Não branca</i>	5 (33,3%)	4 (25%)	5 (29,4%)	5 (29,4%)		
<b>Educação</b>						
<i>Elementar ou secundária</i>	11 (73,3%)	7 (43,7%)	10 (58,8%)	7 (41,2%)	$\chi^2 = 4,216$	NS
<i>Faculdade ou pós-graduação</i>	4 (26,7%)	9 (56,3%)	7 (41,2%)	10 (58,8%)		
<b>Renda mensal (USD, 2011)</b>						
<i>Média [SE]</i>	1429,40 [299,97]	2418,06 [685,02]	1589,65 [258,98]	1647,82 [351,64]	$F_{[3,61]} = 1,027$	NS
<i>Mín-Máx</i>	130-3900	286-10400	442-5200	286-6500		
<b>Religião</b>						
<i>Católica</i>	10 (66,7%)	6 (37,5%)	11 (64,7%)	8 (47,1%)	$\chi^2 = 3,834$	NS
<i>Não católica</i>	5 (33,3%)	10 (62,5%)	6 (35,3%)	9 (52,9%)		

### 3.2. Medidas basais de sintomas depressivos e de ansiedade

Os abusadores de cocaína apresentaram pontuação mais alta, tanto em sintomas ansiosos quanto nos depressivos (Tabela 5).

**Tabela 5 - Medidas basais de sintomas depressivos e ansiosos da amostra.**

Variáveis	Abusadores de cocaína + placebo (N=15)	Abusadores de cocaína + midazolam (N=16)	Voluntários saudáveis + placebo (N=17)	Voluntários saudáveis + midazolam (N=17)	Teste	p
IDATE-TRAÇO	37,8[2,3]	38,1[2,4]	34,1[1,8]	32,8[1,2]	$F_{[3,61]} = 1,830$	NS
IDATE-ESTADO	38,2[2,5]	39,9[1,8]	34,4[1,6]	34,6[1,5]	$F_{[3,61]} = 2,106$	NS
BDI	9,4[1,5]	7,3[1,2]	4,6[0,9]	2,9[0,8]	$F_{[3,61]} = 6,393$	0,001

### 3.3. Níveis de midazolam e metabólitos

Para os voluntários que receberam a substância ativa (N=33), não se encontraram diferenças entre Abusadores de Cocaína e Voluntários Saudáveis na ASC nos níveis plasmáticos de midazolam, 4-OH-midazolam, 1-OH-midazolam ou para a soma das substâncias (Tabela 3).

**Tabela 6. Nível plasmático de midazolam e metabólitos (ng/ml) em abusadores de cocaína e voluntários saudáveis.**

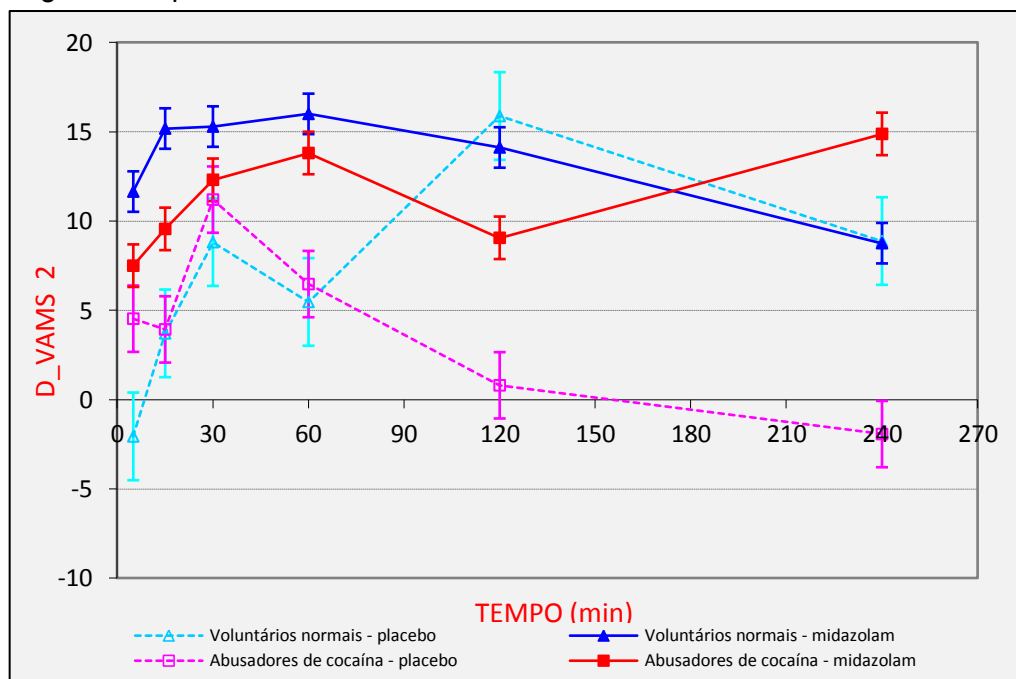
Variável	Abusadores de cocaína (N = 16)	Voluntários saudáveis (N = 17)	Teste t (bicaudal)	p
<b>Midazolam</b> <i>Média [EP]</i>	1966,5 [204,5]	1534,5 [202,9]	$T_{[31]} = 1,499$	NS
<b>4-OH midazolam</b> <i>Média [EP]</i>	56,1 [24,6]	62,4 [28,7]	$T_{[31]} = - 0,143$	NS
<b>1-OH-midazolam</b> <i>Média [EP]</i>	272,5 [186,9]	76,2 [9,6]	$T_{[31]} = - 1,083$	NS
<b>Midazolam + 4-OH-midazolam + 1-OH-midazolam</b> <i>Média [EP]</i>	2295,9[299,1]	1673,1 [225,3]	$T_{[31]} = 1,676$	NS

### 3.4. Comportamentos dos grupos ao longo do tempo

#### Visual Analogue Mood Scale (VAMS)

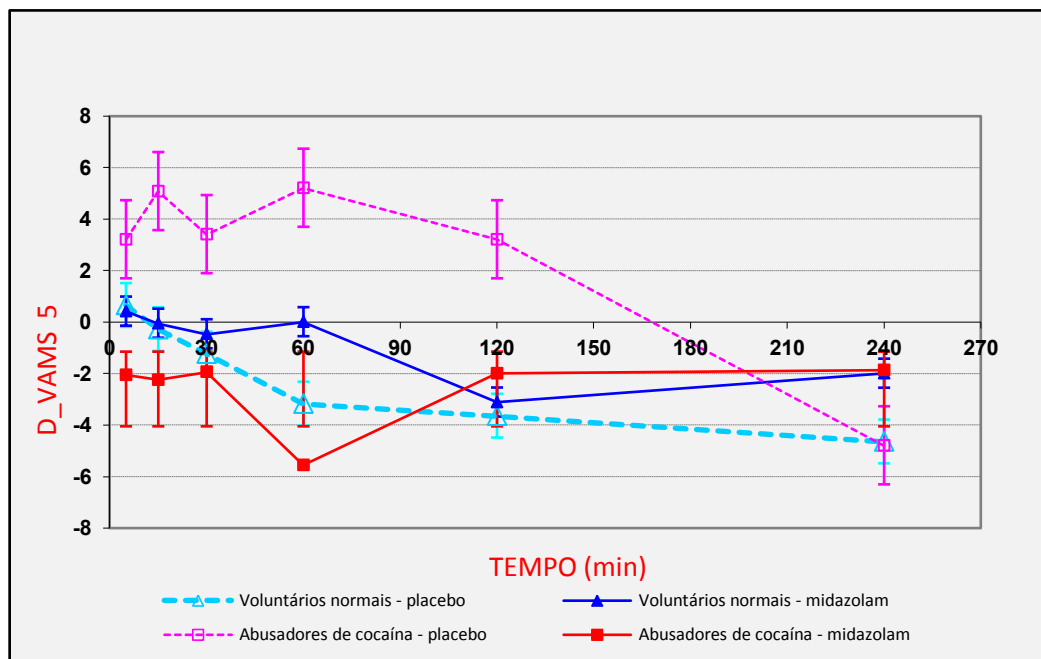
À inspeção, no VAMS 2 (MAIS ANSIOSO → MAIS CALMO), entre o 60º e o 120º minuto, o subgrupo dos voluntários saudáveis que receberam placebo fica mais calmo, em relação aos outros três subgrupos; o que também ocorre, entre o 120º e o 240º minuto, com o subgrupo dos abusadores de cocaína que receberam midazolam, comparado aos outros três subgrupos ( $F_{[5;57]} = 2,75$ ,  $p = 0,027$ ; Figura 3, Tabela 7). Nos VAMS 5 (MAIS ALEGRE → MAIS TRISTE; Figura 4, Tabela 7) e 19 (MAIS RETRAÍDO → MAIS SOCIÁVEL; Figura 5, Tabela 7), não se observaram resultados significativos.

**Figura 3.** Evolução da variável VAMS 2 - MAIS ANSIOSO → MAIS CALMO, ao longo do tempo.

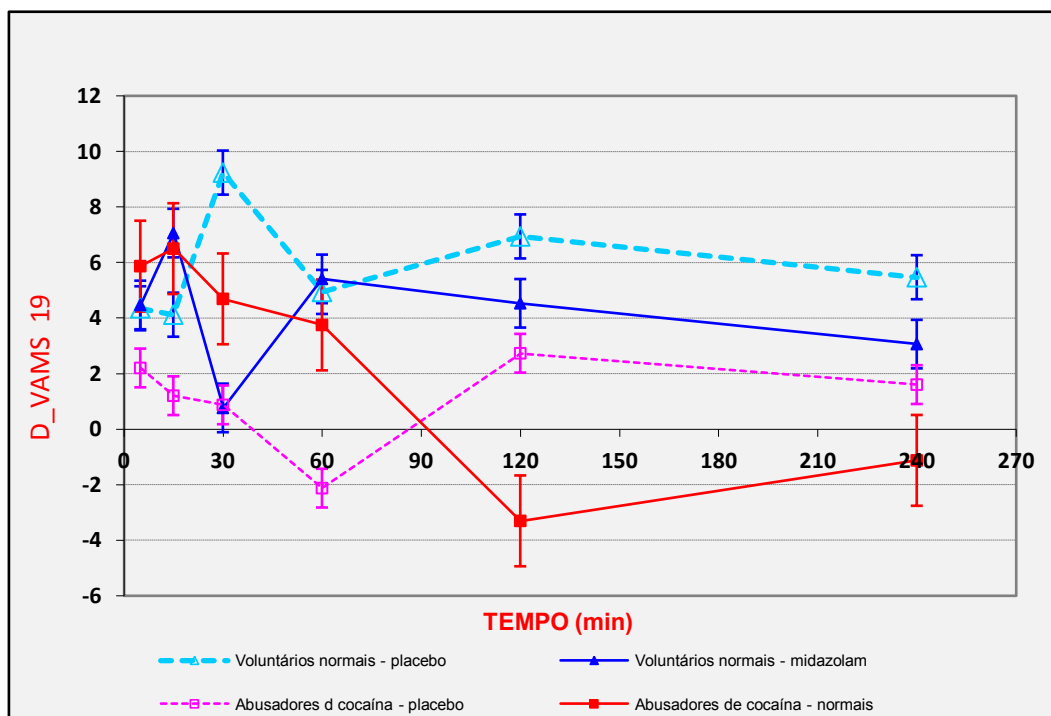




**Figura 4.** Evolução da variável VAMS 5 (MAIS ALEGRE → MAIS TRISTE), ao longo do tempo.



**Figura 5.** Evolução da variável VAMS 19 (MAIS RETRAÍDO → MAIS SOCIÁVEL), ao longo do tempo.



**Tabela 7 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para as questões 2, 5 e 19 da Escala Analógica de Humor.**

Testes multivariados <sup>a</sup>	G.L.	D_VAMS 2		D_VAMS 5		D_VAMS 19	
		MAIS ANSIOSO → MAIS CALMO	<i>p</i>	MAIS ALEGRE → MAIS TRISTE	<i>p</i>	MAIS RETRAÍDO → MAIS SOCIÁVEL	<i>p</i>
<b>Efeito</b>		<b>F</b>	<b>p</b>	<b>F</b>	<b>p</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>Tempo</b>	(5;57)	2,241	0,063	1,860	NS	0,519	NS
<b>Tempo *abuso de cocaína</b>	(5;57)	1,162	NS	0,871	NS	0,418	NS
<b>Tempo *substância</b>	(5;57)	0,628	NS	1,092	NS	1,590	NS
<b>Tempo *abuso de cocaína *substância</b>	(5;57)	2,751	<b>0,027</b>	1,024	NS	1,417	NS
<b>Abuso de cocaína</b>	(1;61)	0,313	NS	0,263	NS	1,251	NS
<b>Substância</b>	(1;61)	2,433	NS	0,502	NS	0,012	NS
<b>Abuso de cocaína *substância</b>	(1;61)	0,012	NS	1,285	NS	0,341	NS

<sup>a</sup>N = 65

Foram feitas também as análises de perfil e a inspeção visual das questões restantes da escala VAMS, a título de exploração.

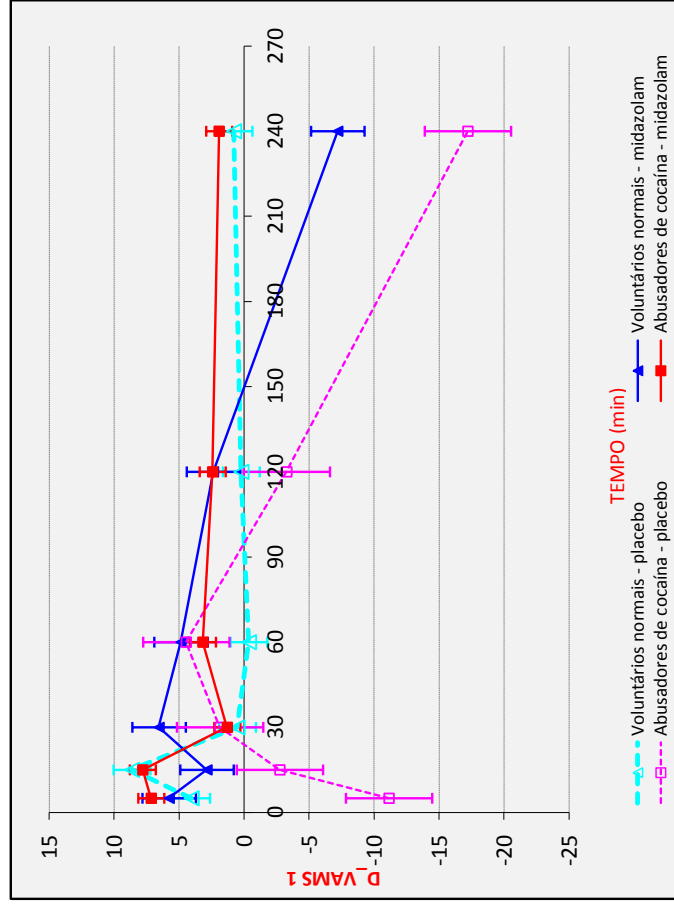
VAMS 1. À inspeção, entre o 5° e o 30° minuto, o subgrupo dos abusadores de cocaína que receberam placebo se

encontra mais alerta, em relação aos outros três subgrupos: ( $F_{[5;60]} = 4,23$ ,  $p = 0,0024$ ; Tabela 8 e Figura 6).

**Tabela 8 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 1 (MAIS ALERTA → MAIS SONOLENTO).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	0,381	NS
Substância	(1;60)	0,970	NS
Tempo	(5;60)	3,983	<b>0,0035</b>
Abuso*substância	(1;60)	0,874	NS
Abuso*tempo	(5;60)	0,562	NS
Substância*tempo	(5;60)	0,771	NS
<b>Abuso*substância*tempo</b>	<b>(5;60)</b>	<b>4,230</b>	<b>0,0024</b>

**Figura 6.** Evolução da variável VAMS 1 (MAIS ALERTA → MAIS SONOLENTO), ao longo do tempo



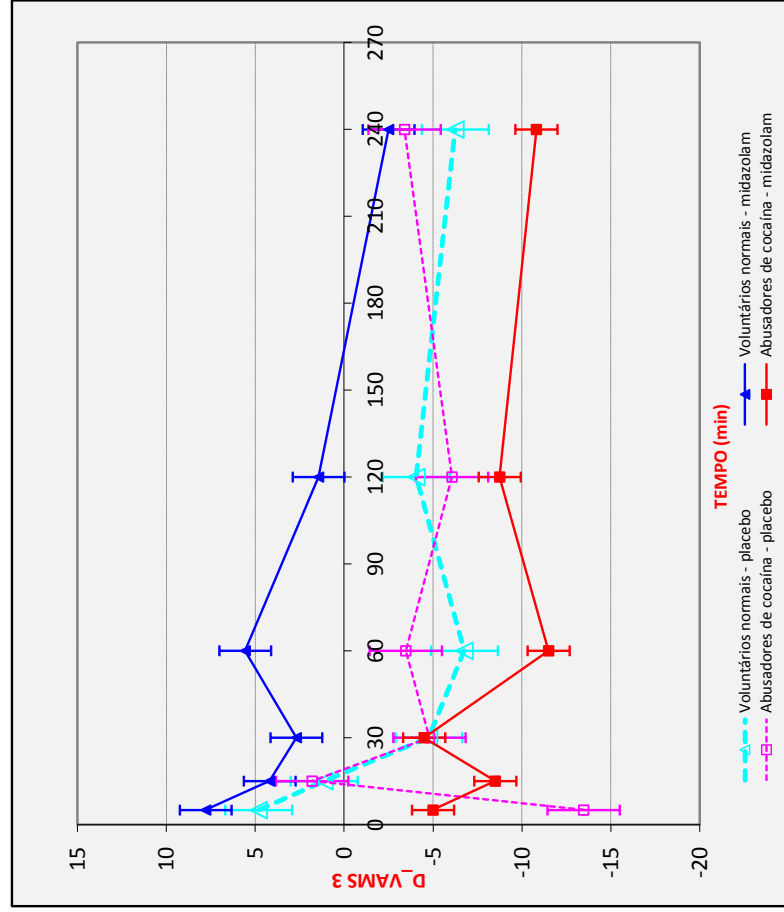
VAMS 3. À inspeção, entre o 5º e o 15º minuto, o subgrupo dos abusadores de cocaína que receberam placebo fica

mais confuso, em relação aos outros três subgrupos ( $F_{[5;61]} = 2,85, p = 0,0226$ ; Tabela 10 e Figura 8).

**Tabela 9 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 3 (MENTE MAIS CLARA →MAIS CONFUSO)**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	2,831	0,0978
Substância	(1;60)	0,102	NS
Tempo	(5;61)	2,910	<b>0,0204</b>
Abuso*substância	(1;60)	1,271	NS
Abuso*tempo	(5;61)	1,953	0,0993
Substância*tempo	(5;61)	1,783	NS
Abuso*substância*tempo	(5;61)	2,850	<b>0,0226</b>

**Figura 7. Evolução da variável VAMS 3 (MENTE MAIS CLARA →MAIS CONFUSO), ao longo do tempo.**

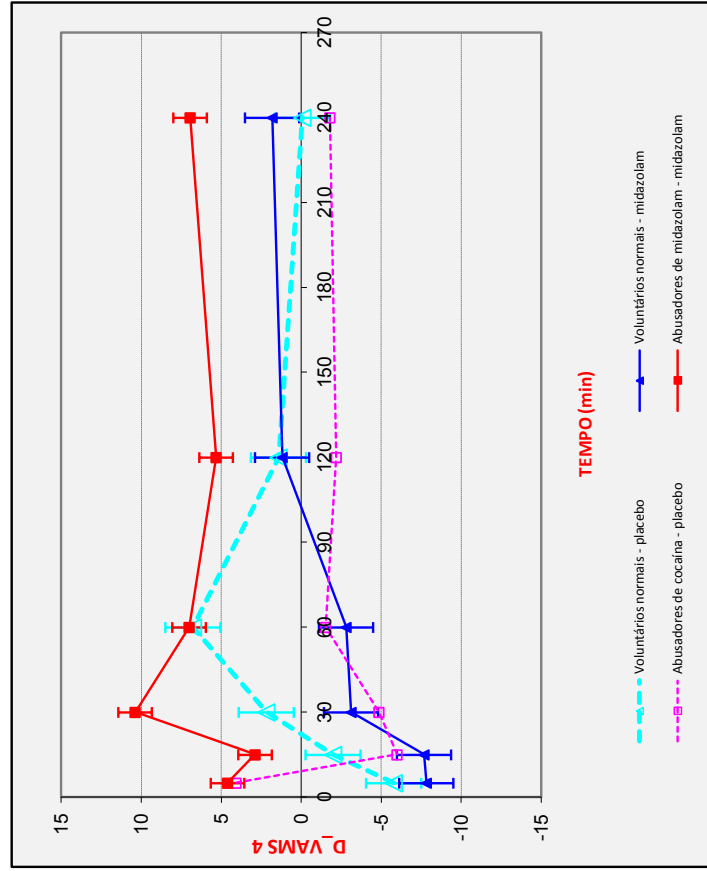


VAMS 4. Não houve efeitos significativos.

**Tabela 10 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 4 (MAIS DESAJEITADO → MAIS COORDENADO).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	0,581	NS
Substância	(1;60)	0,281	NS
Tempo	(5;60)	1,640	NS
Abuso *substância	(1;60)	1,740	NS
Abuso *tempo	(5;60)	1,340	NS
Substância *tempo	(5;60)	1,732	NS
Abuso *substância *tempo	(5;60)	1,231	NS

**Figura 8.** Evolução da variável VAMS 4 (MAIS DESAJEITADO → MAIS COORDENADO), ao longo do tempo.



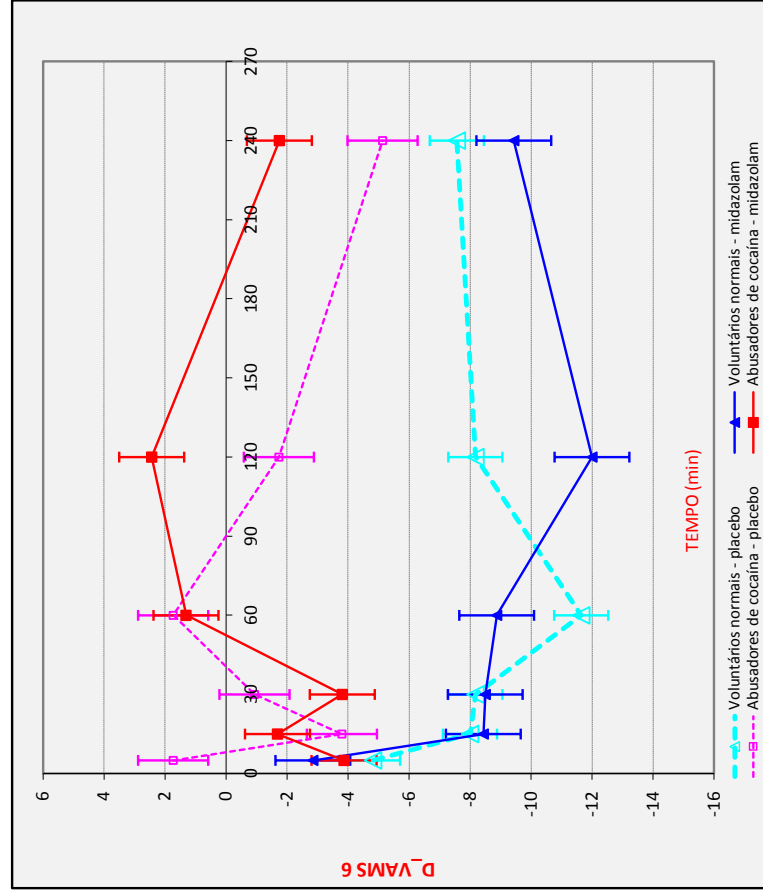
VAMS 6 – Houve uma tendência de os sujeitos abusadores de cocaína apresentarem níveis de agitação maior que os

voluntários saudáveis ( $F_{[5;60]} = 3,70, p = 0,0590$ ).

