

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC  
PÓS-GRADUAÇÃO ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**PATRICIA LUIZ DE ARAUJO**

**ASSOCIAÇÃO DO USO PROLONGADO DE BENZODIAZEPÍNICOS COM O  
AUMENTO DO RISCO DE DEMÊNCIA EM IDOSOS: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA**

**CRICIÚMA**

**2015**

**PATRICIA LUIZ DE ARAUJO**

**ASSOCIAÇÃO DO USO PROLONGADO DE BENZODIAZEPÍNICOS COM O  
AUMENTO DO RISCO DE DEMÊNCIA EM IDOSOS: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA**

Monografia apresentada ao Setor de Pós-graduação da Universidade do Extremo Sul Catarinense- UNESC, para a obtenção do título de especialista em Farmacologia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Karina Valerim Teixeira Remor

**CRICIÚMA**

**2015**

**Dedico este trabalho aos meus pais,  
fundamentais em todas as minhas  
conquistas.**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais pelo total suporte e excesso de amor, que me fizeram ter coragem para encarar essa nova etapa da minha vida.

A minha mana, meu exemplo, meu orgulho, pessoa que acredita em mim muito mais do que eu mesma.

A minha orientadora Karina, pela paciência e por ter aceitado me orientar por mais essa vez. Grande professora que tenho imenso carinho!

A todos os professores da especialização em Farmacologia que transmitiram os seus conhecimentos ao longo do curso possibilitando o desenvolvimento deste trabalho.

As minhas colegas de especialização Cintia, Ângela, Fran, Suzi e Tati, que tornaram meus finais de semana de aulas muitos mais produtivos e divertidos.

E agradeço a Deus por ter colocado estas pessoas tão especiais no meu caminho e assim ter tornado esse desafio muito mais leve!

**“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo.”**

**Albert Einstein**

## RESUMO

Com o propósito de investigar a associação entre demência e o uso prolongado de benzodiazepínicos em idosos, foi realizada uma revisão da literatura, descritiva e retrospectiva dos artigos publicados nos últimos vinte anos (1995 a 2015), encontrados em bases de dados *online* nacionais e internacionais, utilizando os descritores: “benzodiazepínicos”, “risco”, “demência”, “doença de Alzheimer”, e “idoso” em diferentes combinações, e bem como na língua inglesa. Apesar de existir alguns artigos que associam os benzodiazepínicos e demência, concluiu-se que permanecem obscuros os mecanismos pelos quais possivelmente ocorre o aumento do risco de demência em idosos. Portanto, há a necessidade de estudos mais aprofundados sobre o assunto, a fim de observar os possíveis riscos existentes no uso irracional de benzodiazepínicos.

**Palavras-chave:** Benzodiazepinas. Risco. Demência. Doença de Alzheimer. Idoso.

## **ABSTRACT**

In order to investigate the association between dementia and long-term use of benzodiazepine in elderly, it was done a review of the literature, descriptive and retrospective of the articles published in the last twenty years (from 1995 to 2015), found in national and international online databases, using the key words: “benzodiazepines”, “risk”, “dementia”, “Alzheimer disease”, “aged” in different combinations and also in portuguese language. Although there are some articles that benzodiazepines were associated with dementia, it was concluded that remain unclear the mechanisms by which possibly occurs an increased risk of dementia in elderly. Therefore, there is a need for further studies about the subject, in order to observe the possible risks in irrational benzodiazepine use.

**Key words:** Benzodiazepines. Risk. Dementia. Alzheimer disease. Aged.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química Clordiazepóxido.....	18
Figura 2 - Notificação de receita B.....	19
Figura 3 - Número de pessoas com demência em países desenvolvidos e em desenvolvimento.....	31
Figura 4 - Estudos de prevalência de demência em todo o mundo.....	32

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Definições de polimedicação.....	14
Tabela 2 – Critério de Beers da Sociedade Americana de Geriatria para Uso de Medicamentos Potencialmente Inapropriados em Idosos – 2012.....	16
Tabela 3 – Os três princípios ativos da Portaria 344/1998 em formulações industrializadas de maior consumo no Brasil.....	19
Tabela 4 – Características dos tipos de demência.....	21
Tabela 5 – Critério de Beers da Sociedade Americana de Geriatria para Uso de Medicamentos Potencialmente Inapropriados em Idosos, devido às interações droga-doença ou droga-síndrome que podem agravar a doença ou a síndrome – 2012.....	21
Tabela 6 – Número de artigos encontrados.....	23
Tabela 7 – Síntese dos estudos de caso-controle analisados.....	24
Tabela 8 – Síntese das revisões analisadas.....	27
Tabela 9 – Síntese dos estudos prospectivos de coorte analisados.....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDZ	Benzodiazepínicos
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
PRM	Problemas Relacionados a Medicamentos
RNM	Resultados Negativos a Medicação
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>13</b>
2.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL.....	13
2.1.1 Polimedicação.....	14
2.1.1.1 Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM).....	15
2.1.1.1.1 <i>Medicamentos inapropriados aos idosos</i> .....	15
2.2 BENZODIAZEPÍNICOS.....	17
2.3 DEMÊNCIA.....	20
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>23</b>
<b>4 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS.....</b>	<b>24</b>
<b>5 CONCLUSÕES.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A população mundial está envelhecendo rapidamente, sendo que em breve poderemos alcançar um número muito maior de idosos do que de crianças. Estima-se que entre os anos 2000 e 2050 o número de pessoas com 60 anos ou mais passe de 605 milhões para 2 bilhões. E nesse mesmo período venha a ter ainda mais pessoas com idade extremamente avançada, pois o número de idosos com 80 anos ou mais poderá quase quadruplicar para em torno de 395 milhões. (WHO, 2011, p. 1; WHO, 2014).

O envelhecimento é um processo gradual e inevitável, e com essa maior expectativa de vida, há conseqüentemente um aumento do número de doenças crônicas degenerativas, dentre elas a demência, definida pela World Health Organization (2012, p. 7) como uma:

[...] síndrome em que há deterioração da função cognitiva (ou seja, a capacidade de processar o pensamento) além do que poderia ser esperado do envelhecimento normal. Ela afeta a memória, o pensamento, a orientação, o cálculo, a capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento. A consciência não é afetada. O comprometimento da função cognitiva é comumente acompanhado, e, ocasionalmente, precedido por uma deterioração do controle emocional, do comportamento social ou da motivação.

Esta condição geralmente é crônica e progressiva, além de incapacitante, o que causa dependência do idoso, gerando grande impacto na vida dos familiares e cuidadores. (WHO, 2012, p. 2). Ainda, o diagnóstico precoce de demência nem sempre é feito de forma simples pelo fato de ser confundida com o declínio cognitivo observado como normal devido à idade. (CUNNINGHAM et al, 2015, p. 79)

As causas de doenças mentais como esta ainda não são bem compreendidas (WHO, 2011), porém, além dos fatores genéticos e comportamentais (WHO, 1999), o uso prolongado de benzodiazepínicos parece estar associado com o aparecimento de demência. (LAGNAOUI et al, 2002).

