

EFEITOS ADVERSOS DE LONGO PRAZO AO USO DE BENZODIAZEPÍNICOS¹

ANDRESSA NUNES ALVES²

TÁBATA CLÉIA ALVES DE FREITAS³

YURI CASTRO MACHADO⁴

RESUMO: Os Benzodiazepínicos (BZD) são fármacos cujas principais indicações clínicas estão associadas à ansiedade, insônia, relaxamento muscular, alívio da espasticidade causada por patologia do sistema nervoso central e epilepsia. O uso de benzodiazepínicos no Brasil atinge taxas de 9,8% para o uso prolongado e 6,1% para o uso em 12 meses, sendo as mulheres entre 40 e 59 anos a população com maiores taxas de consumo desta medicação. Os principais efeitos adversos relacionados ao uso prolongado dos BZD são a perda da memória, declínio da função cognitiva, desequilíbrio e redução da capacidade de julgamento. Trata-se de uma revisão integrativa realizada a partir de buscas nas bases de dados da SCIELO, PUBMED e BVS, contando os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, texto completo gratuito, responder à questão norteadora e estar escrito em inglês, português ou espanhol. Para a revisão foram selecionados 10 artigos analisados conforme o padrão dos efeitos adversos mais comuns que são: o comportamento suicida e autolesivo, o delirium, overdoses, íleo paralítico, miopatias, elevação dos triglicerídeos e sinais e sintomas oculares. O perfil dos pacientes em uso prolongado de BZD são mulheres, com baixa escolaridade e maiores comprometimentos clínicos. Além disso, foi relatada uma associação entre o uso crônico de BZD e atrofia hipocampal, representando o padrão da doença de Alzheimer, no entanto, não se pode afirmar uma relação direta. Visto que há suspeita de neurodegeneração associada ao uso de BZD, faz-se necessário dar seguimento com novos estudos, a fim de gerar melhor qualidade de vida, garantindo uma assistência integral em saúde e realizando a prevenção dos agravos relacionados ao uso prolongado dessa medicação.

Palavras-chave: “Benzodiazepínicos”; “Déficits cognitivos”; “Doença de Alzheimer”.

Data de Aprovação: 30/11/2022

¹ Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Ano 2022.

² Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: endereço de e-mail do Autor do Artigo. E-mail: dessanunes9@gmail.com

³ Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: endereço de e-mail do Autor do Artigo. E-mail: tabatacleia@gmail.com

⁴ Médico docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: falecomyuri@outlook.com

ABSTRACT: Benzodiazepines (BZD) are drugs whose main clinical indications are associated with anxiety, insomnia, muscle relaxation, relief of spasticity caused by central nervous system pathology, and epilepsy. The use of benzodiazepines in Brazil reaches rates of 9.8% for long-term use and 6.1% for 12-month use, with women between 40 and 59 years old being the population with the highest rates of consumption of this medication. The main adverse effects related to long-term use of BZD are memory loss, decline in cognitive function, imbalance, and reduced judgment. This is an integrative review based on searches of the SCIELO, PUBMED, and VHL databases, using the following inclusion criteria: articles published in the last 5 years, free full text, answering the guiding question, and written in English, Portuguese, or Spanish. For the review, 10 articles were selected and analyzed according to the pattern of the most common adverse effects, which are: suicidal and self-injurious behavior, delirium, overdoses, paralytic ileus, myopathies, triglyceride elevation, and ocular signs and symptoms. The profile of patients in long-term BZD use is female, with low education and greater clinical impairments. Furthermore, an association between chronic BZD use and hippocampal atrophy, representing the pattern of Alzheimer's disease, has been reported; however, a direct relationship cannot be stated. Since there is suspicion of neurodegeneration associated with the use of BZD, it is necessary to follow up with new studies in order to generate better quality of life, guaranteeing integral health care and preventing the aggravations related to the prolonged use of this medication.

Keywords: “Alzheimer Disease”; “Benzodiazepines”; “Cognitive Dysfunction”

1 INTRODUÇÃO

Os Benzodiazepínicos (BZD) são fármacos que atuam na modulação dos receptores do Ácido Gama Aminobutírico (GABA) sendo este um neurotransmissor encontrado em altas concentrações no córtex e no sistema límbico, e é responsável pelo efeito inibitório do sistema nervoso central, alterando aspectos cognitivos e psicomotores. As principais indicações de uso desta medicação estão associadas à ansiedade, insônia, relaxamento muscular, alívio da espasticidade causada por patologia do sistema nervoso central e epilepsia. Apesar dos diversos benefícios, os BZDs têm se tornado alvo de preocupação médica devido à prevalência elevado do consumo, à automedicação e o uso prolongado ao preconizado (Griffin *et al.*, 2013; Guevara, 2014).