**Tabela 11 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 6 ( MAIS TRANQUILO → MAIS AGITADO)**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	3,701	0,0590
Substância	(1;60)	0,001	NS
Tempo	(5;60)	0,842	NS
Abuso*substância	(1;60)	0,004	NS
Abuso*tempo	(5;60)	0,911	NS
Substância*tempo	(5;60)	0,182	NS
Abuso*substância*tempo	(5;60)	0,963	NS

**Figura 9. Evolução da variável VAMS 6 (MAIS TRANQUILO → MAIS AGITADO), ao longo do tempo.**



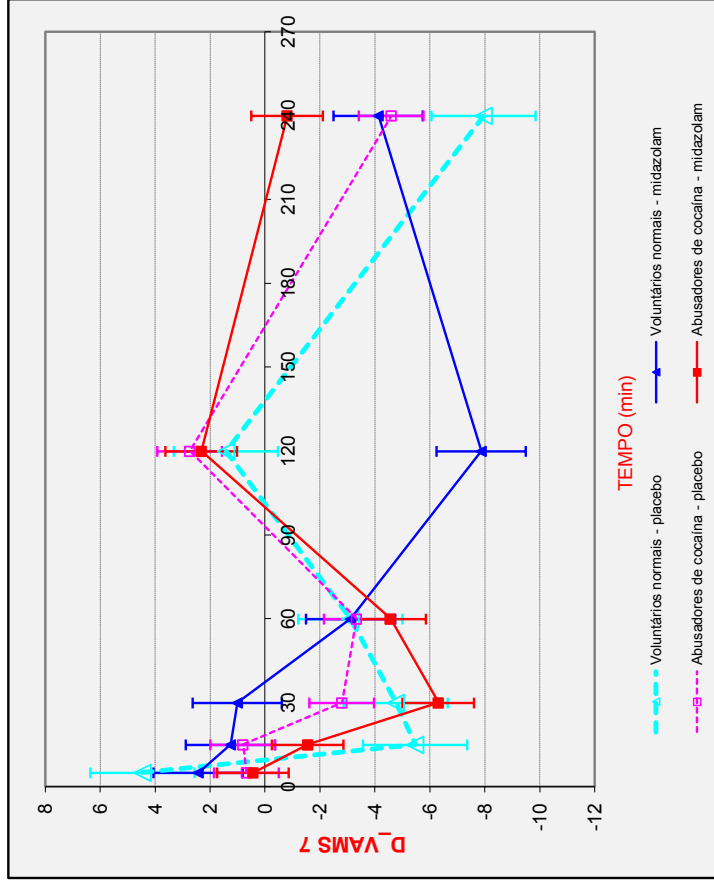
VAMS 7. Houve apenas uma tendência a um efeito da

Variável Tempo sobre as outras variáveis ( $F_{[5;60]} = 1,95$ ,  $p = 0,0991$ ).

**Tabela 12 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 7 (CONCENTRAÇÃO MAIS FÁCIL – CONCENTRAÇÃO MAIS DIFÍCIL).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	0,061	NS
Substância	(1;60)	0,001	NS
Tempo	(5;60)	1,953	0,0991
Abuso*substância	(1;60)	0,072	NS
Abuso*tempo	(5;60)	0,931	NS
Substância*tempo	(5;60)	0,724	NS
Abuso*substância*tempo	(5;60)	1,383	NS

**Figura 10.** Evolução da variável VAMS 7 (CONCENTRAÇÃO MAIS FÁCIL – CONCENTRAÇÃO MAIS DIFÍCIL), ao longo do tempo.



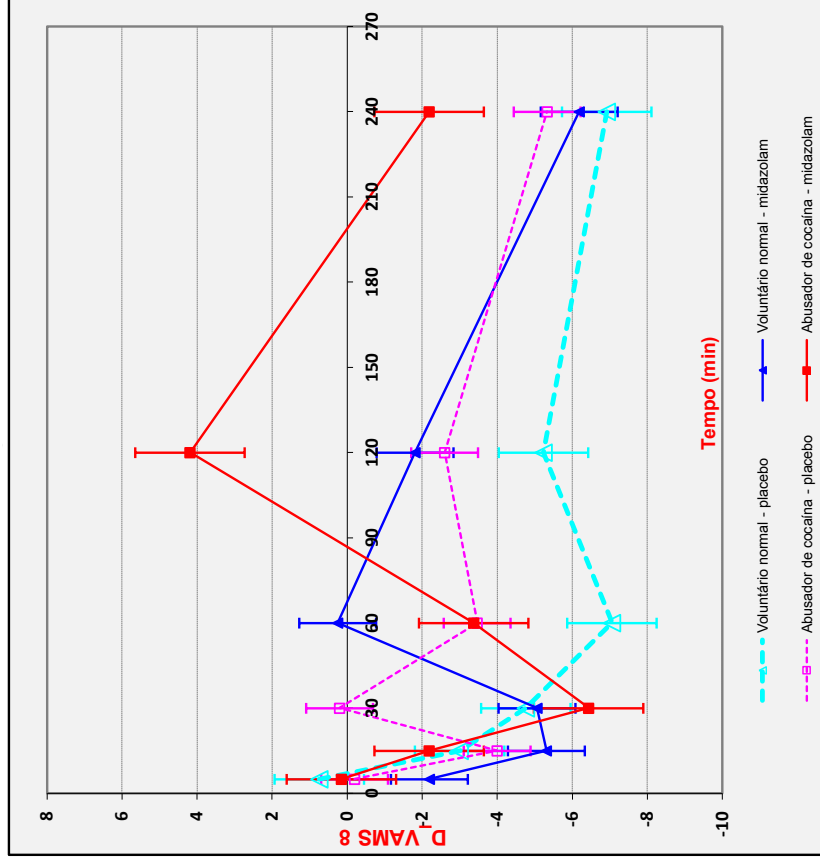
VAMS 8 – Observa-se apenas um efeito da variável

**Tabela 13 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 8 (MAIS SATISFEITO → MAIS INSATISFEITO).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	0,345	NS
Substância	(1;60)	0,101	NS
Tempo	(5;61)	2,865	<b>0,0219</b>
Abuso*substância	(1;60)	0,003	NS
Abuso*tempo	(5;61)	0,624	NS
Substância*tempo	(5;61)	1,713	NS
Abuso*substância*tempo	(5;61)	1,001	NS

Tempo.

**Figura 11. Evolução da variável VAMS 8 (MAIS SATISFEITO → MAIS INSATISFEITO), ao longo do tempo.**





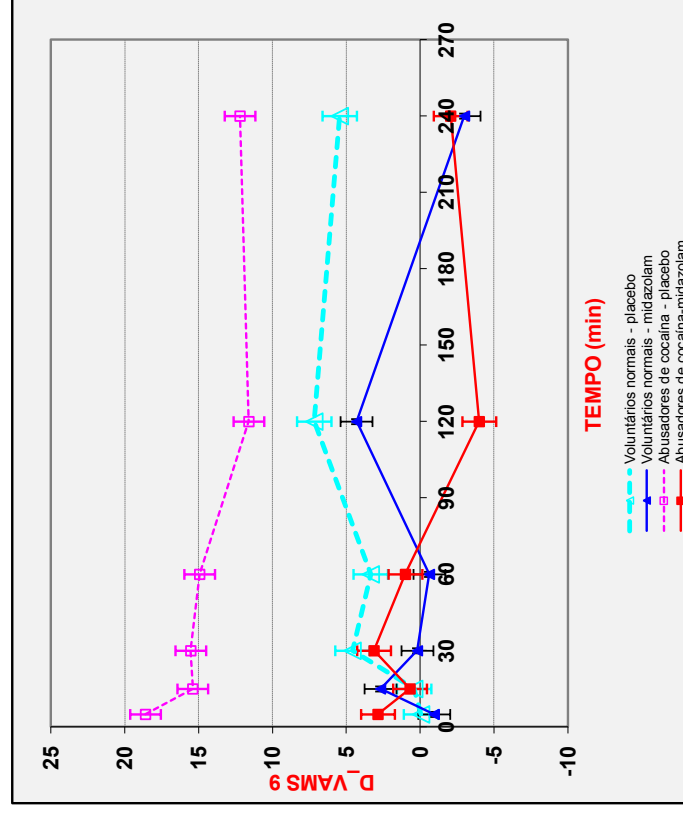
VAMS 9 – Os abusadores de cocaína que receberam placebo encontram-se mais indiferentes do que os outros três subgrupos, independentemente do tempo ( $F_{[1;60]} = 4,24, p = 0,0439$ ). Entre o 60° e o 120° minuto, há uma tendência de os voluntários saudáveis ficarem mais preo-

cupados que os abusadores de cocaína e, entre o 120° e o 240° minuto, de os abusadores de cocaína ficarem mais indiferentes que os voluntários saudáveis ( $F_{[5;60]} = 2,07, p = 0,0818$ ).

**Tabela 14 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 9 (MAIS PREOCUPADO → MAIS INDIFERENTE).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	3,992	0,0502
Substância	(1;60)	10,001	<b>0,0025</b>
Tempo	(5;60)	0,675	NS
Abuso *substância	(1;60)	4,243	<b>0,0439</b>
Abuso *tempo	(5;60)	2,072	0,0818
Substância *tempo	(5;60)	0,543	NS
Abuso *substância *tempo	(5;60)	0,612	NS

**Figura 12. Evolução da variável VAMS 9 (MAIS PREOCUPADO → MAIS INDIFERENTE), ao longo do tempo.**



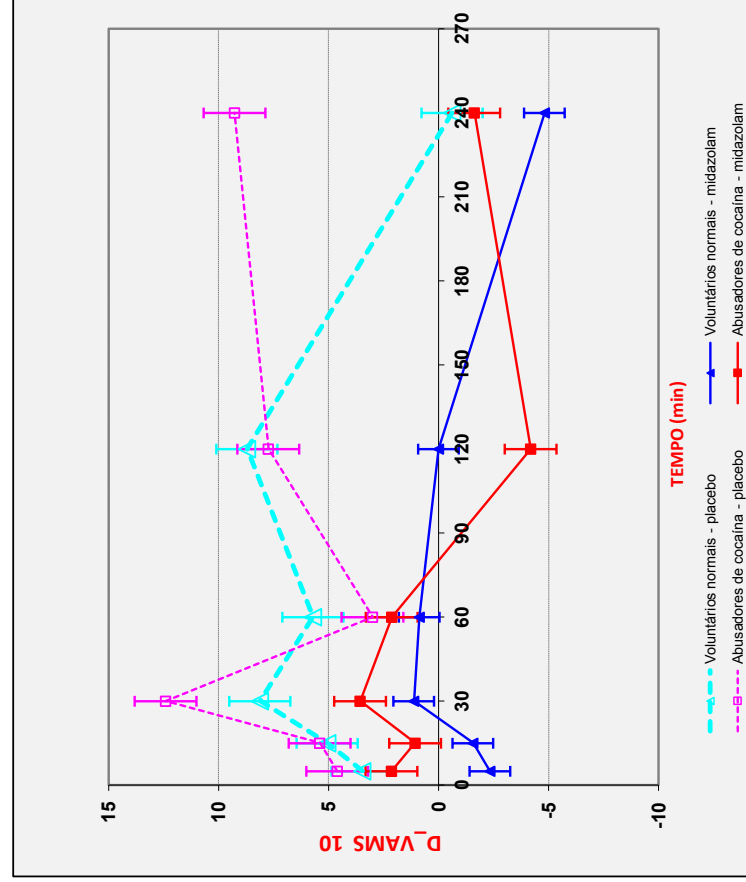
VAMS 10 – Apenas a variável tempo teve um efeito significativo sobre as outras variáveis

**Tabela 15 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 10 (MAIS TOLERANTE → MAIS IRRITADO).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	0,255	NS
Substância	(1;60)	3,061	0,0856
Tempo	(5;60)	2,552	<b>0,0372</b>
Abuso*substância	(1;60)	0,005	NS
Abuso*tempo	(5;60)	1,371	NS
Substância*tempo	(5;60)	1,164	NS
Abuso*substância*tempo	(5;60)	1,162	NS

( $F_{[5;60]} = 2,55, p = 0,0372$ ).

**Figura 13.** Evolução da variável VAMS 10 (MAIS TOLERANTE → MAIS IRRITADO), ao longo do tempo.



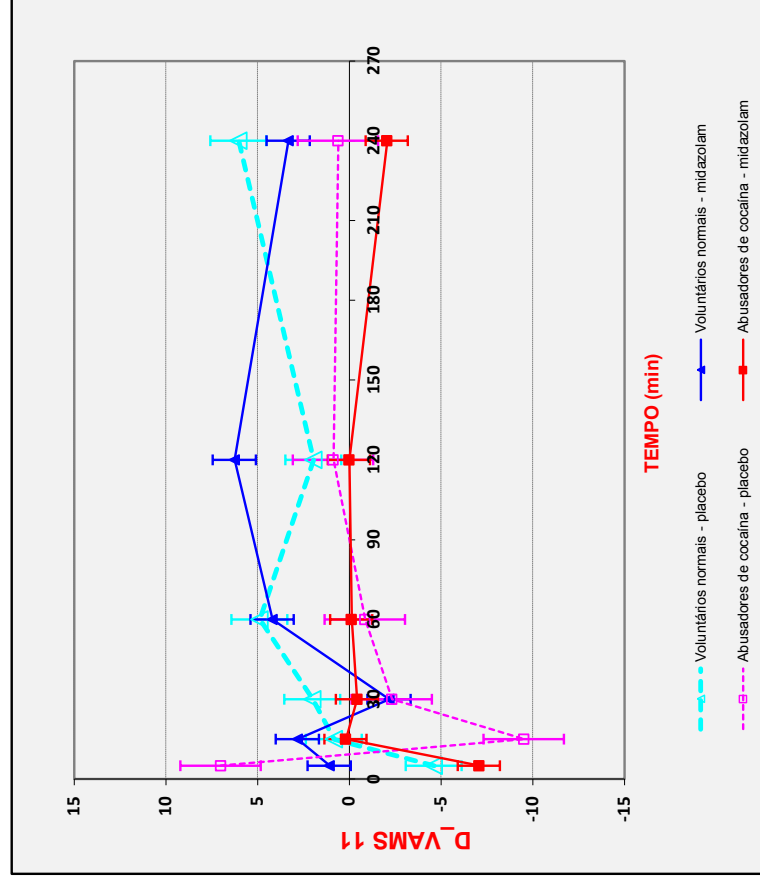
VAMS 11 – Entre o 120° e o 240° minuto, houve uma tendência de os sujeitos que receberam midazolam ficarem

com a mente mais acelerada e daqueles que receberam placebo ficarem com a mente mais lenta ( $F_{[5;60]} = 2,26$ ,  $p = 0,0598$ )

**Tabela 16 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 11 – MENTE MAIS LENTA → MENTE MAIS ACELERADA**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	0,845	NS
Substância	(1;60)	0,002	NS
Tempo	(5;60)	1,173	NS
Abuso*substância	(1;60)	0,053	NS
Abuso*tempo	(5;60)	1,084	NS
Substância*tempo	(5;60)	2,261	0,0598
Abuso*substância*tempo	(5;60)	2,015	0,0899

**Figura 14.** Evolução da variável VAMS 11 (MENTE MAIS LENTA → MENTE MAIS ACELERADA), ao longo do tempo.



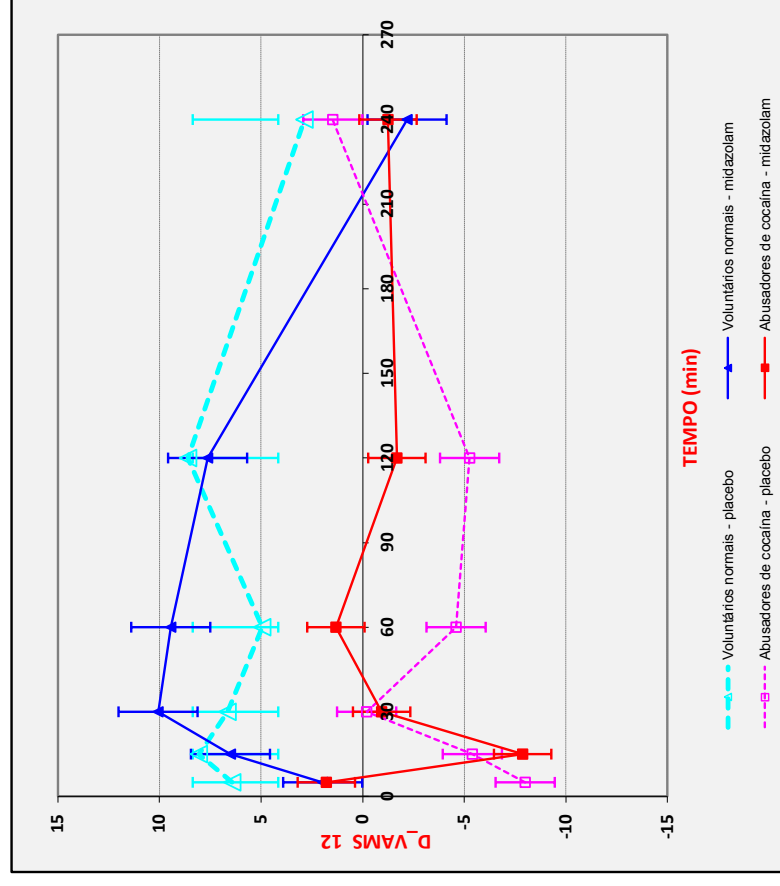
VAMS 12. Independente do tempo, os abusadores de cocaína apresentaram-se mais excitados que os voluntários saudáveis ( $F_{[1;60]} = 5,53$ ,  $p = 0,0220$ ). Houve

também uma tendência, entre o 120° e 240° minuto de os abusadores de cocaína ficarem mais relaxados e os voluntários normais, mais excitados ( $F_{[5;61]} = 2,01$ ,  $p = 0,0906$ ).

**Tabela 17 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 12 (MAIS EXCITADO → MAIS RELAXADO).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	5,535	<b>0,0220</b>
Substância	(1;60)	0,055	NS
Tempo	(5;61)	0,991	NS
Abuso*substância	(1;60)	0,162	NS
Abuso*tempo	(5;61)	2,013	0,0906
Substância*tempo	(5;61)	1,294	NS
Abuso*substância*tempo	(5;61)	0,713	NS

**Figura 15.** Evolução da variável VAMS 12 (MAIS EXCITADO → MAIS RELAXADO), ao longo do tempo.

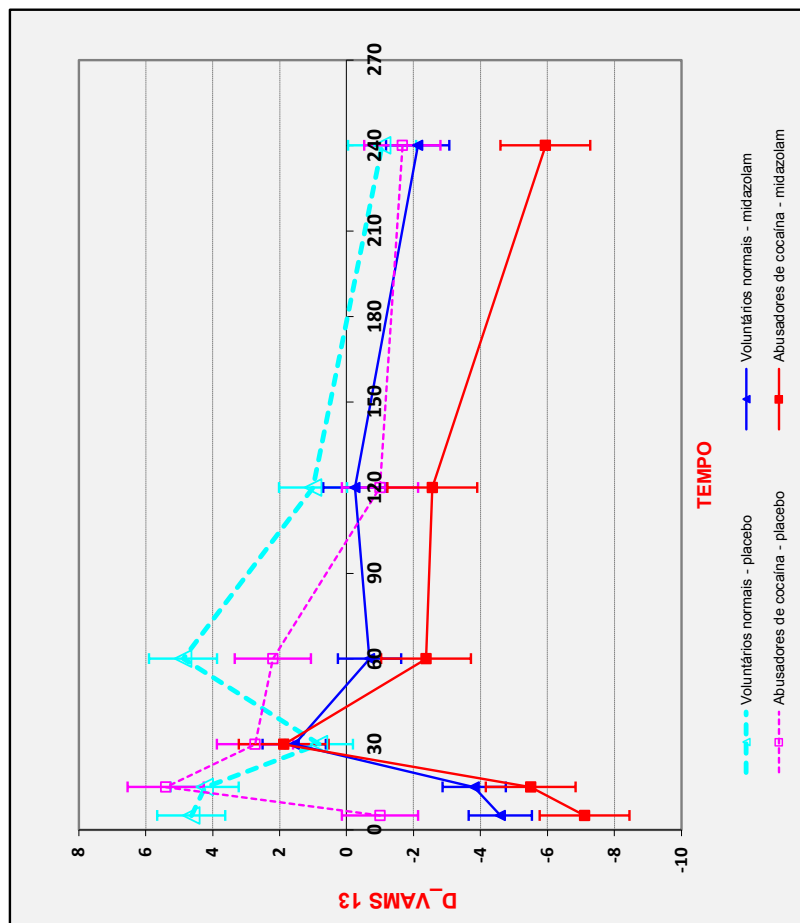


VAMS 13. Não se observou nenhum efeito significativo.