Os benzodiazepínicos são medicamentos largamente utilizados para combater a insônia e a ansiedade principalmente em idosos, porém só são efetivos para estes fins quando utilizados por um curto espaço de tempo, ao contrário do que acontece com muitos usuários, que prolongam o tratamento e continuam utilizando por muitos anos devido a variadas razões. (GAGE et al, 2014, p. 4).

Há muitos estudos que associam os benzodiazepínicos e demência, dentre eles Fastbom, Forsell e Winblad (1998) chegaram a sugerir o efeito protetor do uso destes medicamentos diante da doença de Alzheimer. No entanto, Gorenstein et al (1995) já haviam demonstrado um prejuízo muito maior no desempenho cognitivo em usuários crônicos destes medicamentos. Ainda, estudos recentes mostraram associação do aumento do risco de demência com o uso prolongado de benzodiazepínicos. (GAGE et al, 2012 ; GAGE et al, 2014 ; GALLACHER et al, 2012 ; ROSENBERG, 2015 ; SANDER, 2014 ; STEURER, 2014 ; WU et al, 2009).

Devido a isso, por ser um assunto atual e se tratar de uma classe de medicamentos amplamente utilizada e de forma não racional; torna-se relevante reunir os estudos mais recentes e com os dados mais confiáveis no que diz respeito à associação do aumento do risco de demência com o uso prolongado de benzodiazepínicos, a fim de verificar os riscos existentes na utilização irracional destes medicamentos.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL

A população mundial está envelhecendo e, é estimado que dentro de 35 anos a porcentagem de pessoas no mundo com mais de 60 anos alcance os 22%. (WHO, 2014). Sabe-se que a partir do momento que ocorre uma melhora dos indicadores de saúde das populações, a ampliação do tempo de vida é uma conquista prevista e almejada por qualquer sociedade. No Brasil, houve uma queda de 33% na fecundidade entre os anos de 1960 e 1980, o que, proporcionalmente, resultou em um aumento populacional de idosos. (VERAS, 2001, 2009). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 1980, a expectativa de vida dos homens e mulheres que nasciam no país, era de 62,5 anos, aumentando para 74,9 anos em 2013.

Devido às diferenças socioeconômicas e culturais de cada país, o envelhecimento populacional ainda ocorre de forma desigual e específica. No Brasil, é recente e ocorre em uma velocidade muito maior, pois em menos de vinte e cinco anos dobrou o número da população idosa. Ao contrário de países como a França, que teve um envelhecimento mais lento ao levar mais de cem anos para elevar de 7% para 14% o número de pessoas com mais de 65 anos. (WHO, 2014).

Os dados quantitativos já são bem conhecidos e essa transição demográfica vem sendo muito debatida nos últimos anos, porém o que de fato interessa são as *conseqüências* no que diz respeito aos aspectos sociais e de saúde pública, já que cabe ressaltar a importância de esta mudança vir acompanhada de qualidade de vida durante o envelhecimento. (VERAS, 2003).

Afinal, este incremento na população idosa, implica no aumento no número de doenças crônicas e, por *conseqüência* no aumento do consumo de medicamentos. O que torna necessário que os serviços de saúde estejam preparados e mais humanizados para atender esta nova demanda e, além de focar na promoção do envelhecimento saudável com detecção precoce de doenças, deve haver um monitoramento dos agravos, já que com uma longevidade maior, o número de idosos fragilizados e polimedicados só tendem a crescer. (VERAS, 2012).

### 2.1.1 Polimedicação

Bushardt e colaboradores (2008), ao realizarem uma revisão da literatura, não encontraram um consenso sobre a definição de polimedicação, sendo que as mais citadas estão descritas na tabela 1, mas de acordo com Patel (2003) é um termo geralmente utilizado para especificar o uso crônico e concomitante de vários medicamentos.

Tabela 1 – Definições de polimedicação

Definição específica de polimedicação	Número de artigos
Medicamento não corresponde ao diagnóstico	4
Muitos medicamentos	3
Medicamento duplicado	3
Interações medicamentosas	2
Frequência inapropriada de administração	2
Medicação prescrita para tratar o efeito colateral de outra medicação	2
Dois ou mais medicamentos da mesma classe terapêutica	1
Dois ou mais medicamentos para tratar a mesma condição	1
Dois ou mais agentes com a mesma ou similar ação farmacológica para tratar condições diferentes	1
Polimedicação menor (2 a 4 medicamentos) e Polimedicação maior (5 ou mais medicamentos)	1
3, 5 ou 6 medicamentos diferentes	1
Dois ou mais medicamentos	1
Mais que 5 medicamentos	1
Uso excessivo de medicamentos	1

Fonte: Adaptado de Bushardt et al, 2008.

Segundo Galato, Silva e Tibúrcio (2010), a terceira idade chega a constituir 50% dos usuários de múltiplos fármacos, o que os torna uma população extremamente polimedcada. Isto ocorre, pois com o avanço da idade, é comum apresentar mais doenças crônicas que demandam terapêuticas medicamentosas prolongadas, e exige dos médicos um gerenciamento das prescrições para não haver duplicidade no cuidado ao paciente. Devido a isso, a polimedicação pode se tornar um risco potencial ao elevar o número de interações medicamentosas,

reações adversas graves, regimes de doses inadequados e problemas relacionados a medicamentos (PRM). (GALATO; SILVA; TIBÚRCIO, 2010; GOLCHIN, et al, 2015).

#### 2.1.1.1 Problemas relacionados a medicamentos (PRM)

Sabe-se que a grande quantidade de medicamentos disponíveis no mercado também tem responsabilidade no aumento da expectativa de vida das pessoas, já que conseguem evitar grande parte das causas de mortes precoces, ao controlar doenças e sintomas. Porém, a farmacoterapia pode falhar ao trazer aspectos negativos, provocar danos adicionais e não conseguir alcançar a sua finalidade terapêutica. (COMITÊ DE CONSENSO, 2007).

Esses são casos de PRMs, termo definido pelo terceiro Consenso de Granada (2007, p.14) como “aquelas situações que no processo de uso de medicamentos causam ou podem causar o aparecimento de um resultado negativo associado à medicação” e ainda define estes Resultados Negativos a Medicação (RNM) como “resultados na saúde do paciente, inadequados ao objetivo da farmacoterapia e associados ao uso ou ao erro no uso de medicamentos”.

As situações, que segundo Langford et al (2006), caracterizam riscos de possuir PRMs, são facilmente encontradas em idosos, e o paciente deve ser avaliado quando possuir mais de três das citadas a seguir:

[...] utilizar cinco ou mais medicamentos ao dia, administrar 12 ou mais doses diárias, utilizar medicamentos considerados de baixo grau terapêutico, possuir quatro ou mais alterações no último ano das instruções de uso dos medicamentos e realizar tratamento farmacológico para três ou mais problemas de saúde.

##### *2.1.1.1.1 Medicamentos inapropriados aos idosos*

Para Fick e colaboradores (2003), outro ponto a ser considerado, é o fato de que as alterações fisiológicas próprias da idade, como a diminuição da função hepática e da eliminação renal, e o aparecimento de morbidades tornam alguns medicamentos inapropriados para essa faixa etária.