O uso de benzodiazepínicos no Brasil atinge taxas de 9,8% para o uso prolongado e 6,1% para o uso em 12 meses, sendo as mulheres entre 40 e 59 anos a população com maiores taxas de consumo desta medicação. Segundo Madruga *et al.* (2019), 1 em cada 10 brasileiros relatou ter utilizado BZD pelo menos uma vez na vida, com estimativa de cerca de 13 milhões de usuários e sendo considerada a terceira classe de medicação mais utilizada no Brasil, e estima-se que o seu consumo dobre a cada 5 anos. Dessa forma, após o tratamento prolongado por mais de 12 meses, cerca de 50% desses usuários apresentam efeitos colaterais, a exemplo de disautonomias, redução da atenção e agitação (Fiorelli; Assini, 2016; Guevara, 2014).

Os principais efeitos adversos associados ao uso prolongado dos benzodiazepínicos variam desde efeitos colaterais leves, a exemplo da sonolência diurna, a mais graves como perda da memória, declínio da função cognitiva e desequilíbrio. Os efeitos dos benzodiazepínicos são responsáveis por gerar um prejuízo no desempenho psicomotor, visto que afetam a manutenção da atenção, a velocidade de desempenho e os reflexos. Além disso, os BZD também podem estar associados à redução da capacidade de julgamento (Mendes, 2013).

O presente estudo se justifica devido à importância em reduzir o impacto gerado pelos efeitos adversos do uso crônico de benzodiazepínicos, que podem gerar altas taxas de déficits cognitivos, objetivando a redução de agravos à saúde e o papel de orientação para os profissionais da saúde e sociedade sobre as consequências irreversíveis do uso prolongado e irracional desses medicamentos. Diante dessa problemática envolvendo os efeitos adversos associados ao uso crônico dos benzodiazepínicos, o presente estudo tem por foco, portanto, realizar uma revisão integrativa sobre os principais efeitos

adversos de longo prazo ao uso de benzodiazepínicos.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa, caracterizada por ser um tipo de estudo responsável por sintetizar os resultados de pesquisas anteriores, direcionando a um padrão sistematizado de busca e seleção dos artigos a serem revisados, seguido por uma questão norteadora. Ao resumir e comparar os dados, integrando as ideias dos autores, permite-se que se obtenham conclusões gerais sobre a problemática (Crossetti, 2012).

A primeira etapa do processo de construção do artigo contou com a elaboração da pergunta norteadora “Quais os efeitos adversos associados ao uso prolongado dos benzodiazepínicos?”. Após essa etapa, foram realizadas pesquisas nas seguintes bases de dados: SCIELO, Biblioteca Virtual em Saúde e National Library of Medicine - National Institutes of Health (PUBMED), utilizando-se o cruzamento entre os descritores selecionados a partir do Medical Subject Headings (MESH), conforme o quadro 1.

Após identificar os artigos presentes nas bases de dados, o processo de triagem contou com a aplicação dos seguintes critérios de inclusão: texto completo gratuito, idioma: português, inglês ou espanhol, entre os anos de 2017 e 2022 e responder à questão norteadora. Como critérios de exclusão caracterizam-se as publicações que não seguiam os critérios de inclusão citados anteriormente, as duplicatas, editoriais e as revisões narrativa e integrativa. Após o resultado desse processo de exclusão que foi determinado pela leitura dos títulos e resumos, os artigos restantes foram lidos por completo a fim de realizar a seleção final para a revisão, como demonstrado pela figura 1, um fluxograma que segue o modelo prisma.

Quadro 1 Descritores aplicados para a seleção de artigos para a revisão

BVS
"Long Term Adverse Effects" AND "Benzodiazepines"
"Alzheimer Disease" AND "Benzodiazepines"
"Benzodiazepines" AND "Cognitive Dysfunction"
PUBMED
"Long Term Adverse Effects" AND "Benzodiazepines"
"Alzheimer Disease" AND "Benzodiazepines"

"Benzodiazepines" AND "Cognitive Dysfunction"