**Tabela 18 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 13 (MAIS FALANTE → MAIS CALADO).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	0,178	NS
Substância	(1;60)	1,201	NS
Tempo	(5;60)	1,632	NS
Abuso*substância	(1;60)	0,015	NS
Abuso*tempo	(5;60)	0,403	NS
Substância*tempo	(5;60)	1,104	NS
Abuso*substância*tempo	(5;60)	0,254	NS

**Figura 16.** Evolução da variável VAMS 13 (MAIS FALANTE → MAIS CALADO), ao longo do tempo.



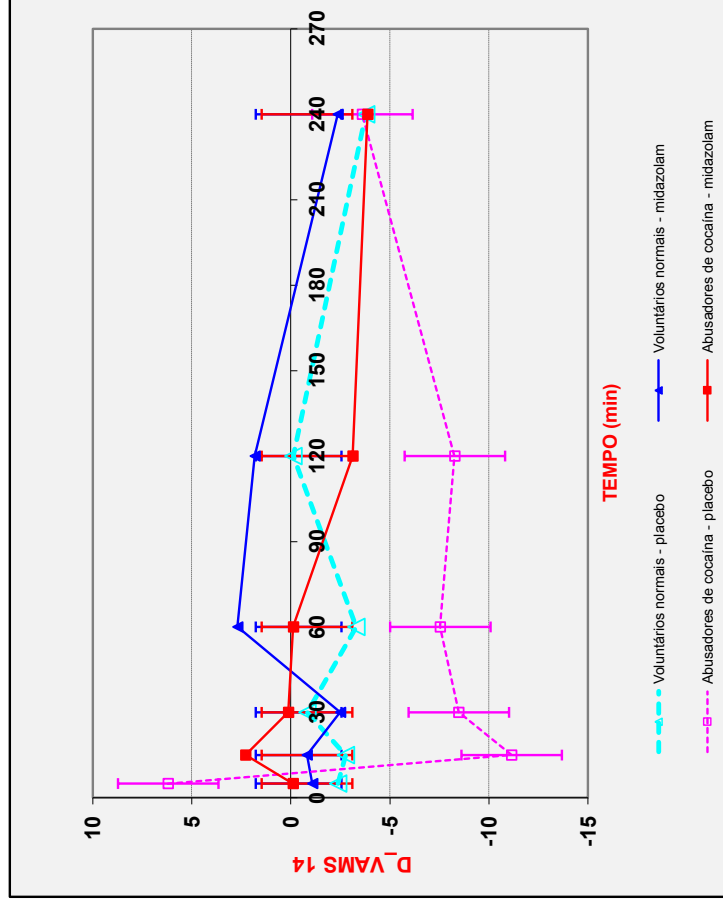
VAMS 14. Do 5° ao 15° minuto, observa-se que o grupo de abusadores de cocaína que recebeu placebo fica mais distraído, em relação aos outros três subgrupos ( $F_{[5;60]} = 2,44$ ,  $p = 0,0448$ ). Ocorreu também uma tendência dos

voluntários saudáveis, entre o 120° e o 240° minuto, de ficarem mais distraídos, em relação aos abusadores de cocaína ( $F_{[5;60]} = 2,08$ ,  $p = 0,0802$ ).

**Tabela 19 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 14 (MAIS DISTRAÍDO → MAIS ATENTO).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	0,312	NS
Substância	(1;60)	0,955	NS
Tempo	(5;60)	2,041	0,0853
Abuso*substância	(1;60)	0,181	NS
Abuso*tempo	(5;60)	2,081	0,0802
Substância*tempo	(5;60)	1,593	NS
Abuso*substância*tempo	(5;60)	2,446	<b>0,0448</b>

**Figura 17. Evolução da variável VAMS 14 (MAIS DISTRAÍDO → MAIS ATENTO), ao longo do tempo.**



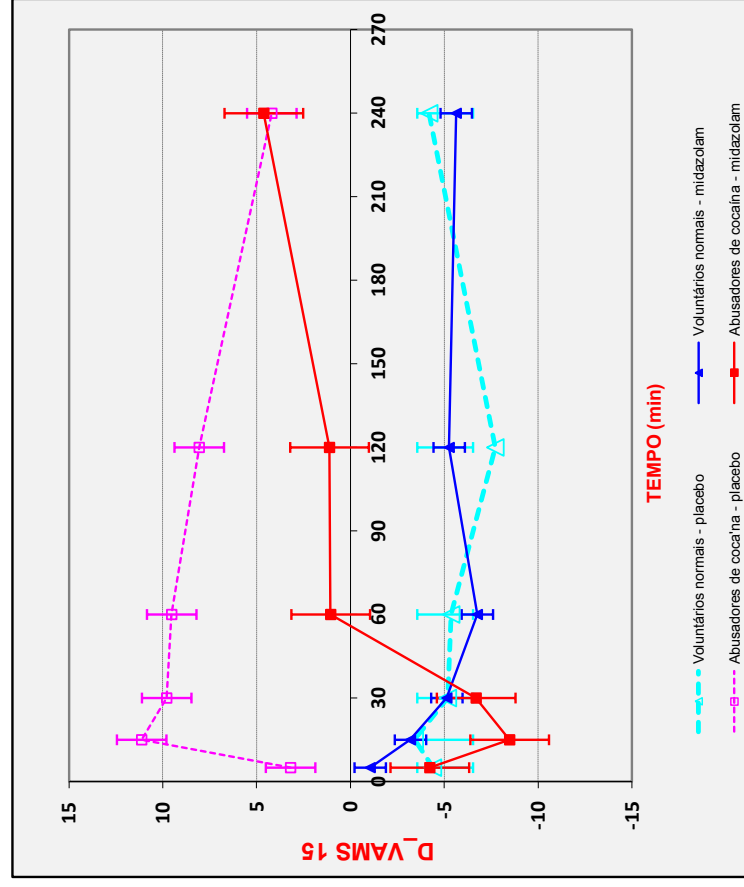
VAMS 15. Observou-se uma tendência dos abusadores de cocaína que receberam placebo estarem mais bem

**Tabela 20 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 15 (MAIS BEM DISPOSTO → MAIS INDISPOSTO).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	7,976	<b>0,0064</b>
Substância	(1;60)	2,972	NS
Tempo	(5;59)	0,264	NS
Abuso*substância	(1;60)	3,701	0,0591
Abuso*tempo	(5;59)	1,653	NS
Substância*tempo	(5;59)	1,637	NS
Abuso*substância*tempo	(5;59)	2,162	0,0701

dispostos do que os outros três subgrupos ( $F_{[1;60]} = 2,16, p = 0,0591$ ).

**Figura 18.** Evolução da variável VAMS 15 (MAIS BEM DISPOSTO → MAIS INDISPOSTO), ao longo do tempo.

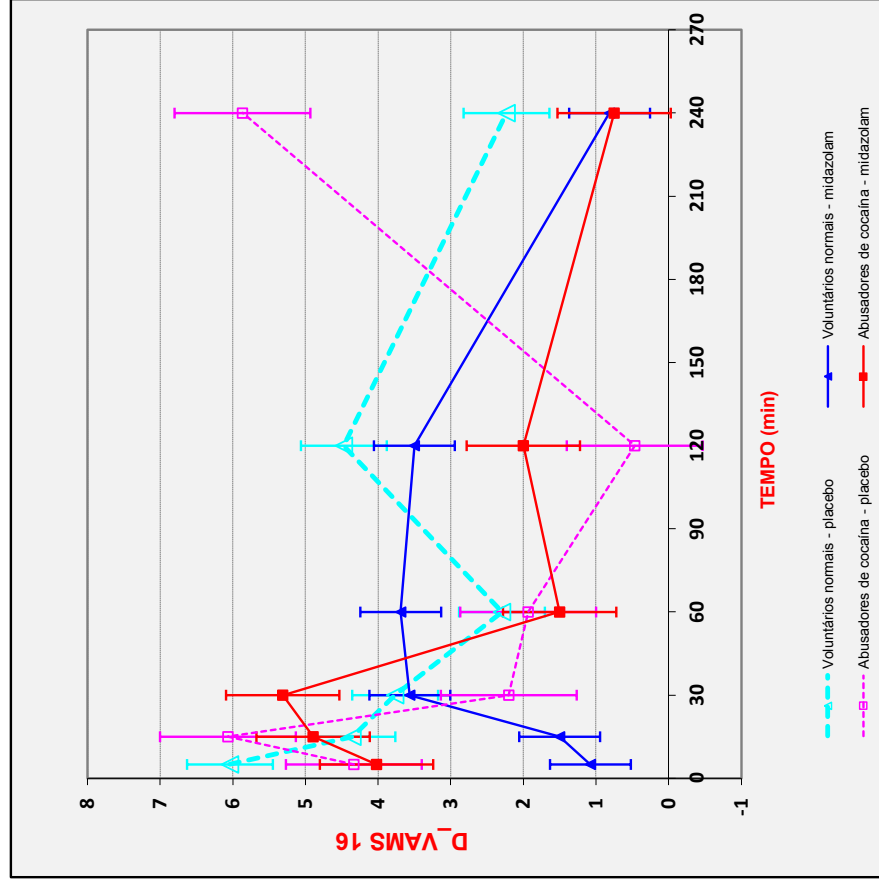


VAMS 16. Não se observou nenhum efeito significativo.

**Tabela 21 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 16 (MAIS DEPRIMIDO → MAIS EUFÓRICO).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	0,014	NS
Substância	(1;60)	0,173	NS
Tempo	(5;60)	0,511	NS
Abuso*substância	(1;60)	0,061	NS
Abuso*tempo	(5;60)	1,132	NS
Substância*tempo	(5;60)	1,053	NS
Abuso*substância*tempo	(5;60)	0,698	NS

**Figura 19. Evolução da variável VAMS 16 (MAIS DEPRIMIDO → MAIS EUFÓRICO), ao longo do tempo.**





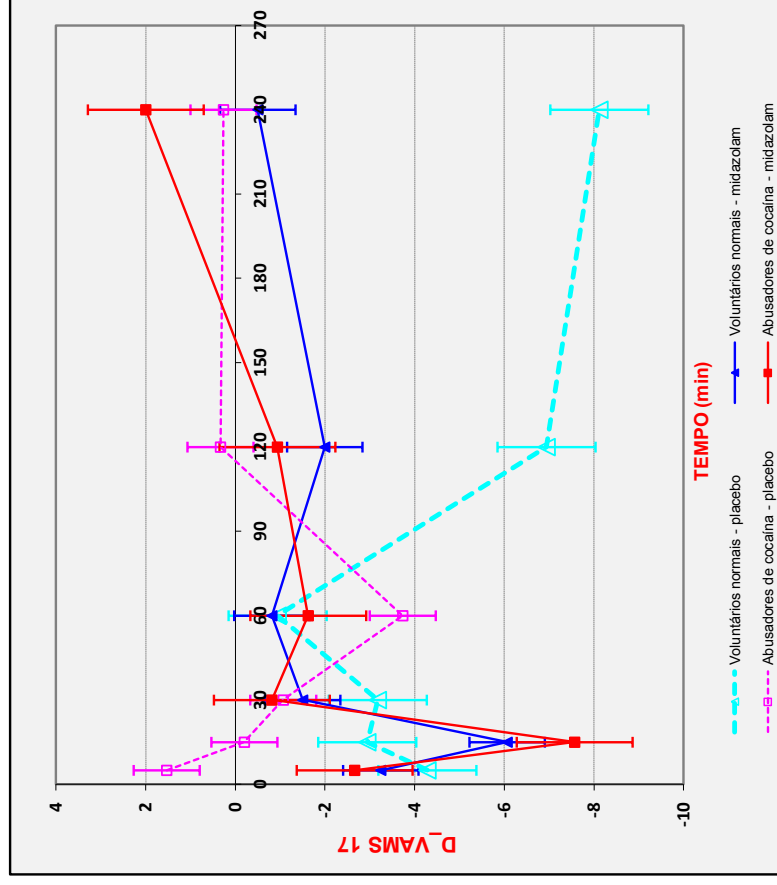
VAMS17. Do 120° o 240°, observa-se uma tendência de aumento da hostilidade nos sujeitos que receberam midazolam, enquanto os que receberam placebo se

mantêm constantes nesta variável de humor ( $F_{[5;60]} = 2,15$ ,  $p = 0,0721$ ).

**Tabela 22 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 17 (MAIS AMISTOSO → MAIS HOSTIL).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	0,707	NS
Substância	(1;60)	0,014	NS
Tempo	(5;60)	0,992	NS
Abuso *substância	(1;60)	0,462	NS
Abuso *tempo	(5;60)	2,015	0,0900
Substância *tempo	(5;60)	2,151	0,0721
Abuso *substância *tempo	(5;60)	0,963	NS

**Figura 20.** Evolução da variável VAMS 17 (MAIS AMISTOSO → MAIS HOSTIL), ao longo do tempo.



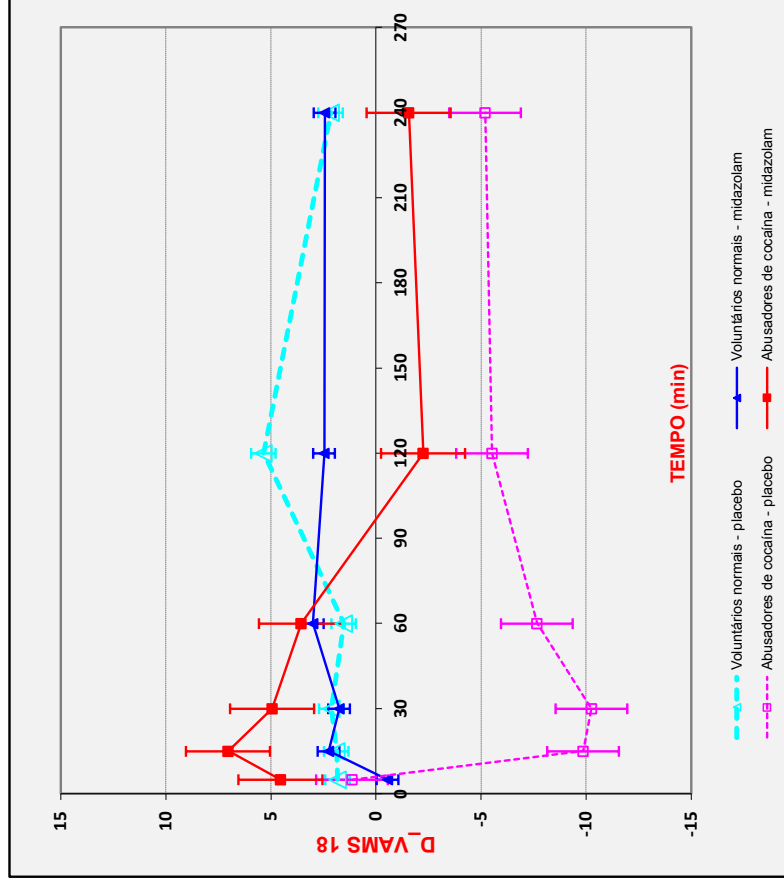
VAMS 18. As tendências que aparecem na tabela não são

**Tabela 23 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável VAMS 18 ( MAIS APÁTICO → MAIS MOTIVADO).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;60)	2,318	NS
Substância	(1;60)	2,598	NS
Tempo	(5;60)	0,700	NS
Abuso*substância	(1;60)	3,364	0,0716
Abuso*tempo	(5;60)	2,013	NS
Substância*tempo	(5;60)	2,152	0,0715
Abuso*substância*tempo	(5;60)	1,165	NS

visíveis à inspeção do gráfico.

**Figura 21. Evolução da variável VAMS 18 (MAIS APÁTICO → MAIS MOTIVADO), ao longo do tempo.**



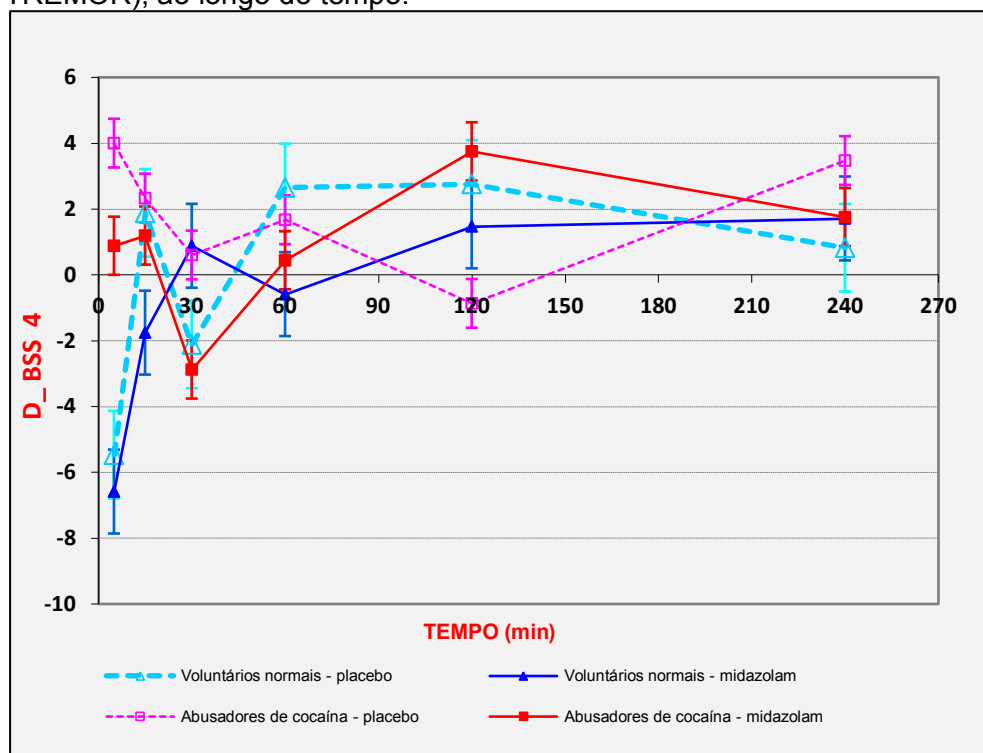
### *Bodily Symptoms Scale (BSS)*

As análises de perfis das variáveis de sintomas corporais (Tabela 5) revelaram um impacto do fator Tempo sobre as variáveis BSS 9 (MUITA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA → NENHUMA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA; Gráfico 5;  $F_{[5;57]} = 2,889$ ;  $p = 0,022$ ) e BSS 10 (MUITA SONOLÊNCIA → MUITA EXCITAÇÃO; Gráfico 6;  $F_{[5;57]} = 4,571$ ;  $p = 0,001$ ), além de uma interação entre Grupo, Substância e Tempo para BSS 4 (MUITOS TREMORES → NENHUM TREMOR; Gráfico 4;  $F_{[5;57]} = 2,672$ ;  $p = 0,031$ ). À inspeção, entre o 5º e o 15º minutos, os voluntários saudáveis têm seus tremores muito aumentados, enquanto os abusadores de cocaína não apresentam aumento tão acentuado.

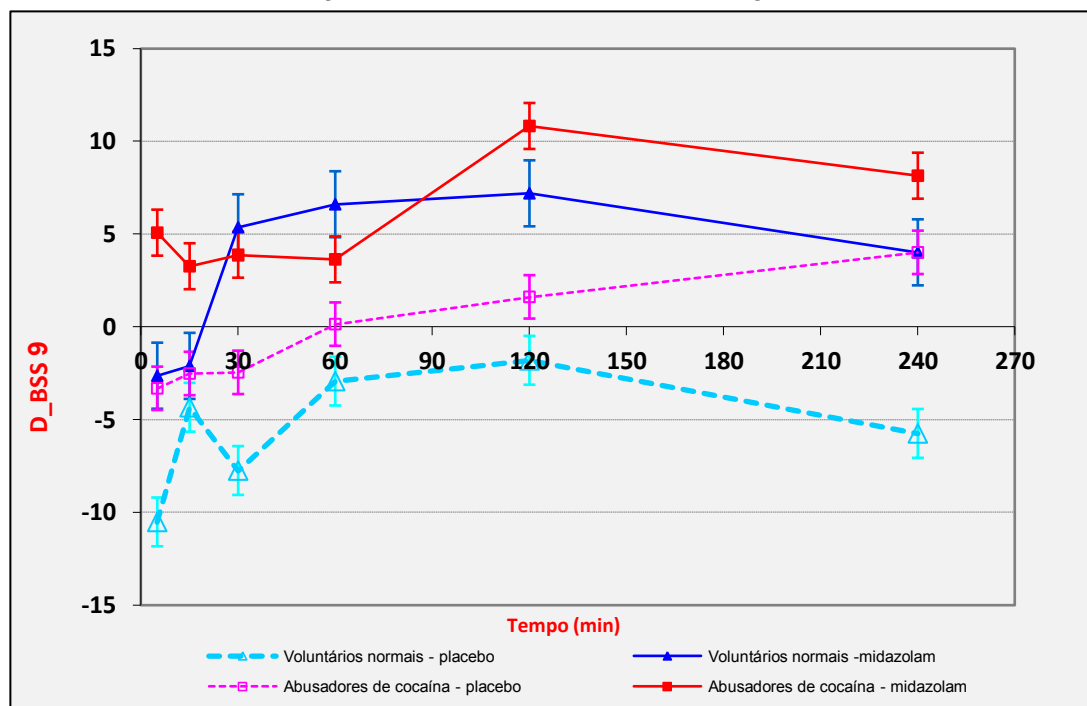
Houve uma tendência a um impacto do fator Substância sobre a variável BSS 9 (MUITA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA → NENHUMA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA; Gráfico 5;  $F_{[1;61]} = 3,293$ ;  $p=0,074$  ). À inspeção, o gráfico sugere uma diferença aos 240 minutos, em que os abusadores de cocaína que receberam placebo teriam referido mais palpitações ou taquicardia que os outros três subgrupos.

Na variável BSS 10 (MUITA SONOLÊNCIA → MUITA EXCITAÇÃO; Gráfico 6), houve uma interação quase-significativa entre os fatores Tempo e Abuso ( $F_{[5;57]} = 1,973$ ;  $p = 0,097$ ), sendo que, entre o 5º e o 60º minuto, os abusadores de cocaína e os voluntários saudáveis evoluem em sentidos opostos.

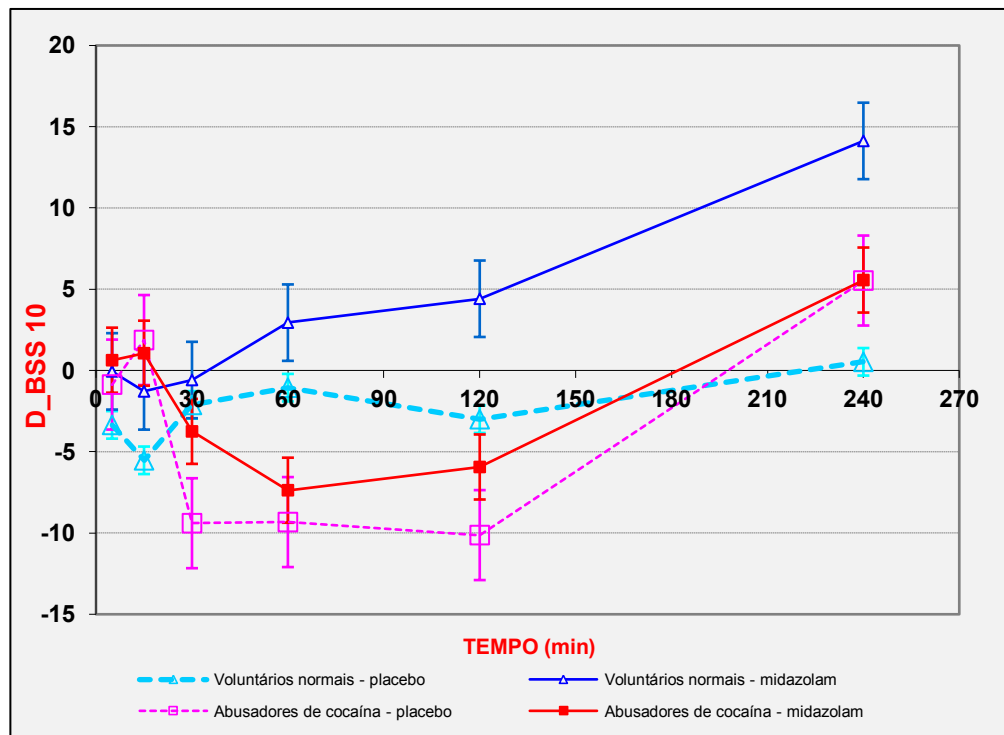
**Figura 22.** Evolução da variável BSS 4 (MUITOS TREMORES → NENHUM TREMOR), ao longo do tempo.