Como destacam os autores Zamparetti, Luciano e Galato (2008), os idosos estão mais sujeitos aos possíveis problemas de insegurança ao utilizarem

esses medicamentos e, portanto, necessitam de mais consultas médicas, passam por problemas de saúde mais graves e há um aumento no número de prescrições de outros medicamentos.

A atualização do critério de Beers, realizada pela Sociedade Americana de Geriatria, especifica quais medicamentos são considerados de uso potencialmente inapropriados em idosos. (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2012). Na tabela 2 foram destacados somente os benzodiazepínicos, os quais são o foco desta revisão, e são considerados inapropriados nesta faixa etária, sendo recomendado seu uso apenas em casos específicos.

Tabela 2 – Critério de Beers da Sociedade Americana de Geriatria para Uso de Medicamentos Potencialmente Inapropriados em Idosos – 2012

(continua)

Categoria terapêutica da droga	Análise racional	Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Benzodiazepínico (BDZ)	Idosos tem sensibilidade aumentada ao BDZ e metabolismo mais lento de agentes de ação prolongada.  Em geral, todos os BDZ aumentam o risco de comprometimento cognitivo e de delírio, quedas, fraturas e acidentes de veículos em idosos.	Evitar BDZ (qualquer tipo) para o tratamento de insônia, agitação, ou delírio.	Alta	Forte

Tabela 2 – Critério de Beers da Sociedade Americana de Geriatria para Uso de Medicamentos Potencialmente Inapropriados em Idosos – 2012

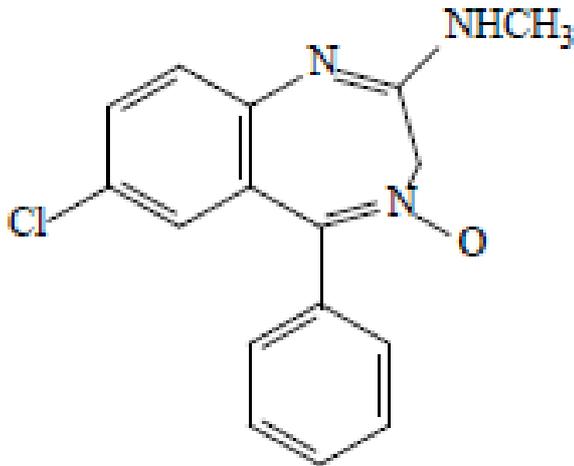
(conclusão)				
Categoria terapêutica da droga	Análise racional	Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Ação curta e intermediária: Alprazolam Estazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam				
Ação longa: Clonazepam Diazepam Flurazepam Quazepam	Podem ser apropriados para distúrbios convulsivos, distúrbios do sono de movimentos oculares rápidos, retirada de BDZ, retirada do álcool, transtorno grave de ansiedade generalizada, anestesia e cuidados em estágio terminal.			

Fonte: Adaptado de American Geriatrics Society, 2012.

## 2.2 BENZODIAZEPÍNICOS

Na década de 60, o Clordiazepóxido (figura 1), ao ser sintetizado por acidente, foi o primeiro benzodiazepínico lançado no mercado. A estrutura química básica desses medicamentos apresenta um anel de sete membros com um anel aromático com quatro grupos substituintes principais. O mecanismo de ação se dá pela atuação seletiva nos receptores A do ácido gama-aminobutírico (GABA), potencializando os efeitos do principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, através da facilitação da abertura de canais de cloreto, o que provoca hiperpolarização da membrana neuronal. (RANG et al, 2011, p. 533).

Figura 1 – Estrutura química Clordiazepóxido



Fonte: Magalhães, 2012, p. 25.

E de acordo com o Projeto Diretrizes sobre Abuso e Dependência de Benzodiazepínicos realizado pela Associação Brasileira de Psiquiatria (2008, p. 5), apesar de serem medicamentos bem tolerados em sua maioria, principalmente nos primeiros dias de uso podem ocorrer alguns efeitos colaterais como:

[..] sonolência excessiva diurna (“ressaca”); piora da coordenação motora fina; piora da memória (amnésia anterógrada); tontura, zumbidos; quedas e fraturas; reação paradoxal (consiste de excitação, agressividade e desinibição que ocorre mais frequentemente em crianças, idosos e em deficientes mentais; “anestesia emocional” – indiferença afetiva a eventos da vida; idosos: maior risco de interação medicamentosa, piora do desempenho psicomotor e cognitivo (reversível), quedas e risco de acidentes no trânsito; e risco de dependência: 50% dos que usaram por mais de um ano chegaram a usar por 5 a 10 anos.

Os benzodiazepínicos exigem um controle rigoroso de sua prescrição, através da retenção da notificação de receita B de cor azul (figura 2), conforme portaria 344 de 1998 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), legislação brasileira que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. A capacidade de gerar tolerância e dependência são fatores que requerem essa maior restrição, e segundo Nordon e colaboradores (2009) podem ser perpetuados por: “prescrição errônea e continuada pelo médico; aumento da dose pelo próprio paciente; e necessidade psicológica da droga”.

Figura 2 – Notificação de receita B

NOTIFICAÇÃO DA RECEITA		IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE		Medicamento ou Substância	
UF	NÚMERO	<p>Paciente: _____</p> <p>Endereço: _____</p> <p>Assinatura do Emitente _____</p>		_____	
B				Quantidade e Forma Farmacológica	
_____ de _____ de _____				Dose por Unidade Posológica	
_____				Posologia	
IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR		CARIMBO DO FORNECEDOR			
Nome: _____		<p>Nome do Vendedor _____ / / _____</p> <p>Data _____</p>			
Endereço: _____					
Telefone: _____					
Identidade No. _____ Órgão Emissor: _____					
Dados da Gráfica: Nome - Endereço Completo - CGC		Numeração desta Impressão de _____ em _____			

Fonte: BRASIL, 1998, p. 49.

De acordo com os autores Huf, Lopes e Rozenfeld (2000), em pouco tempo, os benzodiazepínicos tomaram o espaço dos barbitúricos, e se tornaram os medicamentos psicotrópicos mais prescritos no mundo. No Brasil, conforme o Boletim de Farmacoepidemiologia do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) (BRASIL, 2011), entre 2007 e 2010, os três princípios ativos da Portaria 344 de 1998, em formulações industrializadas de maior consumo foram benzodiazepínicos, respectivamente, Clonazepam, Bromazepam e Alprazolam (Tabela 3).

Tabela 3 – Os três princípios ativos da Portaria 344 de 1998 em formulações industrializadas de maior consumo no Brasil.

Ano	Princípio Ativo	Unidades Físicas Dispensadas (UFD)
2007	Clonazepam	29.463
	Bromazepam	16.117
	Alprazolam	12.566
2008	Clonazepam	4.784.730
	Bromazepam	2.519.556
	Alprazolam	2.112.329
2009	Clonazepam	7.498.569
	Bromazepam	3.478.014
	Alprazolam	3.069.676
2010	Clonazepam	10.590.057
	Bromazepam	4.463.460
	Alprazolam	4.360.203

Fonte: Adaptado de Brasil, 2011.

Segundo alguns autores, são mais consumidos como ansiolíticos e indutores do sono, porém, também são utilizados no tratamento do stress pós-traumático, transtorno obsessivo compulsivo, abstinência do álcool, espasmos musculares e convulsões. (DRUMMER, 2002; HUF, LOPES, ROZENFELD, 2000; SOUZA, OPALEYE, NOTO, 2013).