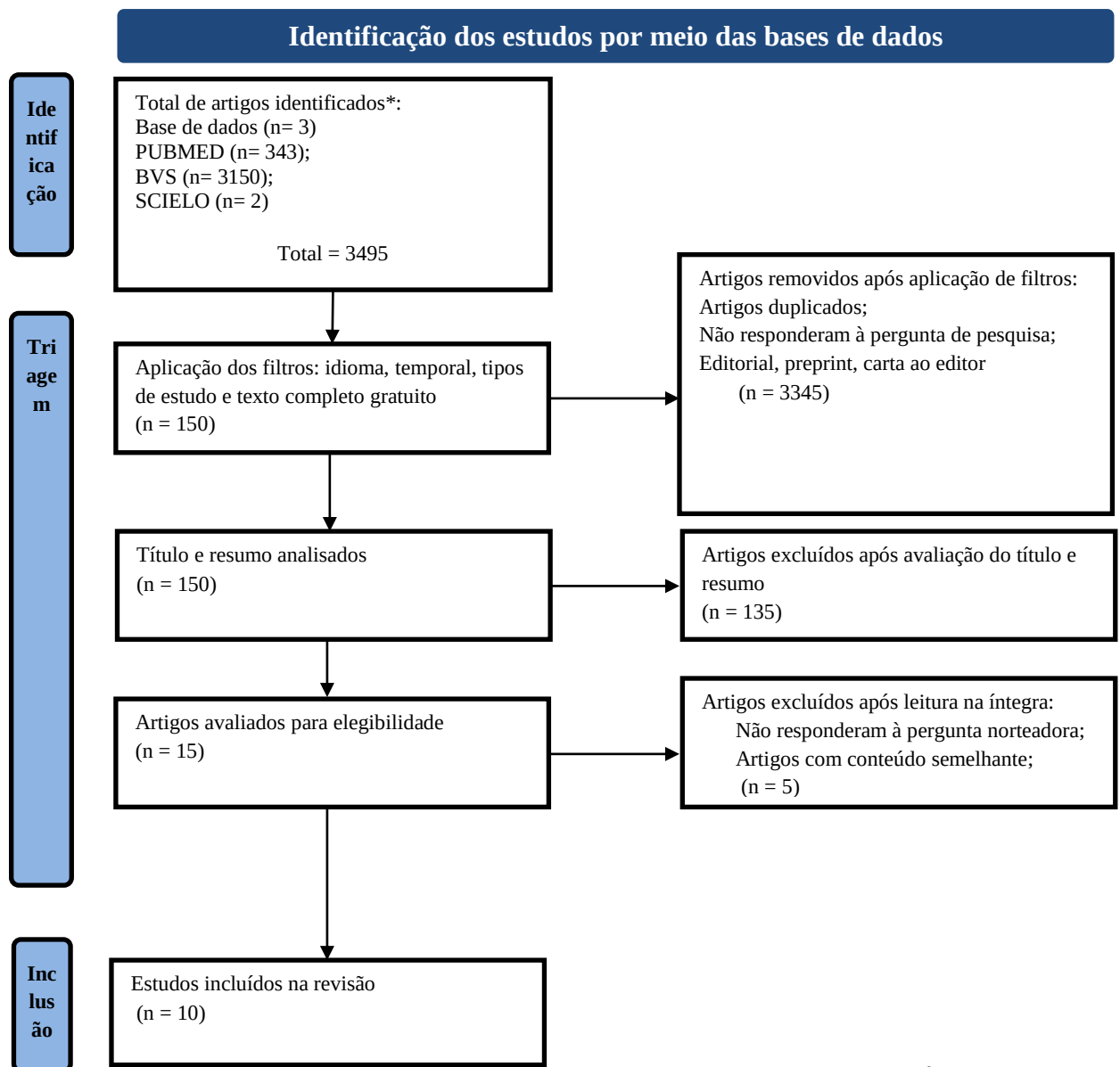
SCIELO

"Long Term Adverse Effects" AND "Benzodiazepines"

"Alzheimer Disease" AND "Benzodiazepines"

"Benzodiazepines" AND "Cognitive Dysfunction"

Figura 1 Fluxograma de seleção de artigos para revisão integrativa considerando publicações entre 2017 e 2022. Dados apresentados em número absolutos.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo obteve uma amostra total de 10 artigos, dos quais foram caracterizados de acordo com o título, autores, ano, país, objetivo e tipo do estudo, como demonstrado no Quadro 1. Os estudos selecionados foram publicados em 2017 (n= 2), 2019 (n= 1), 2020 (n= 4), 2021 (n= 2) e 2022 (n =1). Quanto ao tipo de estudo, foram classificados em coorte (Gallet *et al.*, 2022; Jenraumjit *et al.*, 2020), estudo por questionário (Richardson, K. *et al.*, 2020), estudo transversal (Toyoshima, M. *et al.*, 2021), caso-controle (Aldaz *et al.*, 2021; Chan *et al.*, 2017; Desmidt *et al.*, 2019), estudo experimental (Liu, M. *et al.*, 2020) e ensaio clínico (Dyer *et al.*, 2020; Fond *et al.*, 2017).