**Figura 23.** Evolução da variável BSS 9 (MUITA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA → NENHUMA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA), ao longo do tempo.



**Figura 24.** Evolução da variável BSS 10 (MUITA SONOLÊNCIA → MUITA EXCITAÇÃO), ao longo do tempo.



**Tabela 24 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para as questões 4, 9 e 10 da Escala de Sintomas Corporais (BSS).**

Testes multivariados <sup>a</sup>	D_BSS 4 MUITOS TREMORES → NENHUM TREMOR			D_BSS 9 MUITA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA → NENHUMA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA		D_BSS 10 MUITA SONOLÊNCIA → NENHUMA SONOLÊNCIA	
	<i>G.L.</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
<b>Tempo</b>	(5;57)	1,185	NS	2,889	<b>0,022</b>	4,571	<b>0,001</b>
<b>Tempo *abuso de cocaína</b>	(5;57)	1,350	NS	1,365	NS	1,973	0,097
<b>Tempo *substância</b>	(5;57)	0,662	NS	0,464	NS	0,255	NS
<b>Tempo *abuso de cocaína *substância</b>	(5;57)	2,672	<b>0,031</b>	0,805	NS	0,534	NS
<b>Abuso de cocaína</b>	(1;61)	0,303	NS	0,920	NS	0,744	NS
<b>Substância</b>	(1;61)	0,093	NS	3,293	0,074	0,744	NS
<b>Abuso de cocaína *substância</b>	(1;61)	< 0,001	NS	0,084	NS	0,159	NS

<sup>a</sup>N = 65

Foram feitas também as análises de perfil e a inspeção visual das questões restantes da escala BSS, a título de exploração.

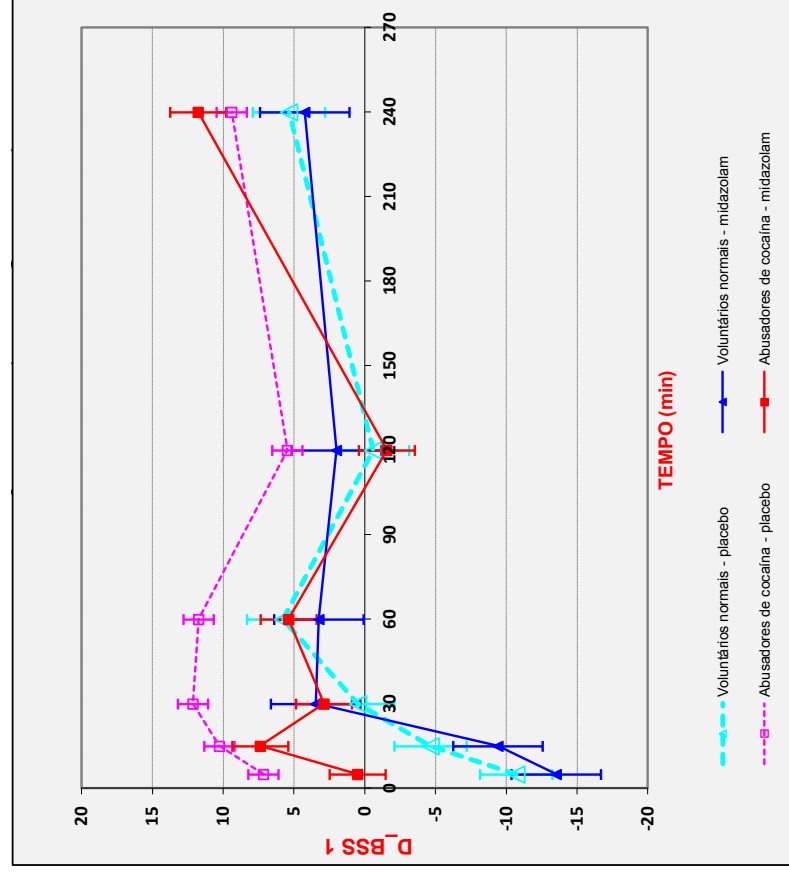
BSS 1 – Entre o 120° e o 240° minuto, os abusadores de cocaína apresentam um aumento maior do cansaço físico

**Tabela 25 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável BSS 1 (MUITO CANASAÇO FÍSICO → NENHUM CANASAÇO FÍSICO)**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;61)	2,466	NS
Substância	(1;61)	0,338	NS
Tempo	(5;60)	4,755	<b>0,0010</b>
Abuso*substância	(1;61)	0,152	NS
Abuso*tempo	(5;60)	2,441	<b>0,0441</b>
Substância*tempo	(5;60)	0,421	NS
Abuso*substância*tempo	(5;60)	1,114	NS

que os voluntários saudáveis ( $F_{[5;60]} = 2,44, p = 0,0441$ ).

**Figura 25.** Evolução da variável BSS 1 (MUITO CANASAÇO FÍSICO → NENHUM CANASAÇO FÍSICO), ao longo do tempo.

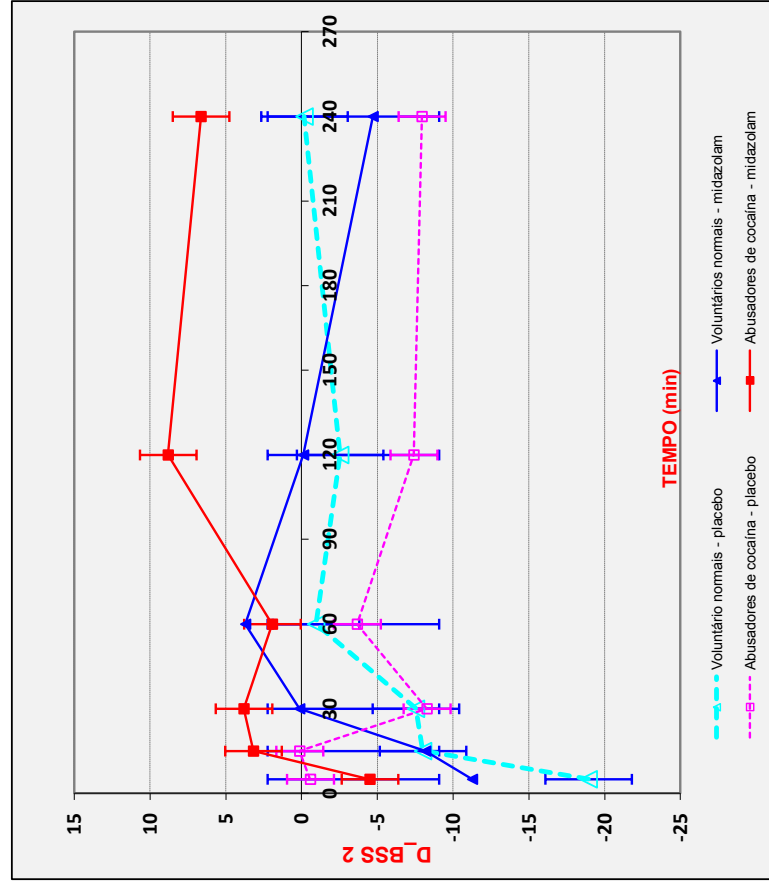


BSS 2 – Não foram encontrados efeitos significativos.

**Tabela 26 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável BSS 2 (MUITA DOR DE CABEÇA → NENHUMA DOR DE CABEÇA).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;62)	0,899	NS
Substância	(1;62)	1,483	NS
Tempo	(5; 61)	1,792	NS
Abuso*substância	(1;62)	0,315	NS
Abuso*tempo	(5;61)	1,765	NS
Substância*tempo	(5;61)	1,197	NS
Abuso*substância*tempo	(5;61)	1,581	NS

**Figura 26. Evolução da variável BSS 2 (MUITA DOR DE CABEÇA → NENHUMA DOR DE CABEÇA), ao longo do tempo.**





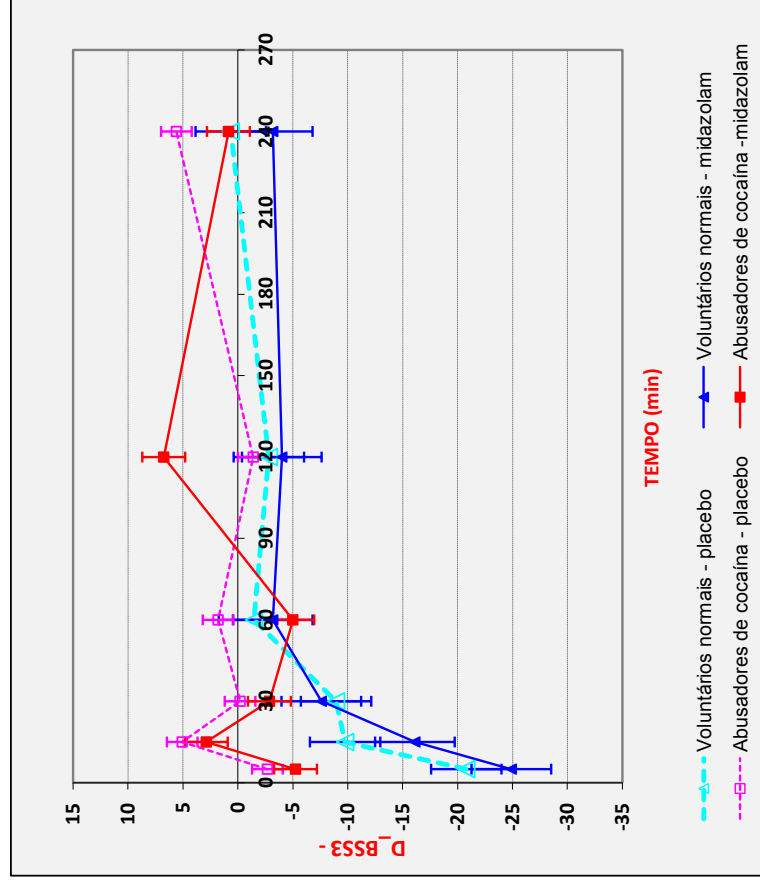
BSS 3 – Entre o 15° e o 30° minuto, os abusadores de cocaína diminuem a tontura ou vertigem e os voluntários

**Tabela 27 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável BSS 3 (MUITA TONTURA OU VERTIGEM → NENHUMA TONTURA OU VERTIGEM).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;62)	3,775	0,0567
Substância	(1;62)	0,233	NS
Tempo	(5;61)	4,316	<b>0,020</b>
Abuso*substância	(1;62)	0,012	NS
Abuso*tempo	(5;61)	2,585	<b>0,0348</b>
Substância*tempo	(5;61)	1,365	NS
Abuso*substância*tempo	(5;61)	0,921	NS

saudáveis aumentam ( $F_{[5;61]} = 2,58, p = 0,00348$ ).

**Figura 27. Evolução da variável BSS 3 (MUITA TONTURA OU VERTIGEM → NENHUMA TONTURA OU VERTIGEM), ao longo do tempo.**



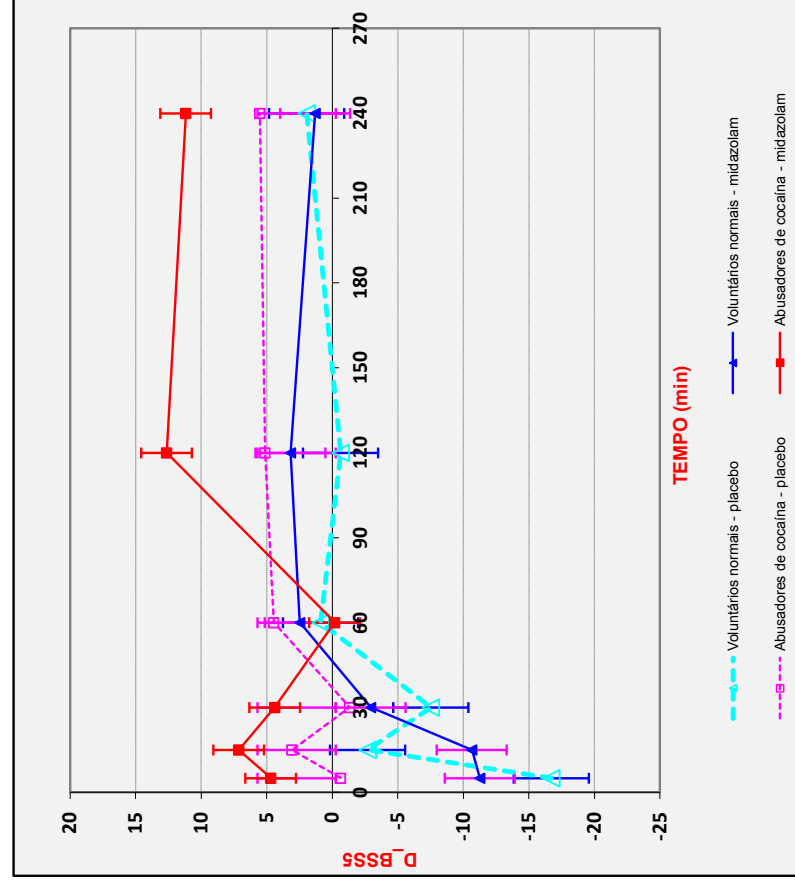
BSS 5 – Ocorreu apenas efeito da variável Tempo

**Tabela 28 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável BSS 5 (MUITAS NÁUSEAS OU MAL-ESTAR NO ESTÔMAGO → NENHUMA NÁUSEA OU MAL-ESTAR NO ESTÔMAGO).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1; 61)	3,145	0,0813
Substância	(1; 61)	0,301	NS
Tempo	(5; 61)	4,101	<b>0,0028</b>
Abuso *substância	(1; 61)	0,092	NS
Abuso *tempo	(5; 61)	1,937	NS
Substância *tempo	(5; 61)	1,627	NS
Abuso *substância *tempo	(5; 61)	1,091	NS

( $F_{[5;61]} = 4,10, p = 0,0028$ ).

**Figura 28.** Evolução da variável BSS 5 (MUITAS NÁUSEAS OU MAL-ESTAR NO ESTÔMAGO → NENHUMA NÁUSEA OU MAL-ESTAR NO ESTÔMAGO), ao longo do tempo.

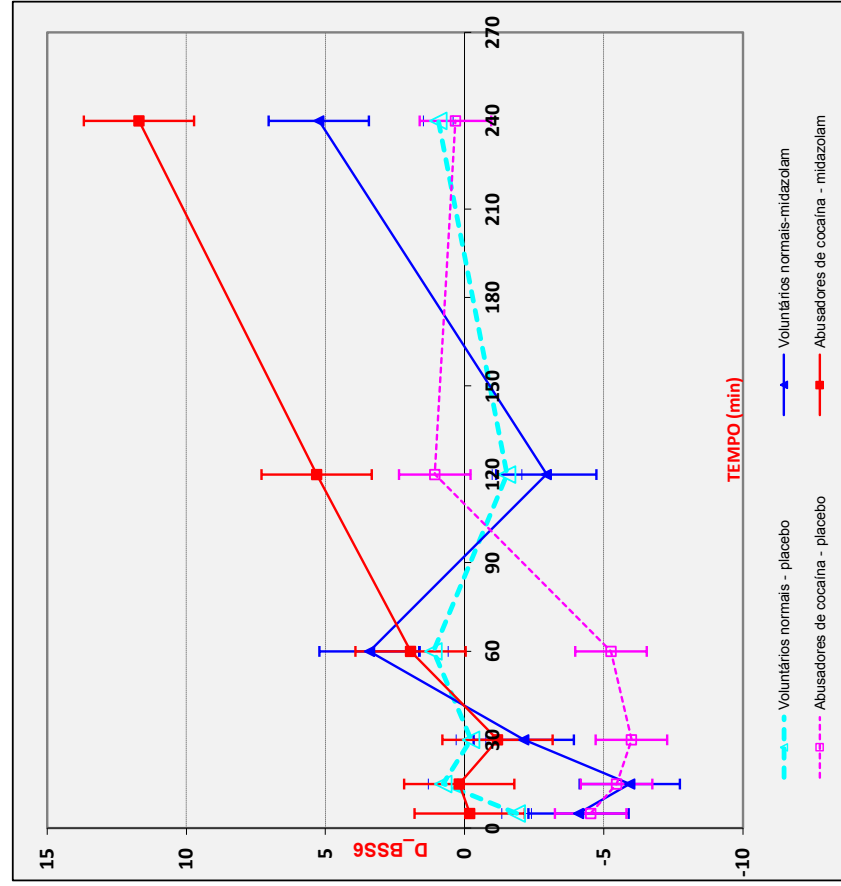


BSS - Não ocorreu nenhum efeito significativo.

**Tabela 29 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável BSS 6 (MUITA SALIVAÇÃO → BOCA MUITO SECA).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1; 61)	0,014	NS
Substância	(1;61)	0,373	NS
Tempo	(5;61)	1,432	NS
Abuso*substância	(1;61)	0,682	NS
Abuso*tempo	(5;61)	1,752	NS
Substância*tempo	(5;61)	0,568	NS
Abuso*substância*tempo	(5;61)	0,290	NS

**Figura 29. Evolução da variável BSS 6 (MUITA SALIVAÇÃO → BOCA MUITO SECA), ao longo do tempo.**



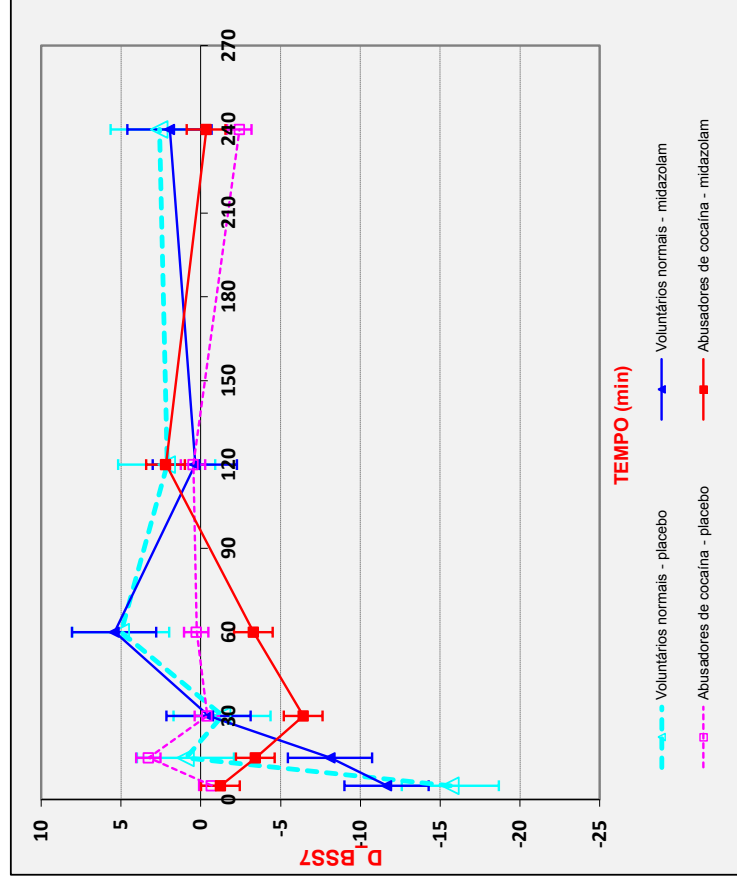
BSS 7 – Ocorreu apenas efeito da variável tempo ( $F_{[5;61]} = 3,25, p = 0,0114$ ) e uma tendência a um interação entre os fatores Tempo e Abuso entre o 120° e o 240° minuto, no

sentido de que os abusadores de cocaína ficam mais sem suor e os voluntários normais aumentam o suor ( $F_{[5;62]} = 3,73, p = 0,051$ ).

**Tabela 30 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável BSS 7 (SUOR MUITO INTENSO → SEM SUOR).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1; 61)	0,019	NS
Substância	(1; 61)	0,112	NS
Tempo	(5; 61)	3,256	<b>0,0114</b>
Abuso *substância	(1; 61)	0,013	NS
Abuso *tempo	(5; 62)	3,730	0,051
Substância *tempo	(5; 62)	1,913	NS
Abuso *substância *tempo	(5; 62)	0,594	NS

**Figura 30.** Evolução da variável BSS 7 (SUOR MUITO INTENSO → SEM SUOR), ao longo do tempo.



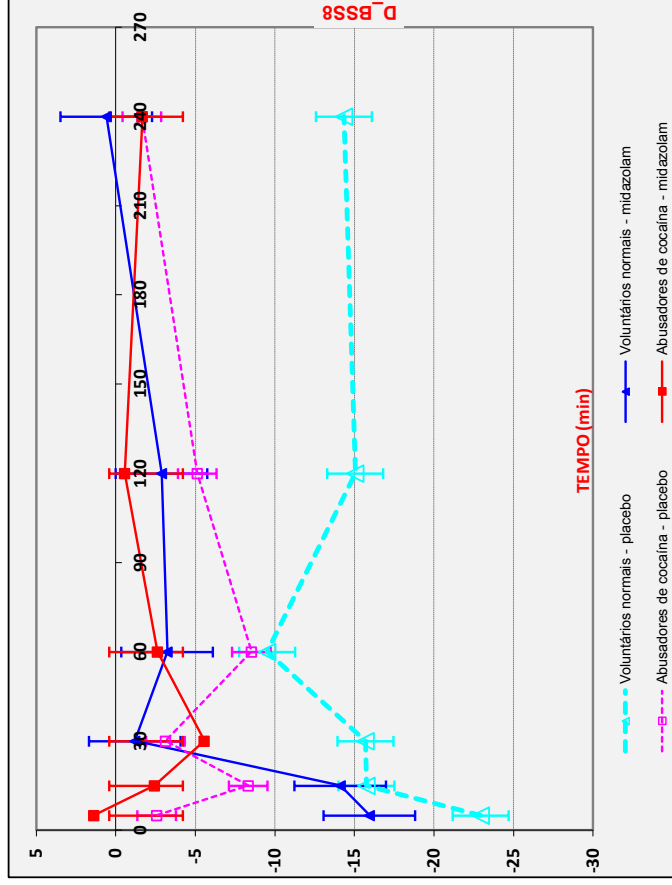
BSS 8. Observou-se uma interação entre o fator Abuso e o Tempo, de no sentido de que entre o 60° e o 120° minuto os voluntários saudáveis têm uma queda da nitidez de

visão e os abusadores de cocaína têm um aumento da nitidez ( $F_{[5;59]} = 2,377, p = 0,0499$ ).