Hood e colaboradores (2014) destacam que muitos países já seguem protocolos com orientações que recomendam o seu uso por um período curto (até quatro semanas) e com doses mínimas, porém estas são muitas vezes ignoradas, havendo prescrições de benzodiazepínicos por tempo prolongado para pacientes que chegam a utilizá-los por vários anos. Para Nordon et al (2009) este uso prolongado não é indicado, pois, no geral, dentro de três a quatro meses os benzodiazepínicos diminuem o seu efeito ansiolítico.

Atualmente, apesar do uso prolongado desses medicamentos gerarem controvérsias quanto a real extensão do problema, os efeitos negativos deste consumo têm sido amplamente documentados por alguns autores, principalmente quanto as suas consequências no uso entre idosos. (LADER, TYLEE, DONOGHUE, 2009; SOUZA, OPALEYE, NOTO, 2013).

Segundo Griffin et al (2013), as alterações fisiológicas que acompanham o envelhecimento, principalmente no fígado e nos rins, prejudicam a eliminação das drogas, e são muito importantes quanto à acumulação de metabólitos dos benzodiazepínicos. O que, para esses autores, faz com que aumente a sensibilidade dos idosos aos efeitos destes fármacos em comparação as pessoas mais jovens, provocando quedas com fraturas, sedação excessiva, e lentidão psicomotora.

Nos últimos anos, muitos estudos têm verificado também uma possível relação quanto ao uso prolongado de benzodiazepínicos pelos idosos implicar no agravamento do declínio cognitivo associado com os processos de envelhecimento normal levando ao aumento dos quadros de demência. (GAGE et al, 2012; GAGE et al, 2014; GALLACHER et al, 2012; LAGNAOUI et al, 2002; WU et al, 2009).

### 2.3 DEMÊNCIA

Os quatro tipos mais frequentes de demência, citados no World Alzheimer Report de 2014, são: Doença de Alzheimer (DA), Demência Vascular (DV),

Demência com corpos de Lewy (DCL) e Demência Frontotemporal (DFT), os quais suas características estão descritas na tabela 4.

Tabela 4 – Características dos tipos de demência

Tipos de demência	Primeiros sintomas característicos	Proporção de casos de demência
Doença de Alzheimer (DA)	Perturbações de memória, apatia e depressão Início gradual	50-75%
Demência Vascular (DV)	Similar a DA, mas memória menos afetada, e flutuações de humor mais proeminentes Fragilidade física Aparecimento gradual	20-30%
Demência com corpos de Lewy (DCL)	Marcada flutuação na habilidade cognitiva Alucinações visuais Parkinsonismo (tremor e rigidez)	<5%
Demência Frontotemporal (DFT)	Mudanças de personalidade e humor Desinibição Dificuldades de linguagem	5 a 10%

Fonte: Adaptado de World Alzheimer Report, 2014.

Segundo Critério de Beers (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2012), como demonstrado na tabela 5, o uso de benzodiazepínicos já deve ser evitado por idosos com demência devido a interações que podem agravar a doença, porém, o que será analisado nesta revisão será o uso anterior ao aparecimento da demência, para questionar uma possível relação entre causa e efeito.

Tabela 5 – Critério de Beers da Sociedade Americana de Geriatria para Uso de Medicamentos Potencialmente Inapropriados em Idosos devido às interações droga-doença ou droga-síndrome que podem agravar a doença ou a síndrome – 2012

(continua)

Doença ou Síndrome	Droga	Análise racional	Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Demência	BDZ	Evitar por causa dos efeitos adversos sobre o Sistema	Evitar	Alta	Forte

Tabela 5 – Critério de Beers da Sociedade Americana de Geriatria para Uso de Medicamentos Potencialmente Inapropriados em Idosos devido às interações droga-doença ou droga-síndrome que podem agravar a doença ou a síndrome – 2012

					(conclusão)
Doença ou Síndrome	Droga	Análise racional	Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
		Nervoso Central (SNC).			

Fonte: Adaptado de American Geriatrics Society, 2012.

### 3 METODOLOGIA

Foi utilizado o referencial da pesquisa bibliográfica, descritiva e retrospectiva dos artigos publicados nos últimos vinte anos (1995 a 2015). O objetivo foi de reunir os dados mais recentes no que diz respeito à associação do uso em longo prazo de benzodiazepínicos com o aumento do risco de demência em idosos.

Primeiramente, após a escolha do tema, foi realizado um levantamento bibliográfico, entre os meses de junho e setembro de 2015, em bases de dados *online* nacionais e internacionais como Literatura Internacional em Ciência da Saúde (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Na busca inicial foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: “benzodiazepínicos”, “risco”, “demência”, “doença de Alzheimer”, e “idoso” em diversas combinações, e bem como na língua inglesa, “benzodiazepines”, “risk”, “dementia”, “Alzheimer disease”, e “aged”.

Foram relacionados nas bases de dados 475 artigos referentes aos descritores pesquisados. Então, para realizar a seleção dos trabalhos encontrados foram destacados os títulos dos prováveis artigos de interesse, e eliminados os artigos que se referiam ao uso de benzodiazepínicos como coadjuvantes no tratamento em pessoas que já apresentavam diagnóstico de algum tipo de demência, chegando a uma pré-seleção de 38 artigos (tabela 6).

Tabela 6 – Número de artigos encontrados

Base de dados	N° de estudos			
	Relacionados na base	Pré-selecionados	Eliminados	Revisão pelos critérios gerais de inclusão
Medline	315	37	20	17
Lilacs	80	1	1	0
Scielo	80	0	0	0
<b>Total</b>	<b>475</b>	<b>38</b>	<b>21</b>	<b>17</b>

Fonte: Autora, 2015.

Com a eliminação daqueles que não possuíam resumo disponível, foram selecionados 17 artigos, e após leitura cuidadosa e organização lógica do assunto foram destacados os pontos mais importantes e com informações mais fidedignas, para a realização da redação da revisão bibliográfica.

#### 4 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Dos 17 artigos que se encaixaram nos critérios de inclusão foram encontrados 10 estudos de caso-controle, 3 revisões bibliográficas, 2 revisões sistemáticas e 2 estudos prospectivos de coorte.

A síntese dos estudos encontra-se descrita em ordem cronológica de publicação e separada por tipo de estudo nas tabelas 7, 8 e 9.

Tabela 7 – Síntese dos estudos de caso-controle analisados

(continua)

Autores e localidade	Tipo de estudo	Instrumentos	Resultados do estudo
Fastbom; Forsell; Winblad, 1998. Suécia.	Caso-controle	Comparou usuários com não usuários de benzodiazepínicos para verificar a ocorrência de doença de Alzheimer ou Demência Vascular em um seguimento de três anos com 668 indivíduos com 75 anos ou mais.	O estudo encontrou uma diminuição significativa na ocorrência de doença de Alzheimer no grupo de usuários de benzodiazepínicos em comparação aos não usuários.
Lagnaoui et al, 2002. França.	Caso-controle aninhado	Investigou o uso de benzodiazepínicos em casos incidentes de demência versus controles sem a doença, em um seguimento de 1989 a 1997 com 3777 pessoas com mais de 65 anos.	O estudo sugeriu que o uso anterior de benzodiazepínicos pode ser um fator de risco para a demência.
Wu et al, 2009. Taiwan.	Caso-controle	Realizado a partir de dados do seguro de saúde de pessoas com 45 anos ou mais, entre 1997 e 2004. O número de casos igual a 779 pessoas foram pareadas de forma individual com seis indivíduos de controle (n= 4626).	O estudo encontrou um aumento do risco de demência em usuários crônicos.