TÍTULO	AUTORES	ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO/ AMOSTRA
Benzodiazepine use and neuroimaging markers of Alzheimer's disease in nondemented older individuals: an MRI and 18F Florbetapir PET study in the MEMENTO cohort	Gallet, Q. <i>et al.</i>	2022	Coorte	Replicar os achados sobre o uso de BZDs e carga amiloide cerebral e investigar associações entre o uso de BZDs e o volume hipocampal, na coorte clínica MEMENTO de idosos não dementes com queixa isolada de memória ou déficit cognitivo leve no início do estudo.
Neuropathological Correlates of Cumulative Benzodiazepine and Anticholinergic Drug Use	Richardson, K. <i>et al.</i>	2020	Estudo por questionário	Estimar a correlação entre neuropatologia ao óbito e uso prévio de benzodiazepínicos e anticolinérgicos.
Hyperphosphorylated tau aggregation and cytotoxicity modulators screen identified prescription drugs linked to Alzheimer's disease and cognitive functions	Liu, M. <i>et al.</i>	2020	Estudo experimental	Demonstrar a viabilidade e o potencial do uso de ensaios baseados em tau hiperfosforilada para descoberta de drogas de doença de Alzheimer e identificação de fatores de risco.
Anticholinergics and benzodiazepines on cognitive impairment among elderly with Alzheimer's disease: a 1 year follow-up study	Jenraumjit, R. <i>et al.</i>	2020	Coorte retrospectivo	Examinar como os anticolinérgicos afetam a cognição entre idosos com doença de Alzheimer (DA) que receberam inibidores da acetilcolina esterase (AChEIs) ao longo de 12 meses.
"Cognitive Outcomes of Long-term Benzodiazepine and Related Drug (BDZR) Use in People Living With Mild to	Dyer, A. H. <i>et al.</i>	2020	Ensaio clínico randomizado	Avaliar os preditores do uso de benzodiazepínicos e medicamentos relacionados (BDZR), a longo prazo e analisar o efeito do uso contínuo de BDZR nos escores ADAS-Cog aos 18 meses. Além disso, o impacto do uso de BDZR em

Moderate Alzheimer's Disease: Results From NILVAD."				eventos adversos, delirium incidente e quedas ao longo de 18 meses de acompanhamento foi avaliado ajustando para covariáveis relevantes.
"Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set."	Fond, G. <i>et al.</i>	2017	Ensaio clínico randomizado	Avaliar o comprometimento cognitivo associado ao uso prolongado de benzodiazepínicos com uma bateria cognitiva abrangente em uma amostra não selecionada multicêntrica/nacional da comunidade de indivíduos com esquizofrenia estabilizados.
"Differences in detected safety signals between benzodiazepines and non-benzodiazepine hypnotics: pharmacovigilance study using a spontaneous reporting system."	Toyoshima, M. <i>et al.</i>	2021	Estudo transversal	Avaliar as diferenças nos eventos adversos desenvolvidos por ambas as drogas usando gráficos de dispersão e sinais de segurança. Para isso, foram utilizados os dados registrados no banco de dados Japonês Adverse Drug Event Report.
Association between benzodiazepine use and development of dementia.	Aldaz, P. <i>et al.</i>	2021	Estudo retrospectivo	Avaliar a associação entre uso de benzodiazepínicos e demência incidente.
"Benzodiazepine use and brain amyloid load in nondemented older individuals: a florbetapir PET study in the Multidomain Alzheimer Preventive Trial cohort."	Desmidt, T. <i>et al.</i>	2019	Caso-controle	Investigar as associações entre o uso crônico de benzodiazepínicos e carga amiloide cerebral, uma característica da doença de Alzheimer, em 268 idosos não dementes.