**Tabela 31 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para a variável BSS 8 (VISÃO MUITO TURVA → VISÃO MUITO NÍTIDA).**

Testes multivariados			
Efeito	G.L.	F	p
Abuso	(1;62)	2,712	NS
Substância	(1;62)	1,880	NS
Tempo	(5;59)	1,168	NS
Abuso *substância	(1;62)	0,512	NS
Abuso *tempo	(5;59)	2,377	<b>0,0499</b>
Substância *tempo	(5;59)	0,183	NS
Abuso *substância *tempo	(5;59)	1,400	NS

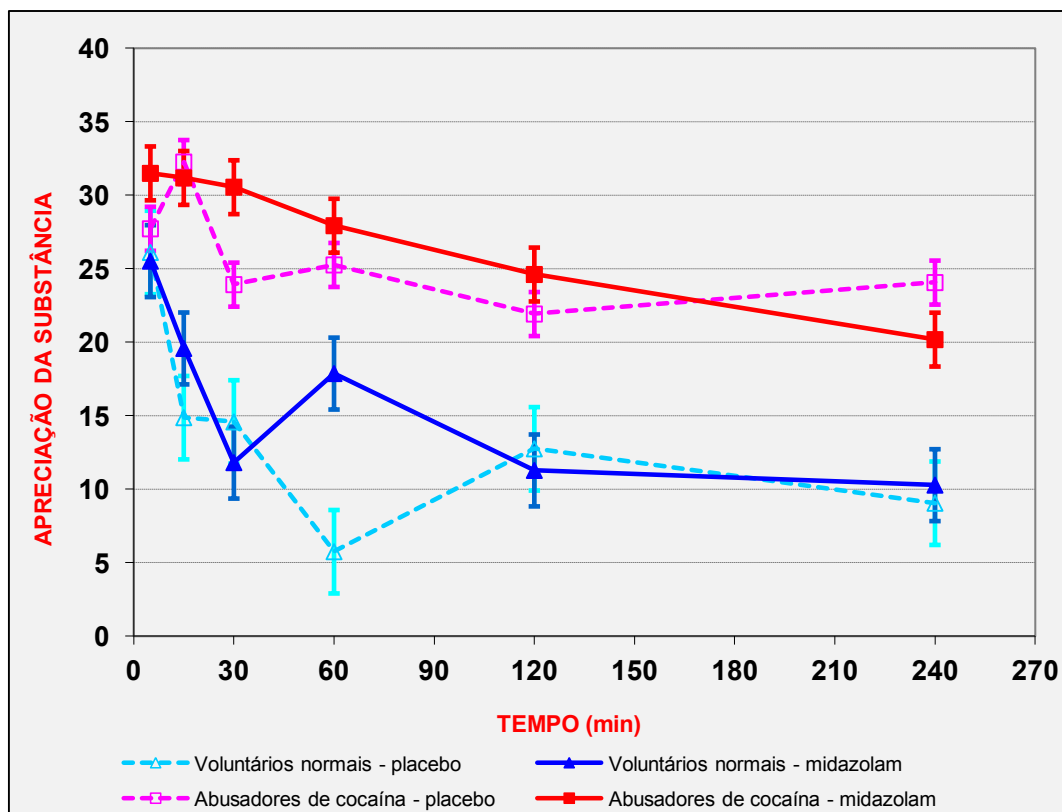
**Figura 31. Evolução da variável BSS 8 (VISÃO MUITO TURVA → VISÃO MUITO NÍTIDA), ao longo do tempo.**



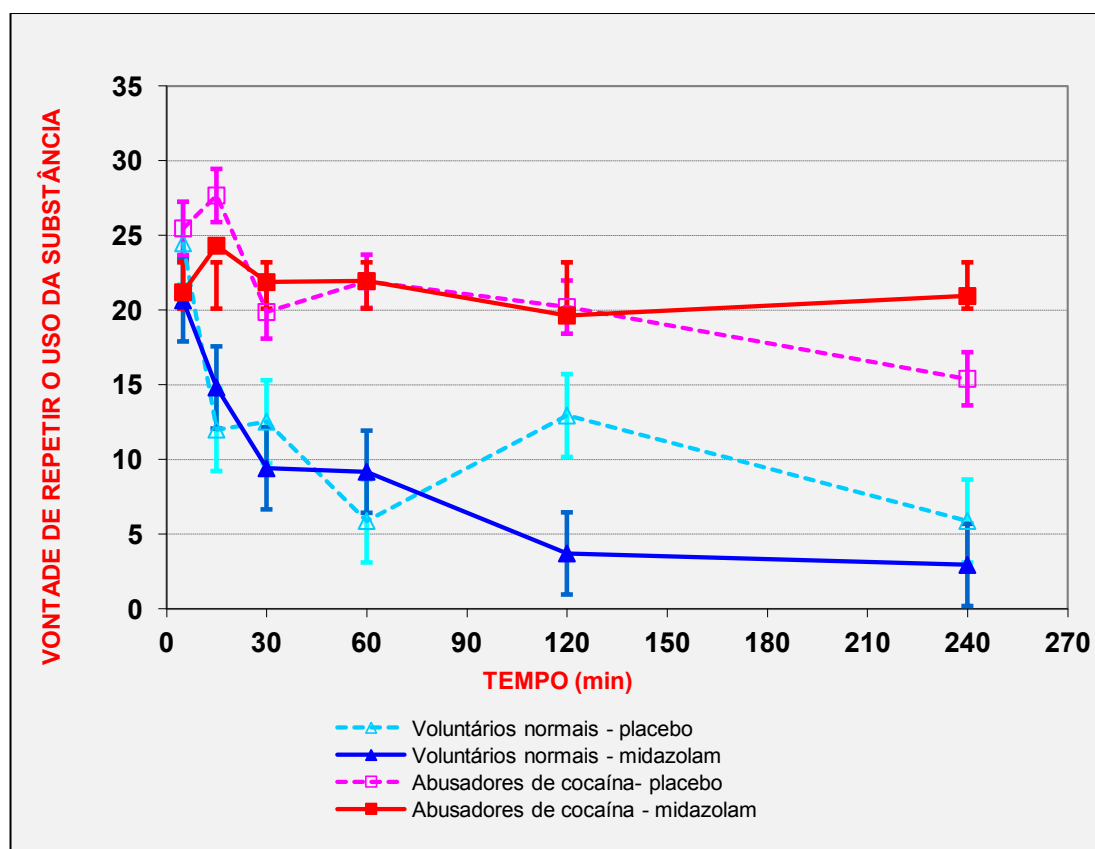
### *Apreciação da Substância e Vontade de Repetir o Uso da Substância*

As análises de perfis não mostraram interação entre os fatores Grupo, Substância e Tempo para as variáveis de resposta Apreciação da Substância e Vontade de Repetir o Uso da Substância. Isoladamente, o fator Tempo teve um efeito sobre as variáveis de resposta Apreciação da Substância ( $F_{[5,57]} = 3,947$ ,  $p = 0,004$ ) e Vontade de Repetir o Uso da Substância ( $F_{[5,57]} = 3,311$ ,  $p = 0,011$ ) e ambas as variáveis de resposta foram impactadas pelo fator Grupo ( $F_{[1,61]} = 4,946$ ,  $p = 0,030$ ), com valores maiores para Abusadores de Cocaína que para Voluntários Saudáveis, porém não pelo fator Substância (Figuras 32 e 33 e Tabela 32).

**Figura 32.** Progressão da variável Apreciação da Substância ao longo do tempo



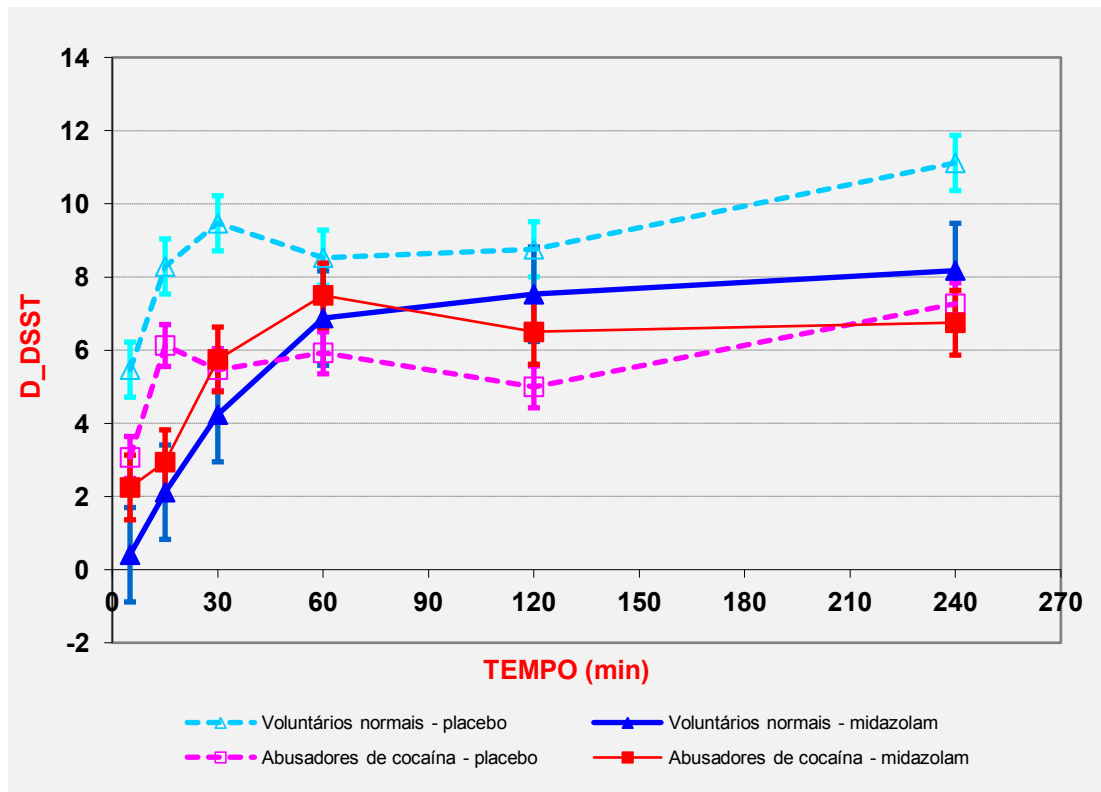
**Figura 33.** Progressão de Vontade de Repetir o uso da substância, ao longo do tempo, de acordo com os subgrupos.



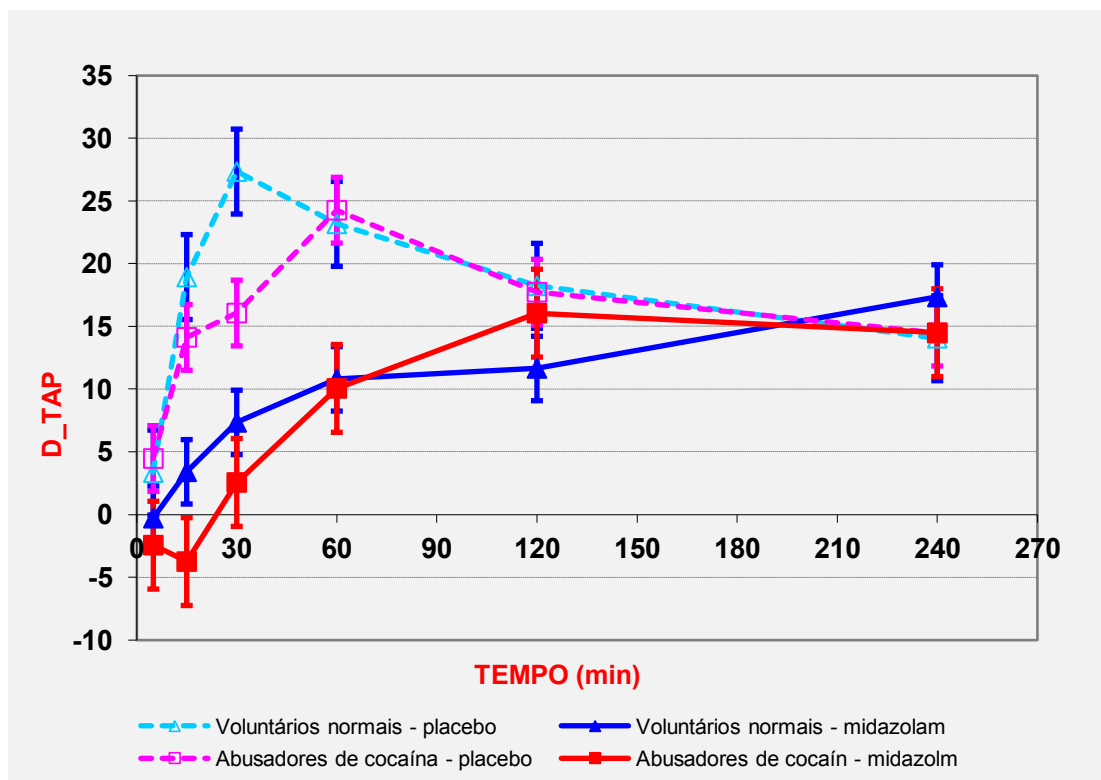
O fator Tempo teve um efeito sobre o DSST ( $F_{[5,57]} = 6,26$ ,  $p < 0,001$ ) e encontrou-se, também, uma interação entre Substância e Tempo para as variações no desempenho (Figura 34; Tabela 32), mostrando que foi pior naqueles que receberam midazolam ( $F_{[5,57]} = 3,09$ ,  $p = 0,015$ ).

Para o *tapping test*, houve impacto apenas do fator Tempo ( $F_{[5,57]} = 3,54$ ,  $p=0.007$ ): o gráfico sugere uma melhora do desempenho no teste, ao longo do tempo (Figura 35; Tabela 32).

**Figura 34.** Desempenho no Digit-Symbol Substitution Test (DSST) ao longo do tempo.



**Figura 35.** Desempenho no Tapping Test, ao longo do tempo.





**Tabela 32 - Resultados das análises de perfis para Grupo (abusadores de cocaína x voluntários normais) e Substância (midazolam x placebo), ao longo do tempo, para Apreciação da Substância, Vontade de Repetir o uso da substância e dos desempenhos no *tapping test* e no DSST, ao longo do tempo, de acordo com os subgrupos.**

Testes multivariados	Apreciação da substância		Vontade de repetir o uso da substância		Variações no DSST a partir do tempo basal		Variações no <i>Tapping test</i> a partir do tempo basal		
	G.L.	F	p	F	p	F	p	F	P
<b>Tempo</b>	(5;57)	3,95	<b>0,004</b>	3,311	<b>0,011</b>	6,261	<b>&lt;0,001</b>	3,540	<b>0,007</b>
<b>Tempo*abuso de cocaína</b>	(5;57)	1,29	NS	1,433	NS	0,530	NS	0,708	NS
<b>Tempo* substância</b>	(5;57)	0,72	NS	1,068	NS	3,090	<b>0,015</b>	1,558	NS
<b>Tempo*abuso de cocaína*substância</b>	(5;57)	1,66	NS	0,944	NS	0,251	NS	0,473	NS
<b>Abuso de cocaína</b>	(1;61)	4,95	<b>0,030</b>	5,229	<b>0,026</b>	0,758	NS	0,098	NS
<b>Substância</b>	(1;61)	0,14	NS	0,061	NS	1,543	NS	1,569	NS
<b>Abuso de cocaína* substância</b>	(1;61)	0,001	NS	0,050	NS	1,249	NS	<0,001	NS

### **3.5. Correlações entre variáveis de humor, Apreciação da Substância e Vontade de Repetir o Uso da Substância**

Estas análises foram feitas usando-se como referência o momento em que os voluntários apresentaram a maior variação na questão 1 do VAMS (MAIS ALERTA → MAIS SONOLENTO), que foi considerado o item que melhor representa a ação sedativa do midazolam. Como quatro voluntários mantiveram constante a pontuação no VAMS 1 ao longo dos tempos experimentais, para estas análises foram utilizados 61 voluntários (15 abusadores de cocaína que receberam placebo, 14 abusadores de cocaína que receberam midazolam, 16 voluntários saudáveis que receberam placebo

e 16 voluntários saudáveis que receberam midazolam). As variáveis demográficas dos subgrupos não apresentaram diferenças significativas entre si (Tabela 33).

**Tabela 33 - Características demográficas da amostra de 61 voluntários.**

	Abusadores de cocaína + placebo (N=15)	Abusadores de cocaína + midazolam (N=14)	Voluntários saudáveis + placebo (N=16)	Voluntários saudáveis + midazolam (N=16)	Teste	p
<b>Idade</b>						
<i>Média [SE]</i>	29,7[8,0]	31,5[9,1]	26,7[5,9]	28,3[6,8]	$F_{[3,57]} = 1,1$	NS
<b>Etnia</b>						
<i>Branços</i>	10 (66,7%)	11 (78,6%)	12 (75%)	11 (68,8%)	$\chi^2 = 0,688$	NS
<i>Não-brancos</i>	5 (33,3%)	3 (21,4%)	4 (25%)	5 (31,3%)		
<b>Educação</b>						
<i>Fundamental ou Intermediária</i>	11 (73,3%)	5 (35,7%)	9 (56,2%)	6 (37,5%)	$\chi^2 = 2,162$	NS
<i>Faculdade ou pós-graduação</i>	4 (26,7%)	9 (64,3%)	7 (43,8%)	10 (62,5%)		
<b>Renda mensal (USD)</b>						
<i>Média [SE]</i>	1429,40 [299,97]	2268,57 [709,77]	1624,00 [273,27]	1687,44 [371,97]	$F_{[3,57]} = 0,660$	NS
<b>Religião</b>						
<i>Católica</i>	10 (66,7%)	6 (42,9%)	10 (62,5%)	7 (43,8%)	$\chi^2 = 2,811$	NS
<i>Não-católica</i>	5 (33,3%)	8 (57,1%)	6 (37,5%)	9 (56,2%)		

As medidas basais das variáveis de humor IDATE também não apresentaram diferenças significativas entre os 4 subgrupos; o BDI apresentou-se diferente nos 4 subgrupos  $F_{[3,61]} = 5,847$ ,  $p = 0,001$ , sendo que os abusadores de cocaína apresentaram médias maiores que os voluntários saudáveis, como ocorreu na amostra completa de 65 voluntários (Tabela 34).

**Tabela 34 - Medidas basais de sintomas depressivos e ansiosos da amostra de 61 voluntários.**

	<i>Abusadores de cocaína + Placebo (N=15)</i>	<i>Abusadores de cocaína + Midazolam (N=14)</i>	<i>Voluntários saudáveis + Placebo (N=16)</i>	<i>Voluntários saudáveis + Midazolam (N=16)</i>	Teste	p
<b>IDATE-TRAÇO</b>	37,8[2,3]	38,4[2,8]	34,4[1,9]	33,1[1,2]	$F_{[3,61]} = 1,544$	NS
<b>IDATE-ESTADO</b>	38,2[2,5]	39,6[1,8]	35,2[1,5]	34,5[1,6]	$F_{[3,61]} = 1,659$	NS
<b>BDI</b>	9,4[1,5]	7,6[1,2]	4,9[1,2]	3,1[0,9]	$F_{[3,61]} = 5,847$	0,001

#### *Apreciação da Substância*

Em relação à variável de resposta *Apreciação da Substância*, observou-se um efeito do fator VAMS 16 (MAIS DEPRIMIDO → MAIS EUFÓRICO;  $t = 4,28$ ;  $p < 0,001$ ), com coeficiente de regressão positivo: maior euforia predizia uma maior apreciação da substância.

O fator VAMS 12 (MAIS EXCITADO → MAIS RELAXADO;  $t = 2,66$ ;  $p = 0,010$ ) também teve um efeito sobre esta variável de resposta, com coeficiente de regressão positivo e  $R^2 = 0,32$ , de modo que um maior relaxamento predizia escores maiores na variável de resposta *Apreciação da Substância* (Tabela 35). Foi observado um efeito de grupo, com Abusadores de Cocaína apresentando pontuações maiores que os Voluntários Saudáveis ( $t = 3,37$ ;  $p = 0,001$ )

**Tabela 35 - Efeitos dos fatores VAMS 12 (MAIS EXCITADO → MAIS RELAXADO) e VAMS 16 (MAIS DEPRIMIDO → MAIS EUFÓRICO) sobre a variável de resposta Avaliação da Substância.**

Variável <sup>a</sup>	Média [EP]	Teste t	p
Intercepto	7,540 [4,321]	1,74	0,086
Abusadores de cocaína x Voluntários saudáveis	20,814 [6,170]	3,37	0,001
VAMS 12 (MAIS EXCITADO → MAIS RELAXADO)	0,350 [0,1315]	2,66	0,010
VAMS 16 (MAIS DEPRIMIDO → MAIS EUFÓRICO)	1,032 [0,241]	4,28	< 0,001

<sup>a</sup>N = 61 R<sup>2</sup> = 0.32

### ***Vontade de Repetir o Uso da Substância***

Em relação à variável de resposta Vontade de Repetir o Uso da Substância observou-se, também, um efeito do fator VAMS 16 ( $t = 3,65$ ,  $p < 0,001$ ), com coeficiente de regressão positivo e  $R^2 = 0,24$ . Maior euforia predizia maior Vontade de Repetir o Uso da Substância (Tabela 36).

Foi observado um efeito de grupo, com Abusadores de Cocaína apresentando pontuações maiores que os Voluntários Saudáveis ( Média = 14,809 [5,607];  $p = 0,011$ ).