Tabela 7 – Síntese dos estudos de caso-controle analisados

(continua)

Autores e localidade	Tipo de estudo	Instrumentos	Resultados do estudo
Wu et al, 2011. Taiwan.	Caso-controle	Realizado a partir de dados do seguro de saúde de pessoas com 45 anos ou mais, entre 1997 e 2007. Sendo que 8434 casos foram identificados com demência e foram pareados com dois sujeitos de comparação (n=16706).	Observou que houve uma diminuição do risco de demência com a descontinuação do uso de benzodiazepínicos.
Gage et al, 2014. França.	Caso-controle	Utilizou dados do programa de saúde de Quebec. A pesquisa teve um seguimento de cinco anos com 1796 pessoas com um primeiro diagnóstico de doença de Alzheimer pareadas com os controles (n=7184).	Encontrou associação com o aumento de risco de doença de Alzheimer com o uso de benzodiazepínicos.
Sander, 2014. Reino Unido.	Caso-controle	Este estudo combinou 1.796 pessoas com diagnóstico de doença de Alzheimer com 7.184 pessoas com mais de 66 anos de idade que não têm a condição. Examinou o uso de benzodiazepínicos começado, pelo menos, cinco anos antes do início do estudo.	O estudo mostrou uma associação do uso de benzodiazepínicos com aumento do risco de doença de Alzheimer.

Tabela 7 – Síntese dos estudos de caso-controle analisados

(continua)

Autores e localidade	Tipo de estudo	Instrumentos	Resultados do estudo
Steurer, 2014. Canadá.	Caso-controle	Foi utilizado um banco de dados com informações completas sobre as receitas médicas de pessoas com mais de 60 anos. Sendo que 38741 pessoas que foram tratados com inibidores de colinesterase ou memantina foram selecionados como potenciais casos e 86259 pessoas sem essas drogas como um controle.	O estudo forneceu evidências que a utilização de três meses de benzodiazepínicos está associado com um risco significativo para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Não ficou claro o mecanismo pelo qual os benzodiazepínicos conduzem à demência ou contribuem para o seu surgimento.
Rosenberg 2015. Canadá.	Caso-controle	Foi utilizado um grande banco de dados de farmácia da província de Quebec, onde 1796 pacientes com a doença de Alzheimer foram, de forma aleatória, pareados com 7184 controles.	O uso de benzodiazepínicos foi associado com um maior risco de doença de Alzheimer.
Imfeld et al, 2015. Reino Unido.	Caso-controle	Utilizou dados da sede no Reino Unido Clinical Practice Research Datalink (CPRD). Um total de 26.459 pacientes com idade $\geq 65$ anos com diagnóstico recente de Doença de Alzheimer (DA) ou Demência Vascular (DV) entre 1998 e 2013 foram identificados e combinados 1:1 a controles sem demência.	A utilização de benzodiazepínicos não foi associada com um risco aumentado de desenvolver Doença de Alzheimer (DA) ou demência vascular (DV).

Tabela 7 – Síntese dos estudos de caso-controle analisados

			(conclusão)
Autores e localidade	Tipo de estudo	Instrumentos	Resultados do estudo
Zhang et al, 2015. China.	Caso-controle	O estudo avaliou a associação entre uso de benzodiazepínicos e demência em idosos a partir do conjunto de dados do National Alzheimer's Disease Coordinating Center's Uniform Data Set.	O estudo não encontrou evidência de associação entre uso de benzodiazepínicos e demência. A pobre performance cognitiva em usuários de benzodiazepínicos pode ter sido causada por sintomas prévios causados por um processo pré-clínico de demência.

Fonte: Autora, 2015.

Tabela 8 – Síntese das revisões analisadas

			(continua)
Autores e localidade	Tipo de estudo	Instrumentos	Resultados do estudo
Hulse et al, 2005. Austrália.	Revisão bibliográfica	O estudo focou nas consequências cognitivas em longo prazo associadas ao uso de álcool, benzodiazepínicos, tabaco e maconha.	Segundo o estudo o uso crônico de benzodiazepínicos tem sido associado ao aumento do risco de comprometimento cognitivo, mas as informações relativas à demência permanecem inconclusivas.
Bocti et al, 2013. Canadá.	Revisão bibliográfica	Realizou uma reflexão sobre os estudos recentes que relacionam os benzodiazepínicos com demência.	Recomendou uma monitorização cuidadosa de qualquer idoso que desenvolve ansiedade, ou é prescrito um benzodiazepínico, uma vez que a ansiedade de início recente pode estar relacionado ao desenvolvimento de um processo neurodegenerativo muitos anos antes de o quadro clínico atravessar o limiar para a demência.

Tabela 8 – Síntese das revisões analisadas

Autores e localidade	Tipo de estudo	Instrumentos	(conclusão) Resultados do estudo
Zhong et al, 2015. China.	Revisão sistemática.	Realizou busca no Pubmed, Embase e Cochrane, e avaliou 6 estudos.	Usuários de benzodiazepínicos apresentaram um risco maior de demência do que os não usuários. Mas os achados devem ser tratados com cautela devido as limitações dos estudos e da potencial causa reversa.
Gage et al, 2015. França	Revisão sistemática	Revisou de forma sistemática 10 estudos observacionais sobre a relação entre o uso de benzodiazepínicos e demência, para avaliar e classificar a sua qualidade e fornecer um parecer equilibrado sobre a plausibilidade de uma relação causal.	Nove estudos reportaram um aumento do risco de demência em usuários de benzodiazepínicos. O risco aumentou com a dose cumulativa e duração do tratamento e quando foram utilizadas moléculas de longa ação. Mesmo que a natureza causal dessa associação continue sem comprovação, o material de avaliação forneceu argumentos para evocar um nexo de causalidade.
Dell’Osso et al, 2015. Itália.	Revisão bibliográfica.	Literatura pertinente a esta revisão foi procurada utilizando PubMed/Medline, o ISI Web of Knowledge, Google Scholar, e Cochrane Library. Apenas os trabalhos escritos em inglês e relacionados a utilização de benzodiazepínicos em psiquiatria clínica foram incluídos na revisão. Um total de 209 artigos constituíram os registros finais.	Divergências nos resultados dos estudos que examinaram a relação entre o uso de benzodiazepínicos e declínio cognitivo pode ser devido a diferenças metodológicas. Por outro lado, um aumento do risco da doença de Alzheimer foi relatado recentemente, enquanto resultados de outros estudos descartaram uma forte associação entre benzodiazepínicos e declínio cognitivo.

Fonte: Autora, 2015.