"Association between high cumulative dose of benzodiazepine in Chinese patients and risk of dementia: a preliminary retrospective case-control study."	Chan, T. <i>et al.</i>	2017	Caso-controle	Avaliar a associação entre o uso de altas doses de benzodiazepínicos e demência em uma população chinesa.
---	------------------------	------	---------------	---

Fonte (autores)

Nesta revisão, os estudos selecionados avaliaram os efeitos adversos do uso prolongado de benzodiazepínicos, principalmente as alterações cognitivas, dando prioridade à resolução dos objetivos propostos de cada pesquisa. A maioria dos artigos evidenciaram uma correlação entre o uso de benzodiazepínicos e declínio cognitivo (Gallet *et al.*, 2022; Jenraumjit *et al.*, 2020; Aldaz *et al.*, 2021; Chan *et al.*, 2017; Desmidt *et al.*, 2019; Dyer *et al.*, 2020; Fond *et al.*, 2017; Toyoshima *et al.* 2021; Liu *et al.* 2020; Richardson *et al.* 2020).

Os efeitos adversos mais comuns associados ao uso prolongado dos benzodiazepínicos estão relacionados ao sistema psiconeurótico, segundo Toyoshima *et al.* (2021) os eventos adversos identificados foram o comportamento suicida e autolesivo, o delirium e overdoses. Outros eventos adversos com o início do uso dos benzodiazepínicos são o íleo paralítico, miopatias, elevação dos triglicerídeos e sinais e sintomas oculares. Essa oftalmopatia associada ao uso dos BZD são frequentemente relatos pelos pacientes como dor, tontura e turvação visual.

O uso de BZD é três vezes mais prevalente em pacientes idosos, ocorrendo um risco adicional para ocorrência de fraturas, declínio cognitivo sutil e dependência medicamentosa. Aproximadamente um terço dessa população utiliza essa medicação a longo prazo. Os usuários de BZD são mais propensos a apresentarem sintomas de depressão, ansiedade e apatia, sendo o uso mais frequente no sexo feminino, com baixa escolaridade e maiores comprometimentos clínicos (Gallet *et al.*, 2022).

Aldaz *et al.* (2021) encontrou em seu estudo uma baixa associação entre o uso de benzodiazepínicos e o desenvolvimento de demência. No entanto, os benzodiazepínicos podem ser considerados potenciadores da agregação de p-tau e citotoxicidade, uma

proteína de ligação a microtúbulos envolvida no controle do transporte axonal, sendo o processo de hiperfosforilação dessa proteína responsável pela neurodegeneração. Em um estudo realizado por Liu *et al.* (2020), os principais BZD associados ao aumento da agregação de p-tau de forma dose-dependente foram o prazepam, flurazepam, temazepam, diazepam e devazepide, enquanto que o nitrazepam, o nimetazepam, a oxazepam e o nordiazepam não demonstraram aumento nesse processo.

O estudo realizado por Gallet *et al.* (2022) demonstrou uma redução na razão de valor de captação padronizada total da carga amiloide cerebral e um padrão de aumento do volume hipocampal em usuários de BZD quando comparado em não usuários, no entanto, os efeitos dos BZP no volume hipocampal são controversos, visto que muitos estudos determinam a presença de uma atrofia hipocampal, marcador característico da doença de Alzheimer. Há uma certa limitação dos artigos no que tange a diferenciação entre um padrão de alteração de neuroimagem associado ao envelhecimento ou à doença de Alzheimer, uma vez que as principais mudanças estruturais associadas ao envelhecer são a atrofia cerebral e hipocampal e o aumento do líquido cefalorraquidiano (Gamboa; Ribeiro, 2019).

A automedicação e o uso exacerbado de benzodiazepínicos é responsável por grande preocupação com as potenciais consequências negativas, principalmente na população idosa. Portanto, alguns meios para redução do uso prolongado dos BZD envolvem o investimento em intervenções clínicas multifacetadas que relacionem educação clínica e revisão de medicamentos. Além disso, realizar reavaliação contínua do uso do BZD e uma abordagem durante a consulta com o paciente explicando sobre os benefícios e malefícios do uso prolongado dos benzodiazepínicos apresenta-se como uma estratégia simples, porém eficaz (Olfson; King; Schoenbaum, 2015).

CONCLUSÃO

Os benzodiazepínicos são fármacos ansiolíticos de fundamental importância no ambiente hospitalar e ambulatorial, no entanto, apresentam um padrão alto de automedicação e prescrição incorreta. O uso de BZD é três vezes mais prevalente em pacientes idosos, ocorrendo um risco adicional para ocorrência de fraturas, declínio cognitivo sutil e dependência medicamentosa. Os estudos não apresentaram uma relação direta entre o uso prolongado de BZD e o desenvolvimento de demência, no

entanto, sabe-se que esta medicação é considerada um potencializador da agregação da p-tau e gerando citotoxicidade, e consequente neurodegeneração.