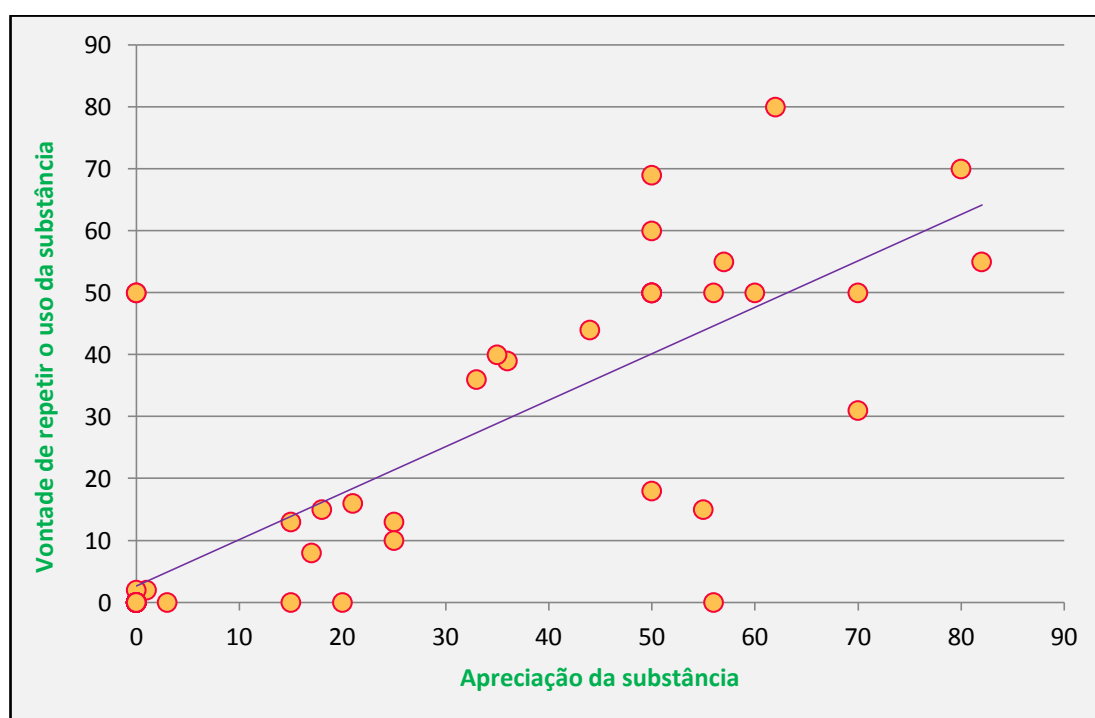
**Tabela 36 - Efeito do fatores VAMS 16 (MAIS DEPRIMIDO → MAIS EUFÓRICO) sobre a variável de resposta Vontade de Repetir o Uso da Substância.**

Variável <sup>a</sup>	Média [EP]	Teste t	p
Intercepto	8,076 [4,004]	2,17	0,034
Abusadores de cocaína x Voluntários saudáveis	14,809 [5,607]	2,64	0,011
VAMS 16 (MAIS DEPRIMIDO → MAIS EUFÓRICO)	0,847 [0,232]	3,65	< 0,001

N = 61 R<sup>2</sup> = 0.24

Finalmente, o fator **Apreciação da Substância** teve um efeito sobre a variável de resposta **Vontade de Repetir o Uso da Substância**, com coeficiente de regressão positivo ( $F = 108,517$ ;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,65$ ): quanto maior a **Apreciação da Substância**, tanto maior a **Vontade de Repetir o Uso da Substância** (Figura 36; Tabela 37).

**Figura 36.** Previsão da Vontade de Repetir o Uso da Substância a partir da Apreciação da Substância.



**Tabela 37 - Efeito do fator Apreciação da Substância sobre a variável de resposta Vontade de Repetir o Uso da Substância.**

Fator	Coeficiente de regressão	R <sup>2</sup>	F	p
<b>Apreciação da Substância</b>	0,75	0,65	108,517	< 0,001

N = 63

#### 4. DISCUSSÃO

Num primeiro momento, foram testados dois fatores em relação ao potencial de abuso do midazolam: a história prévia de abuso de substância IN e a substância midazolam. A escolha dos voluntários recaiu sobre abusadores de cocaína IN, devido à sua familiaridade com os efeitos subjetivos de uma substância administrada por via intranasal. Usaram-se medidas subjetivas de potencial de abuso que são, segundo a literatura, altamente correlacionadas com testes comportamentais objetivos da capacidade reforçadora de substâncias de abuso (Carter; Griffiths, 2009).

Em relação às medidas de Apreciação da Substância e Vontade de Repetir o Uso da Substância, não houve interações entre os fatores Tempo, Substância e Abuso, para estas variáveis de resposta. Elas foram impactadas pelo fator Tempo (o que era esperado pela variação das concentrações dos fármacos ao longo do tempo) e pelo fator Grupo (a apreciação e a vontade de repetir o uso foram maiores nos abusadores de cocaína intranasal), mas não pelo fator Substância. Isto significa que, neste experimento, a apreciação do efeito da substância e a vontade de repetir o uso da substância não dependeram de ter sido instilada, nos voluntários, a substância ativa ou o placebo, mas sim da história prévia de abuso de substância. Este achado está possivelmente relacionado a efeitos condicionados da via de administração (Weiss et al., 2000) e existem fortes evidências sobre a importância de estímulos interoceptivos nos mecanismos reforçadores do consumo de drogas (Wise; Kiyatkin, 2011). A implicação disso é que a própria via de administração intranasal poderia aumentar os riscos de abuso de uma substância administrada por esta via.

Nesta linha de raciocínio, ficou clara a propriedade de se ter decidido pelo uso de um placebo ativo, neste estudo: a substância escolhida leva a sensações de ardor similares àquelas que ocorrem com o midazolam intranasal. Ao nosso saber, tal metodologia não havia sido usada anteriormente.

Entre as questões da VAMS, foram escolhidas *a priori* as de número 2 (MAIS ANSIOSO → MAIS CALMO), 5 (MAIS ALEGRE → MAIS TRISTE) e 19 (MAIS RETRAÍDO → MAIS SOCIÁVEL), acreditando-se que estes efeitos estivessem entre os de fácil detecção pelos abusadores de cocaína, tendo em vista os efeitos desta droga (Foltin; Haney, 2004).

Das questões do BSS, foram escolhidas as de número 4 (MUITOS TREMORES → NENHUM TREMOR), 9 (MUITA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA → NENHUMA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA) e 10 (MUITA SONOLÊNCIA → MUITA EXCITAÇÃO). Considerou-se que estas avaliariam bem possíveis efeitos do midazolam sobre sintomas corporais de ansiedade.

Tanto nestas questões do VAMS e do BSS quanto nas restantes, analisadas *a posteriori*, a título de exploração, não se observaram padrões consistentes de diferenças entre os subgrupos, ao longo do tempo. Este resultado negativo pode ter sido devido ao fato de que uma substância com potencial de abuso pode levar a efeitos distintos e mesmo antagônicos, ao longo do tempo da testagem (Mello, 1989). Por outro lado, a análise de regressão para as variáveis de abuso em função das variáveis de humor mostrou que, quando o sujeito estava num estado mais eufórico, a apreciação da substância e a vontade de repetir o seu uso eram maiores, o que está completamente de acordo com a literatura, que considera a sensação subjetiva de euforia a que mais frequentemente se correlaciona ao potencial de abuso (Carter; Griffiths, 2009; Griffiths et al., 2003; Jasinski; Henningfeld, 1989).

Especificamente em relação à vontade de usar a substância, uma maior sensação de relaxamento psíquico também apresentou valor preditivo e, sabidamente, o consumo de drogas se associa, também, a expectativas de reforçamento negativo (Wiers, 2008) que, assim como o reforçamento positivo, estaria associado à liberação de dopamina (Flaten et al., 2011).

A correlação da vontade de repetir o uso de uma substância com uma apreciação positiva de seu efeito pode parecer evidente e é sugerida pela

literatura, porém não houve nenhum estudo anterior que tentasse estabelecer uma correlação numérica entre estas variáveis<sup>1</sup>.

As concentrações plasmáticas encontradas do midazolam e seus metabólitos foram da mesma ordem de grandeza de outros estudos com a mesma dose e via de administração (Haschke et al., 2009) o que sugere que, se houve alguma droga deglutida, sua proporção foi baixa e a absorção ocorreu basicamente através da mucosa nasal. Por sua vez, estas concentrações foram iguais em abusadores de cocaína e voluntários saudáveis, o que exclui que quaisquer diferenças encontradas nas variáveis de resultado tenham sido influenciadas por diferenças nas concentrações plasmáticas da substância pesquisada.

A ausência de efeitos subjetivos evidentes da droga pode ter sido devida à baixa dose utilizada (para evitar uma sedação excessiva), apesar de que o menor aprendizado ao longo das testagens, no *DSST*, dos voluntários que receberam midazolam intranasal, mostra que a dose foi suficiente para exercer efeito no sistema nervoso central.

Foram limitações deste estudo o pequeno tamanho da amostra e a amostra exclusivamente masculina, que impediu generalizações para o sexo feminino.

O desenho simples-cego também pode ter sido limitante, apesar de que a autoavaliação das variáveis de resposta minimizou vieses dos avaliadores.

Ainda se poderia argumentar que a autoavaliação pelos voluntários poderia ter sido enviesada pelas contingências experimentais e o conteúdo das instruções, que davam a entender que eles poderiam sentir efeitos subjetivos após a administração de uma substância por via intranasal. Esta informação pode, de fato, ter aumentado o efeito placebo. Por outro lado, omiti-la poderia ter prejudicado a auto-observação dos voluntários. Além disso, esta situação simulou, de certa forma, as contingências naturais: quando o indivíduo vai adquirir uma substância de abuso ou mesmo quando

---

<sup>1</sup> Griffiths, comunicação pessoal (2011).



esta é oferecida a ele(a), existe uma expectativa em relação a sentir efeitos psíquicos.

A compreensão dos testes também poderia ter diferenciado os dois grupos uma vez que, para obter-se voluntários saudáveis, colocaram-se cartazes no *campus* da USP. Entretanto o grupo de abusadores de cocaína não se mostrou diferente do grupo de voluntários saudáveis, em relação ao nível educacional.

Finalmente, no grupo dos abusadores de cocaína houve mais sintomas depressivos, e dois voluntários tiveram diagnóstico de dependência de álcool; estes fatores poderiam ter influenciado as respostas, prejudicando as conclusões sobre diferenças nas medidas de potencial de abuso. Entretanto, a prevalência destas comorbidades é mais alta na população de abusadores de cocaína (Falck et al., 2002; Bierut et al., 2008) e a exclusão desses voluntários teria resultado numa amostra que não seria representativa da população considerada.

#### *Perspectivas para estudos futuros*

Doses IN mais elevadas podem apresentar outros efeitos em relação ao placebo ativo, não descobertos neste estudo de dose única. De fato, numa situação de uso recreativo, de rua, é improvável que os usuários se limitassem apenas a doses “terapêuticas” moderadas, como as usadas neste estudo.

Um desenho alternativo seria um estudo cruzado, seguido de uma “múltipla escolha” (Foltin; Fischman, 1994), no qual os voluntários receberiam primeiro a substância ativa e, depois, o placebo ativo ou vice-versa. Em seguida, seriam questionados sobre qual gostariam de repetir. Porém, as ações distintas do midazolam IN e do placebo ativo poderiam não ter sido verificados, dado a um potencial efeito de *carry-over* inerente a esse desenho.

Estudos com diferentes populações, tais como abusadores de benzodiazepínicos e pacientes ansiosos, poderiam acrescentar mais dados

num eventual processo decisório sobre a produção de novas formulações de absorção mais rápida de benzodiazepínicos.

Levantamentos epidemiológicos envolvendo dados reais sobre o abuso de midazolam também poderiam proporcionar informações complementares relevantes para a avaliação do potencial de abuso do midazolam (Balster; Bigelow, 2003).

## 5. CONCLUSÕES

Corroborando estudos anteriores, este estudo mostrou que estados de humor como relaxamento e euforia subjetivos estão correlacionados com o potencial de abuso de uma substância.

Mostrou-se também que, quando indivíduos referem ter apreciado o uso de uma substância, também manifestam mais vontade de repetir seu uso.

A conclusão mais importante desta pesquisa, entretanto, é que o potencial de abuso de uma substância instilada pela via intranasal é possivelmente maior em usuários de cocaína aspirada que em voluntários saudáveis.

Isto sugere que a via intranasal, por si só, aumenta a probabilidade de abuso, nesta população. Portanto, uma possível produção e comercialização, para administração intranasal extra-hospitalar, de substâncias com potencial de abuso deve levar em conta a especial sensibilidade da população de abusadores de substâncias que já utilizam esta via para a autoadministração de drogas.

## 6. ANEXOS

### 6.1. Anexo A - Critérios do DSM-IV para abuso e dependência de substância

<b>Abuso de substância</b>
<p><b>A.</b> Um padrão mal-adaptativo de uso de substância levando ao prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes aspectos, ocorrendo dentro de um período de 12 meses;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• uso recorrente da substância, resultando em um fracasso em cumprir obrigações importantes relativas a seu papel no trabalho, na escola ou em casa;</li><li>• uso recorrente da substância em situações nas quais isto representa perigo físico;</li><li>• problemas legais recorrentes relacionados à substância;</li><li>• uso continuado da substância, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes;</li></ul> <p><b>B.</b> Os sintomas jamais satisfizeram os critérios para Dependência de Substância.</p>

### **Dependência de substância**

Padrão mal-adaptativo de uso de substância, levando ao prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por três (ou mais) dos seguintes critérios, ocorrendo a qualquer momento no mesmo período de 12 meses:

- 1)** tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:
  - a) uma necessidade de quantidades progressivamente maiores da substância para adquirir a intoxicação ou efeito desejado;
  - b) acentuada redução do efeito com o uso continuado da mesma quantidade de substância;
- 2)** abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos:
  - a) síndrome de abstinência característica para a substância;
  - b) a mesma substância (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumida para aliviar ou evitar sintomas de abstinência;
- 3)** a substância é frequentemente consumida em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido;
- 4)** existe um desejo persistente ou esforços mal-sucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso da substância;
- 5)** muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção da substância (por ex., consultas a múltiplos médicos ou fazer longas viagens de automóvel), na utilização da substância (por ex., fumar em grupo) ou na recuperação de seus efeitos;
- 6)** importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da substância;
- 7)** o uso da substância continua, apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pela substância (por ex., uso atual de cocaína, embora o indivíduo reconheça que sua depressão é induzida por ela, ou consumo continuado de bebidas alcoólicas, embora o indivíduo reconheça que uma úlcera piorou pelo consumo do álcool);

## 6.2. Anexo B – Folha de anamnese

FOLHAS DE REGISTRO PARA DADOS DEMOGRÁFICOS, ANAMNESE E EXAME FÍSICO

AMBULATÓRIO DE ANSIEDADE DO INSTITUTO DE PSIQUIATRIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FOLHA DE IDENTIFICAÇÃO

Data:

1. Nome.....
2. Sobrenome .....
3. Idade .....
4. Sexo   feminino ( )       masculino ( )
5. Endereço residencial .....
- .....
- .....
6. Telefone residencial ..... Telefone comercial .....
7. Endereço comercial .....
8. Raça ( ) branca ( ) negra ( ) asiática ( ) outra ( ).....
9. Religião   católica ( ) protestante ( ) pentecostal ( )  
espírita ( ) culto afro-brasileiro ( ) judia ( ) outra ( ).....
10. Ocupação   nenhuma ( ) qualificada ( ) não qualificada ( )  
estudante ( ) aposentado(a) ( ) outra ( ).....
11. Estado civil   solteiro ( ) casado/coabita ( ) separado ( )  
divorciado ( ) outro ( ).....
12. Condições de vida vive sozinho ( ) vive com a família ( )  
outra ( ) .....
13. Passado profissional   estável ( ) instável / “bicos” ( )  
outro ( ).....

- 14. Grau de instrução    nenhum (    )    primeiro grau incompleto (    )  
primeiro grau completo (    )    segundo grau incompleto (    )  
segundo grau completo (    )    terceiro grau incompleto (    )  
terceiro grau completo (    )    pós – graduação
- 15. Encaminhamento    GREA (    )    anúncio na FMUSP (    ) Anúncio na  
USP (    )    Outros (    )
- 16. Renda familiar aproximada em dólares .....

ANAMNESE (só dados positivos)

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

I.S.D.A. (só dados positivos)

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

E.F. (só dados positivos)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

E.P. (só dados positivos)

.....

.....

.....

.....

.....

.....



### 6.3. Anexo C. Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU  
RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....  
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : .....

SEXO : .M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº .....

APTO: .....

BAIRRO: .....

CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)  
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: .....

Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE:

.....  
CEP: ..... TELEFONE: DDD

(.....).....

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA**      Potencial do midazolam intranasal em abusadores de cocaína e voluntários saudáveis

**2. PESQUISADOR :**      Ivan Mario Braun

**CARGO/FUNÇÃO:**      Aluno doutoramento      **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº** 57.449

**UNIDADE DO HCFMUSP:** Instituto de Psiquiatria

**3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

RISCO MÍNIMO            RISCO MÉDIO     

RISCO BAIXO            RISCO MAIOR     

**4. DURAÇÃO DA PESQUISA :** 7 meses

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa a determinar o potencial que a substância midazolam tem de estimular seu uso repetido e, portanto, de levar ao abuso ou dependência.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros:

a) Preenchimento dos questionários IDATE-traço/estado (verificação do nível de sintomas ansiosos no momento e ao longo da vida), Inventário de Beck para depressão (verificação do nível de sintomas depressivos), VAMS

(avaliação do humor), BSS (verificação de sintomas corporais de ansiedade).

b) Execução dos testes DSST (substituição de dígitos por símbolos, de acordo com um código fornecido numa folha de papel, para verificação da atenção e velocidade de reação) e “tapping” (batidelas na tecla de espaços de um *laptop*, para verificar a velocidade de reação).

c) Administração intranasal de gotas de midazolam ou placebo, através de micropipeta.

d) Resposta à questão de se o voluntário gostou do efeito da substância administrada e à questão de se teria vontade de repetir o uso da substância em questão.

### 3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

Coleta de sangue através de punção com agulha Jelco® de veia superficial do antebraço. A veia será mantida puncionada durante o procedimento, para evitar a repetição das picadas.

### 4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

O procedimento apresenta riscos mínimos:

a) o midazolam é uma substância que pode causar dependência, porém não existem relatos de isto ocorrer com a administração de uma dose única, como no caso desta pesquisa. Além disso, a dose usada será 15 (quinze) vezes menor que a de um único comprimido comercializado nas farmácias.

b) o midazolam, administrado pela via intranasal, pode causar um levíssimo ardor no nariz, que os voluntários relatam, mas que negam causar desconforto.

c) a punção venosa, como todo procedimento invasivo, apresenta risco de infecção; entretanto, serão tomadas todas as precauções de antisepsia para que isto não ocorra.

#### 5 – Benefícios para o participante:

Não há benefício direto para o participante; trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que o midazolam administrado por via intranasal possa levar a abuso ou dependência. Os benefícios do estudo são para a sociedade, que poderá ter de exercer mais cautela na comercialização de uma medicação que poderá vir a ser produzida.

O desconforto, os gastos com deslocamento e o tempo dispendido para a participação neste estudo serão simbolicamente compensados com uma quantia de R\$ 120,00 (cento e vinte reais) por voluntário.

6 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Ivan Mario Braun, que pode ser encontrado no endereço, R. Ovídio Pires de Campos, 785, 3º. andar, sala do Ambulatório de Ansiedade, Telefone(s) (11) 3069-6988 e (11) 9261-4583. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 – e-mail: [cappesq@hcnnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnnet.usp.br)

7 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

8 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas

em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

9 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

10 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Potencial de abuso do midazolam intranasal em usuários de cocaína e voluntários saudáveis".

Eu discuti com o Dr. Ivan Mario Braun minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu

consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

-----  
Assinatura do paciente/representante legal (para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

Data / /

-----  
Assinatura da testemunha

Data / /

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

#### 6.4. Anexo D. IDATE

### QUESTIONÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO

#### IDATE

#### PARTES I E II

Nome .....	Nº .....
Idade ..... a ..... Data do nascimento ...../...../.....	Data da prova ...../...../.....
Naturalidade ..... Estado Civil ..... Sexo .....	Pontos .....
Nível de instrução .....	Examinador .....
Profissão .....	
Ocupação atual .....	

#### INSTRUÇÕES

Nas páginas seguintes, há dois questionários para você responder.

Trata-se de algumas afirmações que têm sido usadas para descrever sentimentos pessoais.

Não há respostas certas ou erradas.

Leia com toda a atenção cada uma das perguntas da Parte I e assinale, com um círculo, um dos números (1, 2, 3 ou 4) à direita de cada pergunta, com a Instrução do alto da página.

Quando terminar, passe para a Parte II e proceda do mesmo modo, depois de ler o seu cabeçalho.

**NÃO VIRE A PÁGINA ANTES DE RECEBER ORDEM  
TRABALHE RÁPIDO, PORÉM SEM PRECIPITAÇÃO**

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como você se sente agora, neste momento.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

---

### AVALIAÇÃO

MUITÍSSIMO ..... 4	UM POUCO ..... 2
BASTANTE ..... 3	ABSOLUTAMENTE NÃO ...1

---

- |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 1. Sinto-me calmo(a) .....                            | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Sinto-me seguro(a) .....                           | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Estou tenso(a) .....                               | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Estou arrependido(a).....                          | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Sinto-me à vontade .....                           | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Sinto-me perturbado(a) .....                       | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Estou preocupado(a) com possíveis infortúnios..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Sinto-me descansado(a) .....                       | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Sinto-me ansioso(a) .....                          | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Sinto-me “em casa” .....                          | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Sinto-me confiante.....                           | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Sinto-me nervoso(a).....                          | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Estou agitado(a) .....                            | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Sinto-me uma pilha de nervos .....                | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Estou descontraído(a) .....                       | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Sinto-me satisfeito(a) .....                      | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Estou preocupado(a).....                          | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Sinto-me superexcitado(a) e confuso(a).....       | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Sinto-me alegre .....                             | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Sinto-me bem .....                                | 1 | 2 | 3 | 4 |



Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como você se sente agora, neste momento.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

---

### AVALIAÇÃO

QUASE SEMPRE .....	4	ÀS VEZES .....	2
FREQUENTEMENTE .....	3	QUASE NUNCA .....	1

- 
- |  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
| 1. Sinto-me bem .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Canso-me facilmente .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Tenho vontade de chorar .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Estou arrependido (a) .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Gostaria de poder ser tão feliz quanto os outros parecem ser .....                              | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Sinto-me descansado(a) .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Sou calmo(a), ponderado(a) e senhor(a) de mim mesmo(a) .....                                    | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma<br>que não as consigo resolver ..... | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Preocupo-me demais com as coisas sem importância .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Sou feliz .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Deixo-me afetar muito pelas coisas .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Não tenho muita confiança em mim mesmo(a) .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Sinto-me seguro (a) .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Evito ter que enfrentar crises ou problemas .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Sinto-me deprimido(a) .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Estou satisfeito(a) .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Às vezes, ideias sem importância me entram na cabeça e<br>ficam-me preocupando .....           | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Levo os desapontamentos to a sério<br>que não consigo tirá-los da cabeça .....                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Sou uma pessoa estável .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Fico tenso(a) e perturbado(a)<br>quando penso em meus problemas do momento .....               | 1 | 2 | 3 | 4 |

## 6.5 Anexo E. Inventário para depressão de Beck

### ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Leia com atenção cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreve como você se sentiu na **SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE.**

Marque um **X** no quadrado ao lado da afirmativa que você selecionou. Certifique-se de ter lido todas as afirmativas antes de fazer sua escolha.