Tabela 9 – Síntese dos estudos prospectivos de coorte analisados

Autores e localidade	Tipo de estudo	Instrumentos	Resultados do estudo
Gage et al, 2012. França	Prospectivo de coorte e caso-controle aninhado.	Seguimento de 15 anos com 1063 homens e mulheres com idade média de 78,2 anos que começaram a utilizar benzodiazepínicos somente após três anos do seguimento da pesquisa.	Obteve como resultado um aumento de aproximadamente 50% no risco de demência em idosos.
Gallacher et al, 2012. Reino Unido.	Prospectivo de coorte.	Acompanhou 1134 homens em cinco ocasiões em 22 anos para investigar a associação do uso em longo prazo de benzodiazepínicos com o risco de demência.	O uso de benzodiazepínicos foi associado com um aumento do risco de demência.

Fonte: Autora, 2015.

Como foi afirmado por Sander (2014), embora os efeitos sobre a memória e cognição sejam bem documentados, a possibilidade de que os benzodiazepínicos aumentem o risco de demência ainda é discutida.

Um estudo de caso-controle publicado há vinte anos, já apontava os benzodiazepínicos como responsáveis pelo aumento do déficit cognitivo, resultado que persistiu mesmo após a suspensão do Diazepam por usuários crônicos. Este artigo de Gorenstein e colaboradores (1995) foi excluído da revisão por não tratar especificamente da demência, porém, já demonstrava, naquela época, uma preocupação com os efeitos negativos que o uso prolongado destes medicamentos poderia causar a seus usuários.

Curiosamente, o primeiro estudo encontrado relacionado ao assunto, realizado por Fastbom, Forsell e Winblad (1998), que investigou a associação entre o uso de benzodiazepínicos e a ocorrência de Doença de Alzheimer e Demência Vascular, sugeriu um suposto efeito protetor destes medicamentos contra estas doenças. Foi observada uma incidência de Doença de Alzheimer bem menor em usuários de benzodiazepínicos do que em não usuários, porém, resultado semelhante não foi encontrado em estudos posteriores.

Enquanto que, Lagnaoui e demais autores (2002), realizaram um estudo de caso-controle aninhado em Bordeaux, na França, com idosos sendo acompanhados de 1989 a 1997, sendo o primeiro a ser encontrado durante a pesquisa que, a partir de seus resultados significativos, colocaram o uso de benzodiazepínicos por períodos longos como um possível fator de risco para a demência.

Essa associação foi sugerida pela maioria dos estudos de caso-controle analisados. (GAGE et al, 2014; ROSENBERG, 2015; SANDER, 2014; STEURER, 2014; WU et al, 2009). Apenas dois deles afirmaram não encontrar associação entre as variáveis. (IMFELD et al, 2015; ZHANG et al, 2015).

Outro ponto analisado por Wu e colaboradores (2011), na mesma realidade que seu estudo anterior (Wu et al, 2009), foi o fato de haver uma diminuição do risco de demência com a descontinuação do uso de benzodiazepínicos, o que corrobora os seus primeiros achados e torna mais forte essa possível associação.

No que diz respeito às revisões encontradas, apenas uma descartou esta hipótese de aumento do risco de demência. (HULSE et al, 2005). Porém, todas as outras concordam que apesar de haver evidências desta associação, os estudos analisados podem apresentar limitações metodológicas, portanto, deve haver maiores investigações sobre o assunto para avaliar a natureza causal desses resultados. (BOCTI et al, 2013, DELL'OSSO et al, 2015; GAGE et al, 2015; ZHONG et al, 2015).

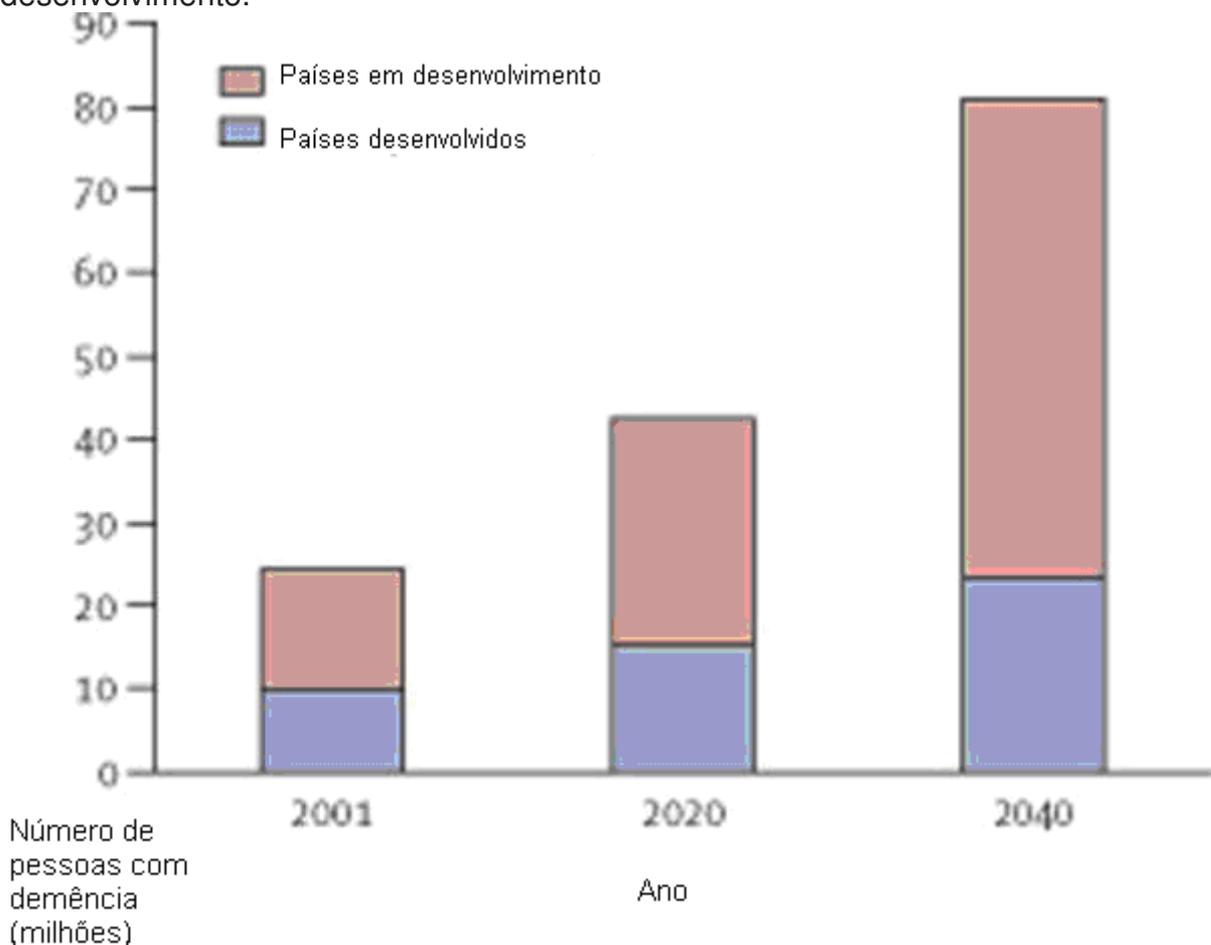
Afinal, apenas dois dos artigos encontrados eram estudos de coorte, os quais são menos sujeitos a vieses de seleção e possuem um nível de evidência maior do que os estudos de caso-controle, porém, ainda são mais caros e mais difíceis de serem realizados. (OLIVEIRA, PARENTE, 2010). Ambos tiveram seguimentos longos, característicos deste tipo de estudo, e observaram associação do uso de benzodiazepínicos com demência, sendo que um deles chegou a encontrar o resultado de 50% de aumento no risco de incidência desta doença. (GAGE et al, 2012; GALLACHER et al, 2012).