Portanto, faz-se necessário dar seguimento com novos estudos, a fim de minimizar o uso incorreto e a automedicação de BZD, a partir de intervenções simples como a realização de uma educação clínica e revisão do uso de medicações, gerando melhor qualidade de vida, garantindo uma assistência integral em saúde e realizando a prevenção de agravos relacionados ao uso prolongado dessa medicação.

REFERÊNCIAS

- ALDAZ, P. *et al.* Association between benzodiazepine use and development of dementia | **Medical clinic**, v. 156, p. 107-111, 2021.
- CHAN, T. *et al.* Association between high cumulative dose of benzodiazepine in Chinese patients and risk of dementia: a preliminary retrospective case-control study. **Psychogeriatrics**, v. 17, n. 5, p. 310–316, 2017.
- CHAN, T. *et al.* Association between high cumulative dose of benzodiazepine in Chinese patients and risk of dementia: a preliminary retrospective case-control study. **Psychogeriatrics**, v. 17, n. 5, p. 310–316, 2017.
- CROSSETTI, M. D. G. O. Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem o rigor científico que lhe é exigido. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 33, n. 2, p. 8-9, 2012.
- DESMIDT, T. *et al.* Benzodiazepine use and brain amyloid load in nondemented older individuals: a florbetapir PET study in the Multidomain Alzheimer Preventive Trial cohort. **Neurobiology of Aging**, v. 84, p. 61–69, 2019.
- DYER, A. H. *et al.* Cognitive Outcomes of Long-term Benzodiazepine and Related Drug (BDZR) Use in People Living With Mild to Moderate Alzheimer’s Disease: Results From NILVAD. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 21, n. 2, p. 194–200, 2020.
- FIORELLI, K.; ASSINI, F. L. A prescrição de benzodiazepínicos no Brasil: uma análise da literatura. **ABCS health science**, v. 42, n. 1, p. 40–44, 2017.
- FOND, G. *et al.* Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 268, n. 1, p. 17–26, 2017.
- GALLET, Q. *et al.* Benzodiazepine use and neuroimaging markers of Alzheimer’s disease in nondemented older individuals: an MRI and 18F Florbetapir PET study in the MEMENTO cohort. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 5, p. 1114–1120, 2022.
- GAMBOA, P. A. T.; RIBEIRO, M. M. **Avaliação do volume do hipocampo no idoso em imagens de ressonância magnética: comparação de diferentes métodos de segmentação**. Dissertação de mestrado (Mestrado em radiações aplicadas às tecnologias da saúde) – Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, 2019.
- GRIFFIN, C. E. *et al.* Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. **The Ochsner journal**, v. 13, n. 2, p. 214–23, 2013.
- GUEVARA, G. P. **O elevado do consumo de benzodiazepínicos**. Trabalho de Conclusão de Curso (título de especialista em Saúde da Família) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.
- JENRAUMJIT, R. *et al.* Anticholinergics and benzodiazepines on cognitive impairment among elderly with Alzheimer’s disease: a 1 year follow-up study. **BMC Research Notes**, v. 13, n. 1, 2020.

LIU, M. *et al.* Hyperphosphorylated tau aggregation and cytotoxicity modulators screen identified prescription drugs linked to Alzheimer's disease and cognitive functions. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 16551, 2020.

MADRUGA, C. S. *et al.* Prevalence of and pathways to benzodiazepine use in Brazil: the role of depression, sleep, and sedentary lifestyle. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 41, n. 1, p. 44–50, 2018.

MENDES, K. C. C. **O uso prolongado de benzodiazepínicos - uma revisão de literatura**. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) - Universidade Federal de Minas Gerais, Pompéu-MG, 2013.

OLFSON, M.; KING, M.; SCHOENBAUM, M. Benzodiazepine Use in the United States. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 2, p. 136, 2015.

RICHARDSON, K. *et al.* Neuropathological correlates of cumulative benzodiazepine and anticholinergic drug use. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 74, n. 3, p. 999–1009, 2020.

TOYOSHIMA, M.; NOGUCHI, Y.; OTSUBO, M.; TACHI, T.; TERAMACHI, H. Differences in detected safety signals between benzodiazepines and non-benzodiazepine hypnotics: pharmacovigilance study using a spontaneous reporting system. **International Journal of Medical Sciences**, v..