- 0 = não me sinto triste
  - 1 = sinto-me triste
  - 2 = sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disto
  - 3 = estou tão triste e infeliz que não posso agüentar
- 
- 0 = não estou particularmente desencorajado(a) frente ao futuro
  - 1 = sinto-me desencorajado(a) frente ao futuro
  - 2 = sinto que não tenho nada por que esperar
  - 3 = sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não vão melhorar
- 
- 0 = não me sinto fracassado(a)
  - 1 = sinto que falhei mais do que um indivíduo médio
  - 2 = quando olho para trás em minha vida, só vejo uma porção de fracassos
  - 3 = sinto que sou um fracasso completo como pessoa
- 
- 0 = obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer
  - 1 = não gosto das coisas da maneira como costumava gostar
  - 2 = não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma
  - 3 = estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo

- 0 = não me sinto particularmente culpado(a)
  - 1 = sinto-me culpado(a) boa parte do tempo
  - 2 = sinto-me muito culpado(a) a maior parte do tempo
  - 3 = sinto-me culpado(a) o tempo todo
- 
- 0 = não sinto que esteja sendo punido(a)
  - 1 = sinto que posso ser punido(a)
  - 2 = espero ser punido(a)
  - 3 = sinto que estou sendo punido(a)
- 
- 0 = não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a)
  - 1 = sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a)
  - 2 = sinto-me aborrecido(a) comigo mesmo(a)
  - 3 = eu me odeio
- 
- 0 = não sinto que seja pior que qualquer pessoa
  - 1 = critico minhas fraquezas ou erros
  - 2 = responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas
  - 3 = culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem
- 
- 0 = não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar
  - 1 = tenho pensamentos a respeito de me matar mas não os levaria adiante
  - 2 = gostaria de me matar
  - 3 = eu me mataria se tivesse uma oportunidade
- 
- 0 = não costumo chorar mais do que o habitual
  - 1 = choro mais agora do que costumava chorar antes
  - 2 = atualmente choro o tempo todo
  - 3 = eu costumava chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira

- 0 = não me irrita mais agora do que em qualquer outra época
  - 1 = fico incomodado(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava
  - 2 = atualmente sinto-me irritado(a) o tempo todo
  - 3 = absolutamente não me irrita com as coisas que costumam irritar-me
- 
- 0 = não perdi o interesse nas outras pessoas
  - 1 = interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas
  - 2 = perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
  - 3 = perdi todo o meu interesse nas outras pessoas
- 
- 0 = tomo as decisões quase tão bem como em qualquer outra época
  - 1 = adio minhas decisões mais do que costumava
  - 2 = tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes
  - 3 = não consigo mais tomar decisões
- 
- 0 = não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser
  - 1 = preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos
  - 2 = sinto que há mudanças em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos
  - 3 = considero-me feio(a)
- 
- 0 = posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes
  - 1 = preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa
  - 2 = tenho que me esforçar muito até fazer qualquer coisa
  - 3 = não consigo fazer trabalho nenhum
- 
- 0 = durmo tão bem quanto de hábito
  - 1 = não durmo tão bem quanto costumava
  - 2 = acordo 1 ou 2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir
  - 3 = acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade de voltar a dormir

- 0 = não fico mais cansado(a) do que de hábito
  - 1 = fico cansado(a) com mais facilidade do que costumava
  - 2 = sinto-me cansado(a) ao fazer qualquer coisa
  - 3 = estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa
- 
- 0 = o meu apetite não está pior do que de hábito
  - 1 = meu apetite não é tão bom como costumava ser
  - 2 = meu apetite está muito pior agora
  - 3 = não tenho mais nenhum apetite
- 
- 0 = não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente
  - 1 = perdi mais de 2,5 kg                      # *estou por vontade própria*
  - 2 = perdi mais de 5,0 kg                    *tentando perder peso,*
  - 3 = perdi mais de 7,0 kg                    *comendo menos:  sim  não*
- 
- 0 = não me preocupo mais do que de hábito com minha saúde
  - 1 = preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições, ou perturbações no estômago, ou prisões de ventre
  - 2 = estou preocupado(a) com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais do que isso
  - 3 = estou tão preocupado(a) em ter problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa
- 
- 0 = não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual
  - 1 = estou menos interessado(a) por sexo do que acostumava
  - 2 = estou bem menos interessado(a) por sexo atualmente
  - 3 = perdi completamente o interesse por sexo



### 6.7 Anexo G – Visual Analogue Mood Scale

Nome ..... N<sup>o</sup> ..... Data.....

#### ESCALA DE AVALIAÇÃO DO HUMOR (VAMS)

1. Avalie como você se sente em relação aos itens abaixo. Cada pergunta é respondida colocando um **traço vertical** na linha de resposta.

2. Considere o centro da linha como o seu normal.

3. Se você não percebe **nenhuma mudança** em relação ao seu normal, coloque o traço no meio da linha.

4. Se você percebeu alguma mudança, a posição da sua marca (distância do centro) indicará a natureza e a extensão da mudança. **Grandes mudanças** deverão ser assinaladas mais distantes do centro e pequenas mudanças **próximas** ao centro, na direção da alteração.

6. RESPONDA COMO VOCÊ SE SENTE, EM RELAÇÃO AO SEU

MAIS ALERTA	_____	MAIS SONOLENTO
MAIS ANSIOSO	_____	MAIS CALMO
MENTE MAIS CLARA	_____	MAIS CONFUSO
MAIS DESAJEI- TADO	_____	MAIS COORDE- NADO
MAIS ALEGRE	_____	MAIS TRISTE
MAIS TRANQUÍLO	_____	MAIS AGITADO

CONCEN- TRAÇÃO MAIS FÁCIL	_____	CONCEN- TRAÇÃO MAIS DIFÍCIL
MAIS SATIS- FEITO	_____	MAIS INSATIS- FEITO
MAIS PREO- CUPADO	_____	MAIS INDIFERENTE
MAIS IRRITADO	_____	MAIS TOLERANTE
MENTE MAIS LENTA	_____	MENTE MAIS ACELE- RADA
MAIS EXCITADO	_____	MAIS RELAXADO
MAIS FALANTE	_____	MAIS CALADO
MAIS DISTRÁIDO	_____	MAIS ATENTO
MAIS BEM DISPOSTO	_____	MAIS INDIS- POSTO
MAIS DEPRIMIDO	_____	MAIS EUFÓRICO
MAIS AMISTOSO	_____	MAIS HOSTIL
MAIS APÁTICO	_____	MAIS MOTIVADO
MAIS RETRAÍDO	_____	MAIS SOCIÁVEL



## 6.8. Anexo H. Bodily Symptoms Scale (BSS)

### ESCALA DE AVALIAÇÃO DE SINTOMAS CORPORAIS (BSS)

1. Avalie como você se sente em relação aos itens abaixo. Cada pergunta é respondida colocando-se um **traço vertical** na linha de resposta.

2. Considere a linha como representando a gama completa de cada dimensão (isto é, todas as possibilidades de como você se sente podem ser assinaladas em algum ponto da linha).

3. Coloque o traço vertical na posição que melhor se ajusta ao que você sente.

4. Considere os **extremos da linha** como sensação máxima.

5. **ATENÇÃO:** em algumas escalas, o centro representa a ausência de sintomas enquanto que, em outras, a ausência de sintomas corresponde a uma das extremidades. As posições intermediárias representam graduações no sentido de um dos extremos.

6. RESPONDA COMO VOCÊ SE SENTE **NO MOMENTO**, EM RELAÇÃO A CADA ITEM.

MUITO CANSAÇO FÍSICO	_____	NENHUM CANSAÇO FÍSICO
MUITA DOR DE CABEÇA	_____	AUSÊNCIA DE DOR DE CABEÇA
MUITA TON- TURA OU VER- TIGEM	_____	NENHUMA TONTURA OU VERTIGEM
MUITOS TREMORES	_____	NENHUM TREMOR
MUITAS NÁU- SEAS OU MAL-ESTAR NO ESTÔMAGO	_____	AUSÊNCIA DE NÁUSEAS OU MAL-ESTAR NO ESTÔMAGO

MUITA SALIVAÇÃO	_____	BOCA MUITO SECA
SUOR MUITO INTENSO	_____	SEM SUOR
VISÃO MUITO TURVA	_____	VISÃO MUITO NÍTIDA
MUITA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA	_____	NENHUMA PALPITAÇÃO OU TAQUICARDIA
MUITA SONOLÊNCIA	_____	MUITA EXCITAÇÃO

### 6.9. Anexo I. Escala de Apreciação da Substância

Nome:

Sujeito n<sup>o</sup>:

Data:

Horário:

1. Por favor, avalie como você se sente **AGORA**, na linha abaixo.
2. Por exemplo, se você achar que não gostou nada do efeito da substância administrada, marque a extremidade da linha voltada para a palavra NADA. Se achar que gostou muito, marque a extremidade da linha voltada para a palavra MUITO. Se a sua apreciação da substância não corresponder aos extremos, faça uma marca entre eles: quanto menos tiver gostado do efeito, mais perto sua marca ficará do NADA; quanto mais você tiver gostado do efeito, tanto mais perto sua marca ficará do MUITO.
3. Você deverá marcar em algum ponto da linha como você se sente.
4. Faça um traço perpendicular bem visível.

QUANTO VOCÊ GOSTOU DA SUBSTÂNCIA?

NADA \_\_\_\_\_ MUITO

**6.10. Anexo J. Escala de Vontade de Repetir o Uso da Substância**

Nome:

Sujeito n<sup>o</sup>:

Data:

Horário:

1. Por favor, avalie o que você sente **AGORA**, na linha abaixo.

2. Por exemplo, se você achar que não tem nenhuma vontade de usar novamente a substância administrada, marque a extremidade da linha voltada para a palavra NENHUMA. Se achar que sente muita vontade de usar a substância novamente, marque a extremidade da linha voltada para a palavra MUITA. Se a sua vontade de usar novamente a substância não corresponder aos extremos, faça uma marca entre eles: quanto menos vontade de usá-la novamente, mais perto sua marca ficará do NENHUMA; quanto mais você tiver gostado do efeito, tanto mais perto sua marca ficará do MUITA.

3. Você deverá marcar em algum ponto da linha como você se sente.

4. Faça um traço perpendicular bem visível.

QUANTO VOCÊ GOSTOU DA SUBSTÂNCIA?

NADA \_\_\_\_\_ MUITO

## 7. Referências bibliográficas

Abanades S, Farré M, Barral D, Torrens M, Closas N, Langohr K, Pastor A, de La Torre R. Relative abuse liability of gamma-hydroxybutyric acid, flunitrazepam, and ethanol in club drug users. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27(6):625-38.

Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr*. 1974; 19:716-23.

Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30(5):653-61.

American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - DSM-IV-TR. Tradução e Adaptação para o português de Miguel R Jorge. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2002. p.176-82.

Associação Médica Brasileira. Declaração de Helsinki - 2008. Princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos. *JAMB*. 2008; 49(1357):31-4.

Ator NA. Relation between discriminative and reinforcing effects of midazolam, pentobarbital, chlordiazepoxide, zolpidem, and imidazenil in baboons. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 163(3-4):477-87.

Balster RL, Bigelow GE. Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment. *Drug Alcohol Depend*. 2003; 70(3 Suppl):S13-40.

Barnas C, Rossmann M, Roessler H, Riemer Y, Fleischhacker WW. Benzodiazepines and other psychotropic drugs abused by patients in a methadone maintenance program: familiarity and preference. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(6):397-402.

Basu S, Bandyopadhyay AK. Development and characterization of mucoadhesive in situ nasal gel of midazolam prepared with Ficus carica mucilage. *AAPS PharmSciTech*. 2010; 11(3):1223-31.

Bechelli LP, Navas F, Pierangelo SA. Comparison of the reinforcing properties of zopiclone and triazolam in former alcoholics. *Pharmacology*. 1983;27(Suppl 2):235-41.

Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Terapia cognitiva da depressão. São Paulo: Zahar; 1982.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4:561-71.

Bernik MA, Gorenstein C, Tavares SM, Gentil Filho V. Tolerancia e dependencia a benzodiazepinicos: a respeito de um caso. *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1989;35(5):207-10.

Biaggio AMB, Natalício L. *Manual para o Inventário de Ansiedade Traço-Estado* (IDATE). Rio de Janeiro: Centro Editor de Psicologia Aplicada; 1979.

Bierut LJ, Strickland JR, Thompson JR, Afful SE, Cottler LB. Drug use and dependence in cocaine dependent subjects, community-based individuals, and their siblings. *Drug Alcohol Depend*. 2008;95(1-2):14-22.

Bigelow GE, Griffiths RR, Liebson IA. Effects of response requirement upon human sedative self-administration and drug-seeking behavior. *Pharmacol Biochem Behav*. 1976; 5(6):681-5.

Blencowe T, Raaska K, Lillsunde P. Benzodiazepines and sedative-hypnotics in blood of drivers under the influence and their association with other common illegal drug use and national sales figures. *Ther Drug Monit*. 2011; 33(1):64-71.

BlueLight.com Some basic questions on codeine, methadone, Dormicum (midazolam 15mg) and weed. [Internet]. 2006. [acesso 10 jun 2011]. Disponível em: <<http://www.bluelight.ru/vb/archive/index.php/t-258440.html>>.

Boissl K, Dreyfus JF, Delmotte M. Studies on the dependence-inducing potential of zopiclone and triazolam. *Pharmacology*. 1983;27(Suppl 2):242-7.

Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol*. 1974; 47(3):211-8.

Bond A, Seijas D, Dawling S, Lader M. Systemic absorption and abuse liability of snorted flunitrazepam. *Addiction*. 1994; 89(7):821-30.

Brasil. Presidência da República. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. I Levantamento Nacional sobre o Uso de Álcool, Tabaco e Outras Drogas entre Universitários das 27 Capitais Brasileiras / Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas; SENAD, 2010. 284 p.

Braun IM, Tavares H, de Nucci G, Bernik M. Abuse liability of intra-nasal midazolam in inhaled-cocaine abusers. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008; 18(10):723-8.

Busto U, Kaplan HL, Zawertailo L, Sellers EM. Pharmacologic effects and abuse liability of bretazenil, diazepam, and alprazolam in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1994; 55(4):451-63.

Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell HD, Sanchez-Craig M, Simpkins J. Patterns of benzodiazepine abuse and dependence. *Br J Addict*. 1986a; 81(1):87-94.

Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell H, Sanchez-Craig M, Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med*. 1986b;315(14):854-9.

Busto U, Simpkins J, Sellers EM, Sisson B, Segal R. Objective determination of benzodiazepine use and abuse in alcoholics. *Br J Addict.* 1983; 78(4):429-35.

Busto UE, Kaplan HL, Wright CE, Gomez-Mancilla B, Zawertailo L, Greenblatt DJ, Sellers EM. A comparative pharmacokinetic and dynamic evaluation of alprazolam sustained-release, bromazepam, and lorazepam. *J Clin Psychopharmacol.* 2000; 20(6):628-35.

Carter LP, Griffiths RR. Principles of laboratory assessment of drug abuse liability and implications for clinical development. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 105(Suppl 1):S14-25.

Carter LP, Richards BD, Mintzer MZ, Griffiths RR. Relative abuse liability of GHB in humans: A comparison of psychomotor, subjective, and cognitive effects of supratherapeutic doses of triazolam, pentobarbital, and GHB. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31(11):2537-51.

Chabrol H, Bonnet D. Usage toxicomaniaque du midazolam (Hypnovel®). *Encephale.* 1996;22:392.

Chiaretti A, Barone G, Rigante D, Ruggiero A, Pierri F, Barbi E, Barone G, Riccardi R. Intranasal lidocaine and midazolam for procedural sedation in children. *Arch Dis Child.* 2011; 96(2):160-3.

Ciraulo DA, Barnhill JG, Ciraulo AM, Sarid-Segal O, Knapp C, Greenblatt DJ, Shader RI. Alterations in pharmacodynamics of anxiolytics in abstinent alcoholic men: subjective responses, abuse liability, and electroencephalographic effects of alprazolam, diazepam, and buspirone. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37(1):64-73.

Ciraulo DA, Barnhill JG, Greenblatt DJ, Shader RI, Ciraulo AM, Tarmey MF, Molloy MA, Foti ME. Abuse liability and clinical pharmacokinetics of alprazolam in alcoholic men. *J Clin Psychiatry.* 1988; 49(9):333-7.



Comer SD, Ashworth JB, Foltin RW, Johanson CE, Zacny JP, Walsh SL. The role of human drug self-administration procedures in the development of medications. *Drug Alcohol Depend.* 2008; 96(1-2):1-15.

Comer SD, Sullivan MA, Vosburg SK, Kowalczyk WJ, Houser J. Abuse liability of oxycodone as a function of pain and drug use history. *Drug Alcohol Depend.* 2010; 109(1-3):130-8.

Cooper ZD, Sullivan MA, Vosburg SK, Manubay JM, Haney M, Foltin RW, Evans SM, Kowalczyk WJ, Saccone PA, Comer SD. . Effects of repeated oxycodone administration on its analgesic and subjective effects in normal, healthy volunteers. *Behav Pharmacol* 2012; 23:271-9.

de Santos P, Chabás E, Valero R, Nalda MA Comparacion de la premedicacion con midazolam por via intramuscular o intranasal en ninos. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 1991;38(1):12-5.

de Wit H. Diazepam preference in males with and without an alcoholic first-degree relative. *Alcohol Clin Exp Res.* 1991; 15(4):593-600.

de Wit H, Griffiths RR. Testing the abuse liability of anxiolytic and hypnotic drugs in humans. *Drug Alcohol Depend.* 1991; 28(1):83-111.

de Wit H, Pierri J, Johanson CE. Reinforcing and subjective effects of diazepam in nondrug-abusing volunteers. *Pharmacol Biochem Behav.* 1989; 33(1):205-13.

de Wit H, Uhlenhuth EH, Johanson CE. Individual differences in the reinforcing and subjective effects of amphetamine and diazepam. *Drug Alcohol Depend.* 1986a; 16(4):341-60.

de Wit H, Uhlenhuth EH, Hedeker D, McCracken SG, Johanson CE. Lack of preference for diazepam in anxious volunteers. *Arch Gen Psychiatry.* 1986b; 43(6):533-41.

de Wit H, Uhlenhuth EH, Johanson CE. Lack of preference for flurazepam in normal volunteers. *Pharmacol Biochem Behav.* 1984; 21(6):865-9.

Drugs-Forum.com [Internet]. c2008. [acesso 10 jun 2011]. Disponível em: <<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=52012>>.

Epstein DH, Preston KL, Jasinski DR. Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical-dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: lessons from tramadol. *Biol Psychol.* 2006; 73(1):90-9.

Evans SM, Funderburk FR, Griffiths RR. Zolpidem and triazolam in humans: behavioral and subjective effects and abuse liability. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;255(3):1246-55.

Falck RS, Wang J, Carlson RG, Eddy M, Siegal HA. The prevalence and correlates of depressive symptomatology among a community sample of crack-cocaine smokers. *J Psychoactive Drugs.* 2002;34(3):281-8.

Falk JL, Tang M. Midazolam oral self-administration. *Drug Alcohol Depend.* 1985; 15(1-2):151-63.

Falk JL, Tang M. Schedule induction of drug intake: differential responsiveness to agents with abuse potential. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989; 249(1):143-8.

Farré M, Terán MT, Roset PN, Mas M, Torrens M, Camí J. Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. *Psychopharmacology (Berl).* 1998; 140(4):486-95.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Entrevista clínica estruturada para transtornos do eixo I do DSM-IV. Versão Clínica. SCID – I. Tradução e Adaptação para o português de Cristina Marta Del Bem, Antônio Waldo Zuardi, José Antônio Alves Vilela, José Alexandre de Souza Crippa. [internet]. Ribeirão Preto, SP: FMRPUSP. [acesso 30 jan 2012]. Disponível em: <<https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:r-BBGpibCBYJ:files.getaufc.webnode.com.br/200000214->

2b2742c211/entrevistaSCID.pdf+Entrevista+CI%C3%ADnica+Estruturada+p  
 ara+Transtornos+do+Eixo+I+do+DSM-  
 IV,+Vers%C3%A3o+CI%C3%ADnica&hl=pt-  
 BR&gl=br&pid=bl&srcid=ADGEESiltmZNufpHM1mam-  
 A661NXwT6LDi9\_FOmHTWqA9MWkLYGEN6ugcXvAiO8IMKlwDWfX1K-  
 IEPKo4OwHRrHA38tIIT4nR50R5muyS3ybCc8Jd40cmVfvFWu31EloXRK9xB  
 5SJZP&sig=AHIEtbRJW9xY7WgOg-5es0EHnweZx5NHVQ>.

First MB, Spitzer RL, Gibbon MSW, Williams JB. *Structured clinical interview for DSM-IV axis I Disorders (SCID-I): users guide*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997.

Fischman MW, Foltin RW. Utility of subjective-effects measurements in assessing abuse liability of drugs in humans. *Br J Addict*. 1991; 86(12):1563-70.

Fischman MV, Mello NK, editors. Testing for abuse liability of drugs in humans. Proceedings of a conference. November 5-6, 1988, Princeton, NJ. *NIDA Res Monogr*. 1989;92:99-100.

Flaten MA, Aslaksen PM, Lyby PS, Bjørkedal E. The relation of emotions to placebo responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011; 366(1572):1818-27.

Foltin RW, Fischman MW. Cocaine self-administration research: treatment implications. *NIDA Res Monogr*. 1994;145:139-62.

Foltin RW, Haney M. Intranasal cocaine in humans: acute tolerance, cardiovascular and subjective effects. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004; 78(1):93-101.

Fraser HF, van Horn GD, Martin WR, Wolbach AB, Isbell H. Methods for evaluating addiction liability. (A) "Attitude" of opiate addicts toward opiate-like drugs. (B) a short-term "direct" addiction test. *J Pharmacol Exp Ther*. 1961; 133:371-87.

- Frith CD. The effects of nicotine on tapping: II. *Life Sci.* 1967; 6(3):321-6.
- Funderburk FR, Griffiths RR, McLeod DR, Bigelow GE, Mackenzie A, Liebson IA, Nemeth-Coslett R. Relative abuse liability of lorazepam and diazepam: an evaluation in 'recreational' drug users. *Drug Alcohol Depend.* 1988; 22(3):215-22.
- Gahlinger PM. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), Rohypnol, and ketamine. *Am Fam Physician.* 2004;69:2619-26.
- Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. Household survey on drug abuse in Brazil: study involving the 107 major cities of the country 2001. *Addict Behav.* 2005; 30(3):545-56.
- Garzone PD, Kroboth PD. Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet.* 1989; 16(6):337-64.
- Gomez TH, Roache JD, Meisch RA. Relative reinforcing effects of different benzodiazepine doses for rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend.* 2002; 68(3):275-83.
- Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 1996; 29(4):453-7.
- Gorenstein C, Bernik MA, Pompéia S. Differential acute psychomotor and cognitive effects of diazepam on long-term benzodiazepine users. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994; 9(3):145-53.
- Griffiths RR, Bigelow G, Liebson I. Human drug self-administration: double-blind comparison of pentobarbital, diazepam, chlorpromazine and placebo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1979; 210(2):301-10.
- Griffiths RR, Bigelow GE, Ator NA. Principles of initial experimental drug abuse liability assessment in humans. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 70(3 Suppl):S41-54.

Griffiths RR, Bigelow GE, Liebson I, Kaliszak JE. Drug preference in humans: double-blind choice comparison of pentobarbital, diazepam and placebo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980; 215(3):649-61.