Um dos fatores de confusão, questionado por muitos estudos, foi quanto à hipótese do uso de benzodiazepínicos poder ter sido iniciado em uma fase pré-clínica da demência, ou seja, quando ainda não se tinha um diagnóstico e, portanto, a droga não seria o fator que conduziu à doença. (ZHANG et al, 2015; ZHONG et al,

2015). Já que, devido as suas manifestações iniciais, como Bocti et al (2013) cita como exemplo, o uso destes medicamentos em uma ansiedade de início recente pode mascarar o desenvolvimento de um processo neurodegenerativo iniciado muitos anos antes de o quadro clínico atravessar o limiar para a demência.

Ainda assim, esses achados de que os benzodiazepínicos podem ser mais um fator que predispõe o aparecimento de demência tornam os dados do estudo de Ferri e colaboradores (2005) sobre a prevalência global desta doença ainda mais preocupantes. Conforme seus resultados o número de pessoas com demência pode dobrar a cada 20 anos chegando a 81,1 milhões em 2040, sendo que a maioria das pessoas acometidas por esta condição vive em países em desenvolvimento como o Brasil, sendo 60% em 2001 e subindo para 71% em 2040 (figura 3).

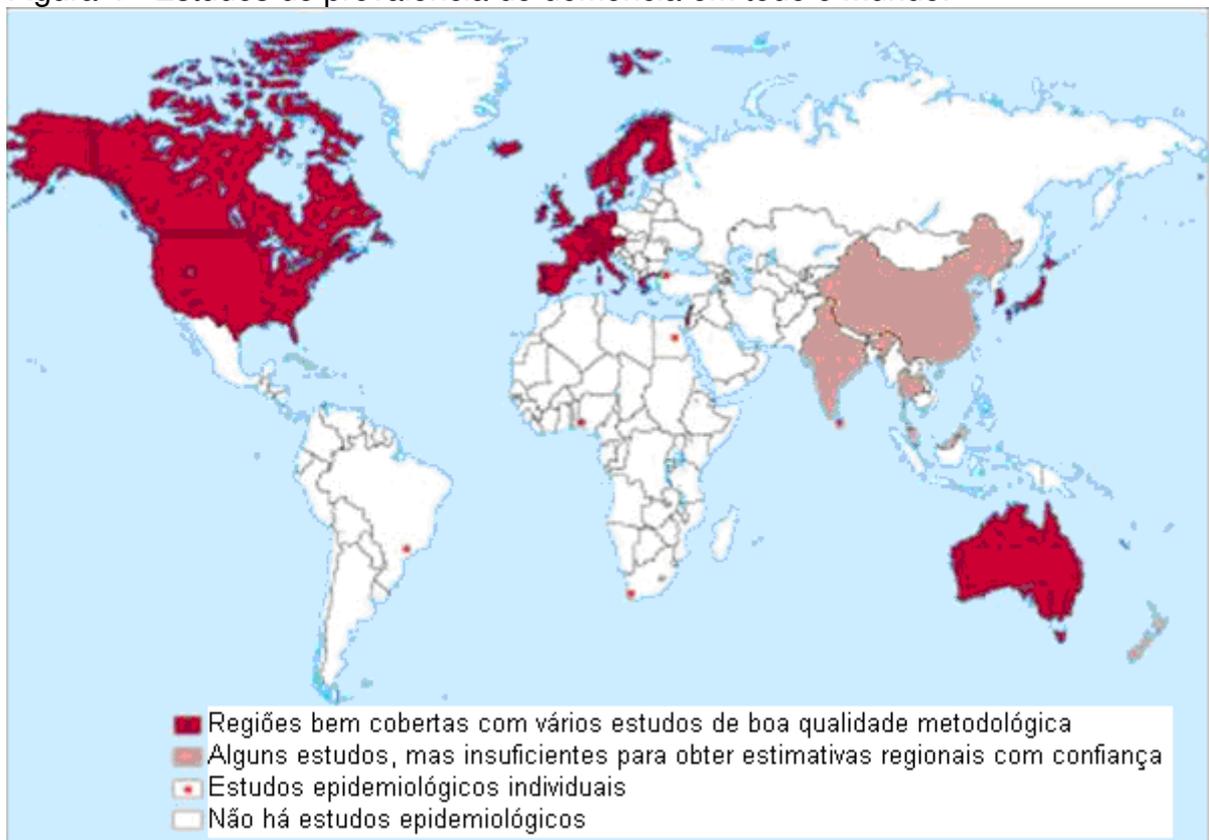
Figura 3 - Número de pessoas com demência em países desenvolvidos e em desenvolvimento.



Fonte: Adaptado de Ferri et al, 2005, p. 10.

Todos os estudos encontrados nesta revisão são estrangeiros, o que torna preocupante a escassez de trabalhos científicos nacionais que destaquem este tipo de assunto ou até mesmo sobre a prevalência de demência como Ferri e colaboradores (2005) demonstraram em seu estudo (figura 4). Afinal, deve-se considerar o alto consumo de benzodiazepínicos pela população do país (BRASIL, 2011) e o fato da prevalência de demência ser bem maior em países em desenvolvimento. (FERRI et al, 2005).

Figura 4 - Estudos de prevalência de demência em todo o mundo.



Fonte: Adaptado de Ferri et al, 2005, p. 9.

Conforme afirmam Dell'osso e demais autores (2015), mesmo após mais de cinquenta anos da sua descoberta, os benzodiazepínicos ainda representam um dos psicotrópicos mais prescritos. No entanto, ao longo dos últimos vinte anos, a indústria farmacêutica tem investido mais no desenvolvimento de antidepressivos e antipsicóticos. Como consequência, muitos estudantes da área médica podem acabar por receber uma formação pobre e incompleta quanto a esse assunto.

No entanto, os avanços recentes neste campo, incentivam uma avaliação atualizada do uso desses medicamentos. (DELL'OSSO, 2015). Ainda que haja

dúvidas quanto a hipótese levantada, segundo Gage e colaboradores (2012, 2015) deve-se considerar a crescente evidência do potencial de efeitos adversos dos benzodiazepínicos para a população em geral, principalmente para os idosos, e evitar prescrições ou renovações que não são completamente justificadas e o uso indiscriminado a longo prazo.

## 5 CONCLUSÕES

O uso por tempo indeterminado de benzodiazepínicos deve ser evitado, principalmente em idosos, por serem considerados potencialmente inapropriados para essa faixa etária que possui um metabolismo diferenciado e mais suscetível a apresentar problemas de saúde.

Caso seja realmente necessário o uso destes medicamentos, deve-se optar por manter um período de tratamento bastante curto, em especial para evitar complicações devido aos seus efeitos adversos, tais como o aumento do risco de quedas, fraturas e acidentes de veículos.