Griffiths RR, Bigelow GE, Liebson I. Differential effects of diazepam and pentobarbital on mood and behavior. *Arch Gen Psychiatry.* 1983; 40(8):865-73.

Griffiths RR, Bigelow GE, Liebson I. Human sedative self-administration: effects of interingestion interval and dose. *J Pharmacol Exp Ther.* 1976; 197(3):488-94.

Griffiths RR, Johnson MW. Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66(Suppl 9):31-41.

Griffiths RR, McLeod DR, Bigelow GE, Liebson IA, Roache JD, Nowowieski P. Comparison of diazepam and oxazepam: preference, liking and extent of abuse. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984a; 229(2):501-8.

Griffiths RR, McLeod DR, Bigelow GE, Liebson IA, Roache JD. Relative abuse liability of diazepam and oxazepam: behavioral and subjective dose effects. *Psychopharmacology (Berl).* 1984b;84(2):147-54.

Griffiths RR, Roache J. Abuse liability of benzodiazepines: a review of human studies evaluating subjective and/or reinforcing effects. In: Smith DE, Wesson DR, editors. *The Benzodiazepines: current standards for medical practice.* Lancaster: MTP Press; 1985. p.205-9.

Griffiths RR, Weerts EM. Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals: implications for problems of long-term use and abuse. *Psychopharmacology (Berl).* 1997; 134(1):1-37.

Grove VE Jr. Sublingual benzodiazepines can relieve panic rapidly. *Tex Med.* 1990; 86(1):10.

Grudzinskas C, Balster RL, Gorodetzky CW, Griffiths RR, Henningfield JE, Johanson CE, Mansbach RS, McCormick CG, Schnoll SH, Strain EC, Wright C. Impact of formulation on the abuse liability, safety and regulation of medications: the expert panel report. *Drug Alcohol Depend.* 2006; 83(Suppl 1):S77-82.

Guimarães FS. Escalas analógicas visuais na avaliação do humor. In: Gorenstein C, Andrade LHSGA, Zuardi AW, editores. *Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p.29-34.

Guimarães JL, Godinho PH, Cruz R, Kappann JI, Alves Tosta Junior L. Consumo de drogas psicoativas por adolescentes escolares de Assis, SP. *Rev Saúde Pública* [online]. 2004; 38(1):130-2. [acesso 3 jul 2012]. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v38n1/18462.pdf>>.

Harcke HT, Grissom LE, Meister MA. Sedation in pediatric imaging using intranasal midazolam. *Pediatr Radiol.* 1995;25(5):341-3.

Haschke M, Suter K, Hofmann S, Witschi R, Fröhlich J, Imanidis G, Drewe J, Briellmann TA, Dussy FE, Krähenbühl S, Surber C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally delivered midazolam. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 69(6):607-16.

Healey ML, Pickens RW. Diazepam dose preference in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1983; 18(3):449-56.

Hertz JA, Knight JR. Prescription drug misuse: a growing national problem. *Adolesc Med Clin.* 2006; 17(3):751-69.

Hill HE, Haertzen CA, Wolbach AB Jr, Miner EJ. The addiction research center inventory: standardization of scales which evaluate subjective effects of morphine, amphetamine, pentobarbital, alcohol, LSD-25, pyrahexyl and chlorpromazine. *Psychopharmacologia.* 1963;4:16

Holsti M, Dudley N, Schunk J, Adalgais K, Greenberg R, Olsen C, Healy A, Firth S, Filloux F. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010; 164(8):747-53.

Isbell H, Eisenmen AJ. Physical dependence liability of drugs of the methadon series and of 6-methyldihydromorphine. *Fed Proc.* 1948; 7(1 Pt 1):162.

Isbell H. Methods and results of studying experimental human addiction to the newer synthetic analgesics. *Ann N Y Acad Sci.* 1948;51(Art 1):108-22.

Jaffe JH, Bloor R, Crome I, Carr M, Alam F, Simmons A, Meyer RE. A postmarketing study of relative abuse liability of hypnotic sedative drugs. *Addiction.* 2004;99(2):165-73.

Jaffe JH. Impact of scheduling on the practice of medicine and biomedical research. *Drug Alcohol Depend.* 1985; 14(3-4):403-18.

Jaffe JH, Jaffe FK. Historical perspectives on the use of subjective effects measures in assessing the abuse potential of drugs. *NIDA Res Monogr.* 1989;92:43-72.

Japiassu H, Marcondes D. Dicionário básico de filosofia. 3<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Jorge Zahar; 1996. p.217.

Jarvik ME, Abramson HA, Hirsch MW. Comparative subjective effects of seven drugs including lysergic acid diethylamide (LSD-25). *J Abnorm Psychol.* 1955;51(3):657-62.

Jasinski DR. History of abuse liability testing in humans. *Br J Addict.* 1991; 86(12):1559-62.

Jasinski DR, Haertzen CA, Isbell H. Review of the effects in man of marijuana and tetrahydrocannabinols on subjective state and physiologic functioning. *Ann New York Acad Sci.* 1971; 191:196-205.

Jasinski DR, Henningfield JE. Human abuse liability assessment by measurement of subjective and physiological effects. *NIDA Res Monogr*. 1989;92:73-100.

Johanson CE, Balster RL. A summary of the results of a drug self-administration study using substitution procedures in rhesus monkeys. *Bull Narc*. 1978;30(3):43-54.

Johanson CE, Uhlenhuth EH. Drug preference and mood in humans: diazepam. *Psychopharmacology (Berl)*. 1980;71(3):269-73.

Johnell K, Fastbom J. The use of benzodiazepines and related drugs amongst older people in Sweden: associated factors and concomitant use of other psychotropics. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009; 24(7):731-8.

Kerr T, Kiatying-Angsulee N, Fairbairn N, Hayashi K, Suwannawong P, Kaplan K, Lai C, Wood E. High rates of midazolam injection among drug users in Bangkok, Thailand. *Harm Reduct J*. 2010;7:7.

Khong E, Sim MG, Hulse G. Benzodiazepine dependence. *Aust Fam Physician*. 2004;33(11):923-6.

Kleber HD. Drug abuse liability testing: human subject issues. *NIDA Res Monogr*. 1989;92:341-56.

Klein M, Kramer F. Rave drugs: pharmacological considerations. *AANA J*. 2004; 72(1):61-7.

Kurtz SP, Inciardi JA, Surratt HL, Cottler L. Prescription drug abuse among ecstasy users in Miami. *J Addict Dis*. 2005;24(4):1-16.

Lee S, Han E, In S, Choi H, Chung H, Chung KH. Determination of illegally abused sedative-hypnotics in hair samples from drug offenders. *J Anal Toxicol*. 2011; 35(5):312-5.



Licata SC, Mashhoon Y, Maclean RR, Lukas SE. Modest abuse-related subjective effects of zolpidem in drug-naive volunteers. *Behav Pharmacol*. 2011; 22(2):160-6.

Lorizio A, Salsa F. The effectiveness of oral midazolam as a hypnotic compared with lorazepam. *Pharmatherapeutica*. 1986;4(7):463-71.

Lui CY, Amidon GL, Goldberg A. Intranasal absorption of flurazepam, midazolam, and triazolam in dogs. *J Pharm Sci*. 1991; 80(12):1125-9.

Maddaleno M, Florenzano R, Santa Cruz X, Vidal R. Consumo de flunitrazepan via nasal en adolescentes marginales de Santiago de Chile. *Rev Med Chil*. 1988;116(7):691-4.

Maisel GM. Midazolam: second generation benzodiazepine. *Anesth Prog*. 1980; 27(5):159-60.

Marçon F, Mathiron D, Pilard S, Lemaire-Hurtel AS, Dubaele JM, Djedaini-Pilard F. Development and formulation of a 0.2% oral solution of midazolam containing gamma-cyclodextrin. *Int J Pharm*. 2009 Sep 11;379(2):244-50.

Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA*. 1997; 278(2):144-51.

McColl SL, Burstein AH, Reeves KR, Billing CB Jr, Stolar M, Sellers EM. Human abuse liability of the smoking cessation drug varenicline in smokers and nonsmokers. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83(4):607-14.

McCracken SG, de Wit H, Uhlenhuth EH, Johanson CE. Preference for diazepam in anxious adults. *J Clin Psychopharmacol*. 1990; 10(3):190-6.

McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2010; 17(6):575-82.

McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. *Edits manual for the profile of mood states*. San Diego, CA: Edits/Educational and Industrial Testing Service; 1992.

Mello NK. Drug self-administration procedures: alcohol and marijuana. *NIDA Res Monogr*. 1989;92:147-70.

Mintzer MZ, Griffiths RR. An abuse liability comparison of flunitrazepam and triazolam in sedative drug abusers. *Behav Pharmacol*. 2005; 16(7):579-84.

Mintzer MZ, Griffiths RR. Flunitrazepam and triazolam: a comparison of behavioral effects and abuse liability. *Drug Alcohol Depend*. 1998; 53(1):49-66.

Modern Language Association Dictionary.com Unabridged (a) [Internet]. [acesso 20 jul 2012]. Disponível em: <<http://dictionary.reference.com/browse/abuse>>.

Monti JM, Boussard M, Olivera S, Labraga P, Alvariño F. The effect of midazolam on transient insomnia. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44(6):525-7.

Moss ML, Buongiorno PA, Clancy VA. Intranasal midazolam for claustrophobia in MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 1993;17(6):991-2.

Munzar P, Yasar S, Redhi GH, Justinova Z, Goldberg SR. High rates of midazolam self-administration in squirrel monkeys. *Behav Pharmacol*. 2001; 12(4):257-65.

Neter J, Kutner MH, Nachsteim CJ, Wasserman W. *Applied Linear statistical models*. 4<sup>th</sup> ed. Boston: WCB/McGraw-Hill; 1996.

Neutel CI. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry*. 2005; 17(3):189-97.

Ng WL, Mythily S, Song G, Chan YH, Winslow M. Concomitant use of midazolam and buprenorphine and its implications among drug users in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2007; 36(9):774-7.

Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med*. 1997;15(3):357-65.

O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:28-33.

Odou P, Barthelemy C, Robert H. Development of midazolam sublingual tablets: in vitro study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998;23(2):87-91.

Opiophile Snorting benzos [Internet]. 2006. [acesso 8 jun 2012]. Disponível em: <<http://forum.opiophile.org/showthread.php?2206-Snorting-Benzos>>.

Pain L, Oberling P, Sandner G, Di Scala G. Effect of midazolam on propofol-induced positive affective state assessed by place conditioning in rats. *Anesthesiology*. 1997; 87(4):935-43.

Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Liappas I. Intranasal zaleplon abuse. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(11):1489-90.

Perera KM, Tulley M, Jenner FA. The use of benzodiazepines among drug addicts. *Br J Addict*. 1987; 82(5):511-5.

Preston KL, Bigelow GE, Liebson IA. Comparative evaluation of morphine, pentazocine and ciramadol in postaddicts. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987; 240(3):900-10.

Preston KL, Wolf B, Guarino JJ, Griffiths RR. Subjective and behavioral effects of diphenhydramine, lorazepam and methocarbamol: evaluation of abuse liability. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 262(2):707-20.

Quinn DI, Wodak A, Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of illicit drug use and treatment of illicit drug users. *Clin Pharmacokinet*. 1997; 33(5):344-400.

R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Software] Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2010. [acesso 20 jul. 2011]. Disponível em: <<http://www.R-project.org>>.

Rey E, Delaunay L, Pons G, Murat I, Richard MO, Saint-Maurice C, Olive G. Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41(4):355-7.

Royal College of Physicians. Research on healthy volunteers: a report of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond*. 1986; 20(4):243-57.

Ribeiro CS, Azevedo RC, Silva VF, Botega NJ. Chronic use of diazepam in primary healthcare centers: user profile and usage pattern. *São Paulo Med J*. 2007; 125(5):270-4.

Roache JD. Performance and physiological measures in abuse liability evaluation. *Br J Addict*. 1991; 86(12):1595-600.

Roache JD, Griffiths RR. Abuse liability of anxiolytics and sedative/hypnotics: methods assessing the likelihood of abuse. *NIDA Res Monogr*. 1989b;92:123-46.

Roache JD, Griffiths RR. Comparison of triazolam and pentobarbital: performance impairment, subjective effects and abuse liability. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985; 234(1):120-33.

Roache JD, Griffiths RR. Diazepam and triazolam self-administration in sedative abusers: concordance of subject ratings, performance and drug self-administration. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989a; 99(3):309-15.

Roache JD, Griffiths RR. Lorazepam and meprobamate dose effects in humans: behavioral effects and abuse liability. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987; 243(3):978-88.

Roache JD, Meisch RA, Henningfield JE, Jaffe JH, Klein S, Sampson A. Reinforcing effects of triazolam in sedative abusers: correlation of drug liking and self-administration measures. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995; 50(2):171-9.

Rodrigues MA, Facchini LA, Lima MS. Modificacoes nos padroes de consumo de psicofarmacos em localidade do Sul do Brasil. *Rev Saude Publica.* 2006; 40(1):107-14.

Ross H. Benzodiazepine abuse. *Can J Psychiatry.* 1993;38(1):73-4.

Roth T, Hauri P, Zorick F, Sateia M, Roehrs T, Kipp J. The effects of midazolam and temazepam on sleep and performance when administered in the middle of the night. *J Clin Psychopharmacol.* 1985; 5(2):66-9.

Saint-Maurice C, Landais A, Delleur MM, Esteve C, MacGee K, Murat I. The use of midazolam in diagnostic and short surgical procedures in children. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1990;92:39-41; discussion 47.

Schuster CR, Thompson T. Self administration of and behavioral dependence on drugs. *Annu Rev Pharmacol.* 1969;9:483-502.

Schweizer E, Clary C, Dever AI, Mandos LA. The use of low-dose intranasal midazolam to treat panic disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry.* 1992; 53(1):19-22.

Seevers, MH. Opiate addiction in the monkey. I. Methods of study. *J Pharmacol Exp Ther.* 1936; 56:147-56.

Seivewright NA, Dougal W. Benzodiazepine misuse. *Curr Opin Psychiatry.* 1992; 5(3):408-11.

Sellers EM, Schneiderman JF, Romach MK, Kaplan HL, Somer GR. Comparative drug effects and abuse liability of lorazepam, buspirone, and secobarbital in nondependent subjects. *J Clin Psychopharmacol*. 1992; 12(2):79-85.

Sheehan MF, Sheehan DV, Torres A, Coppola A, Francis E. Snorting benzodiazepines. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1991;17(4):457-68.

Simrell EV. History of legal and medical roles in narcotic abuse in the U.S. *Public Health Rep*. 1968; 83(7):587-93.

Singh RK, Jain R, Ray R, Gupta YK. Abuse liability of diazepam through different routes. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2001; 45(2):181-90.

Skinner BF. What is the experimental analysis of behavior? *J Exp Anal Behav*. 1966; 9(3):213-8.

Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59(11):1067-76.

Stewart RB, Lemaire GA, Roache JD, Meisch RA. Establishing benzodiazepines as oral reinforcers: midazolam and diazepam self-administration in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 271(1):200-11.

Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:9-13.

Stewart J, Eikelboom R. Conditioned drug effects. In: Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH, editors. *Handbook of psychopharmacology*. New York: Plenum Press; 1987. v.19, p.9-41.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Substance Abuse Treatment Admissions for Abuse of Benzodiazepines The TEDS Reports, 2008; p. 1-5. [acesso 3 jul 2012]. Disponível em: <[http://www.samhsa.gov/data/2k11/WEB\\_TEDS\\_028/WEB\\_TEDS-028\\_BenzoAdmissions.htm](http://www.samhsa.gov/data/2k11/WEB_TEDS_028/WEB_TEDS-028_BenzoAdmissions.htm)>.

Sussman N. Treating anxiety while minimizing abuse and dependence. *J Clin Psychiatry*. 1993; 54(Suppl):44-51.

Szostak C, Finlay JM, Fibiger HC. Intravenous self-administration of the short-acting benzodiazepine midazolam in the rat. *Neuropharmacology*. 1987; 26(12):1673-6.

Thapar P, Zacny JP, Thompson W, Apfelbaum JL. Using alcohol as a standard to assess the degree of impairment induced by sedative and analgesic drugs used in ambulatory surgery. *Anesthesiology*. 1995; 82(1):53-9.

The Tranquilliser Recovery and Awareness Place [Internet] Benzodiazepine names, sem data. [acesso 8 jun 2012]. Disponível em: <<http://www.non-benzodiazepines.org.uk/benzodiazepine-names.html>>.

TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ*. 2003;327(7417):708-13.

Tschirch FT, Göpfert K, Fröhlich JM, Brunner G, Weishaupt D. Low-dose intranasal versus oral midazolam for routine body MRI of claustrophobic patients. *Eur Radiol*. 2007; 17(6):1403-10.

United States. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry assessment of abuse potential of drugs: draft guidance. Silver Spring, MD; 2010. [acesso jul 2012]. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM198650.pdf>>.

United States. National Institutes of Health. National Library of Medicine. Pubmed.gov. [acesso 22 jul 2012]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> .

United States. National Institutes of Health. Office of Human Subjects Research. Sheet 20: Guidelines for remuneration of research subjects in the intramural research program and registration in the clinical research volunteer program database. Issued December 2000. Edited February 2009. [acesso 20 jul 2011]. Disponível em: <<http://ohsr.od.nih.gov/info/pdf/InfoSheet20.pdf>>.

Walser A, Zenchoff G, Fryer RI. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives. *J Med Chem.* 1976; 19(12):1378-81.

Walsh SL, Nuzzo PA, Lofwall MR, Holtman JR Jr. The relative abuse liability of oral oxycodone, hydrocodone and hydromorphone assessed in prescription opioid abusers. *Drug Alcohol Depend.* 2008;98(3):191-202.

Walsh SL, Donny EC, Nuzzo PA, Umbricht A, Bigelow GE. Cocaine abuse versus cocaine dependence: cocaine self-administration and pharmacodynamic response in the human laboratory. *Drug Alcohol Depend.* 2010;106(1):28-37.

Wang D, Bakhai A. Clinical trials: a practical guide to design, analysis, and reporting [internet]. London: Remedica; 2006. [acesso jul 2012]. Disponível em:

<[http://books.google.com.br/books?id=zgx\\_YTHny5sC&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=true](http://books.google.com.br/books?id=zgx_YTHny5sC&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=true)>.

Wang D, Lorch U, Bakhai A. Crossover trials. In *Clinical Trials – a practical guide to design, analysis and reporting* [internet]. London (UK): Remedica.



2006; p. 91-100. [acesso 8 jun 2012]. Disponível em: <[http://books.google.com.br/books?id=zgx\\_YTHny5sC&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=true](http://books.google.com.br/books?id=zgx_YTHny5sC&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=true)>.

Weber F, Wulf H, el Saeidi G. Premedication with nasal s-ketamine and midazolam provides good conditions for induction of anesthesia in preschool children. *Can J Anaesth*. 2003; 50(5):470-5.

Wechsler D. *The Measurement of adult Intelligence*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1939. p.229.

Weerts EM, Kaminski BJ, Griffiths RR. Stable low-rate midazolam self-injection with concurrent physical dependence under conditions of long-term continuous availability in baboons. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;135(1):70-81.

Weiss F, Maldonado-Vlaar CS, Parsons LH, Kerr TM, Smith DL, Ben-Shahar O. Control of cocaine-seeking behavior by drug-associated stimuli in rats: effects on recovery of extinguished operant-responding and extracellular dopamine levels in amygdala and nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(8):4321-6.

Wermeling DP, Record KA, Archer SM, Rudy AC. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study, in healthy volunteers, of a rapidly absorbed intranasal midazolam formulation. *Epilepsy Res*. 2009; 83(2-3):124-32.

Wermeling DP, Record KA, Kelly TH, Archer SM, Clinch T, Rudy AC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new intranasal midazolam formulation in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2006; 103(2):344-9.

Wesson DR, Smith DE, Ling W, Seymour RB. Sedative-hypnotics. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, editors. *Substance abuse: a comprehensive textbook*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.302-13.

Wiers RW. Alcohol and drug expectancies as anticipated changes in affect: negative reinforcement is not sedation. *Subst Use Misuse*. 2008;43(3-4):429-44.

Wilton NC, Leigh J, Rosen DR, Pandit UA. Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. *Anesthesiology*. 1988; 69(6):972-5.

Wise RA, Kiyatkin EA. Differentiating the rapid actions of cocaine. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(8):479-84.

Wood M. The safety and efficacy of intranasal midazolam sedation combined with inhalation sedation with nitrous oxide and oxygen in paediatric dental patients as an alternative to general anaesthesia. *SAAD Dig*. 2010;26:12-22.

Woods JH, Katz JL, Winger G. Abuse liability of benzodiazepines. *Pharmacol Rev*. 1987; 39(4):251-413.

Zawertailo LA, Busto UE, Kaplan HL, Greenblatt DJ, Sellers EM. Comparative abuse liability and pharmacological effects of meprobamate, triazolam, and butabarbital. *J Clin Psychopharmacol*. 2003; 23(3):269-80.

Zawertailo LA, Busto U, Kaplan HL, Sellers EM. Comparative abuse liability of sertraline, alprazolam, and dextroamphetamine in humans. *J Clin Psychopharmacol*. 1995; 15(2):117-24.

Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther*. 2010; 32(3):403-25.

## **Apêndice 1**



## HOSPITAL DAS CLÍNICAS

D A

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAIXA POSTAL, 8091

SÃO PAULO - BRASIL

Mem. CAPPesq - 456/97

### DIRETORIA CLÍNICA

### Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09.04.97, **ANALISOU E APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 429/96, intitulado: "*Potencial de abuso do Midazolan administrado por via intranasal em sujeitos e usuários lúdicos de substâncias psicoativas*", apresentado pelo(a) pesquisador(a) *Dr. Ivan Mario Braun*, do Departamento de Psiquiatria.

CAPPesq, 09 de Abril de 1.997.

**PROFESSOR EDUARDO MASSAD**  
**Presidente da Comissão Ética para Análise de**  
**Projetos de Pesquisa**

## **Apêndice 2**



## APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 26.05.10, **APROVOU** a mudança de título do Protocolo de Pesquisa nº **0429/96** intitulado "**Potencial de abuso do midazolam administrado por via intranasal em sujeitos normais e usuários lúdicos de substâncias psicoativas**" para "**Potencial de abuso do midazolam intranasal em usuários de cocaína aspirada e voluntários normais**".

O pesquisador informa que será feita uma nova análise em busca de informações importantes no banco de dados já existente. Os resultados da pesquisa já foram publicados na *European Neuropsychopharmacology*.

Pesquisador (a) Responsável: **PROF. DR. MARCIO ANTONINI BERNIK**

Pesquisador (a) Executante: **DR. IVAN MARIO BRAUN**

CAPPesq, 26 de maio de 2010

  
**PROF. DR. EDUARDO MASSAD**  
Presidente da Comissão de Ética para  
Análise de Projetos de Pesquisa