No entanto, observa-se na prática, que mesmo que seja recomendado que o tratamento com benzodiazepínicos seja limitado por apenas algumas semanas, a prevalência do uso em longo prazo durante meses, anos, ou mesmo décadas continua crescendo.

Isso se deve, principalmente, ao seu potencial de abuso e dependência, já que, entre outros problemas, o prolongamento do seu uso torna a sua retirada mais difícil, podendo causar crise de abstinência.

O uso irracional dos benzodiazepínicos trata-se de uma importante questão a ser avaliada pelas equipes multiprofissionais na saúde pública, desde a real necessidade da prescrição pelo médico até a dispensação realizada pelo farmacêutico, para que situações de consumo prolongado destes medicamentos sejam evitadas.

Os resultados de alguns estudos apontaram para uma associação entre os fatores analisados na presente revisão, porém, permanecem obscuros os mecanismos pelos quais possivelmente ocorre esse aumento do risco de demência devido ao uso prolongado de benzodiazepínicos.

Os estudos de coorte encontrados foram minoria, porém, apresentam nível de evidência maior do que os estudos de caso-controle. Portanto, seria interessante um foco maior na produção de estudos com seguimento mais longo para poder avaliar e obter resultados precoces quanto ao uso em longo prazo por adultos jovens associado a um risco de demência futura.

Ainda, poderiam ser importantes novas investigações mais aprofundadas para se obter uma resposta, como por exemplo, análises experimentais em modelos

animais ou celulares para identificar um possível mecanismo biológico que ligue de fato a demência com os benzodiazepínicos.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. **J Am Geriatr Soc.**, v. 60, n. 4, p. 616–31, abr. 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. Abuso e Dependência dos Benzodiazepínicos. **Projeto Diretrizes**, fev. 2008.

BOCTI, Christian; ROY-DESRUISSEAU, Jessika; HUDON, Carol; ROBERGE, Pasquale. Benzodiazepine and dementia: A time for reflection. **Maturitas**, n. 75, p. 105–106, fev. 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim de farmacoepidemiologia do SNGPC**. V. 2, n.1, jul./dez. 2011, 9p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 344 de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\\_sngpc\\_old](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_sngpc_old)>. Acesso em: 14 de agosto de 2015.

BUSHARDT, Reamer L; MASSEY, Emily B, SIMPSON, Temple W; ARIAIL, Jane C; SIMPSON, Kit N. Polypharmacy: Misleading, but manageable. **Clinical Interventions in Aging**, v. 3, n. 2, p. 383-389, jun. 2008.

COMITÉ DE CONSENSO. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). **Ars Pharm**, v. 48, n. 1, p. 5-17, 2007.

CUNNINGHAM, EL; MCGUINNESS, B; HERRON, B; PASSMORE, AP. Dementia: review. **Ulster Med J**, Reino Unido, v. 84, n. 2, p. 79-87, maio 2015.

DELL'OSSO, B. et al. Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice. **Neuropsychiatr Dis Treat.**, v. 11, p. 1885-909, jul. 2015.

DRUMMER, O. H. Benzodiazepines – Effects on human performance and behavior. **Forensic Sci Ver.**, Taiwan, v. 14, n. 1-2, p. 1-14, fev. 2002.

FASTBOM, J; FORSELL, Y; WINBLAD, B. Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, Nova York, v. 12, n. 1, p. 14–7, mar. 1998.

FERRI et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. **Lancet.**, v. 366, n. 9503, p. 2112-7, dez. 2005.

FICK, D.M.; COOPER, J.W.; WADE, W.E.; WALLER, J.L.; MACLEAN, J.R.; BEERS, M.H. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. **Arch. Intern. Med**, Chicago, v. 163, n. 22, p. 2716-24, dez. 2003.

GAGE, Sophie Billioti de et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. **BMJ**, Londres, v. 345, n. e6231, set. 2012.

GAGE, Sophie Billioti de et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. **BMJ**, Londres, v. 349, n. g5205, ago./set. 2014.

GAGE, S. B.; PARIENTE, A; BÉGAUD, B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? **Expert Opin Drug Saf**, v. 14, n. 5, p. 733-47, maio 2015.

GALATO, Dayani; SILVA, Eduarda Souza da; TIBÚRCIO, Letícia de Souza. Estudo de utilização de medicamentos em idosos residentes em uma cidade do sul de Santa Catarina: um olhar sobre a polimedicação. **Ciência Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 6, p. 2899-2905, set. 2010.

GALLACHER, J; ELWOOD, P; PICKERING, J; BAYER, A; FISH, M; BEN-SHLOMO, Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). **J Epidemiology Community Health**, Reino Unido, v. 66, n. 10, p. 869-73, out. 2012.

GOLCHIN, Negar; FRANK, Scott H; VINCE, April; ISHAM, Lisa; MEROPOL, SB. Polypharmacy in the elderly. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, Irã, v. 4, n. 2, p. 85-88, abr./jun. 2015.

GORENSTEIN, C et al. Impairment of performance associated with long-term use of benzodiazepines. **J Psychopharmacol**, v. 9, n. 4, p. 313–318, jan. 1995.

GRIFFIN, Charles E. III; KAYE, Adam M.; BUENO, Franklin Rivera; KAYE, Alan D. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. **Ochsner J.**, v. 13, n. 2, p. 214-223, 2013.

HOOD, Sean David et al. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 2, p. 285-294, fev. 2014.

HUF, Gisele; LOPES, Cláudia de Souza; ROZENFELD, Suely. O uso prolongado de benzodiazepínicos em mulheres de um centro de convivência para idosos. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 351-362, jun, 2000.

HULSE, G.K.; LAUTENSCHLAGER, N.T.; TAIT, R.J.; ALMEIDA, O.P. Dementia associated with alcohol and other drug use. **Int Psychogeriatr.**, v. 17, suppl 1, p. 109-27, 2005.

IMFELD, Patrick; BODMER, Michael; JICK, Susan S.; MEIER, Christoph R. Benzodiazepine use and risk o developing Alzheimer's disease or Vascular Dementia: a case control analysis. **Drug Saf**, jun. 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Tábuas completas de mortalidade 2013**. Disponível em: <[www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)>. Acesso em: 3 de agosto de 2015.

LADER, Malcom; TYLEE, Andre; DONOGHUE, John. Withdrawing benzodiazepines in primary care. **CNS Drugs**, v. 23, n. 1, p. 19-34, jan. 2009.

LAGNAOUI, Rajaa et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: A nested case–control study. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 55, n. 3, p. 314–318, mar. 2002.

LANGFORD, B.J.; JORGENSON, D.; KWAN, D.; PAPOUSHEK, C. Implementation of a self-administered questionnaire to identify patients at risk for medication related problems in a family health center. **Pharmacotherapy**, v. 26, n. 2, p. 260-268, fev. 2006.

MAGALHÃES, Elisângela Jaqueline. **Desenvolvimento de métodos para quantificação de drogas em matrizes de interesse forense**. 2012. 152 f. Tese (Doutorado em Ciências-Química). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

NORDON, David Gonçalves et al. Características do uso de benzodiazepínicos por mulheres que buscavam tratamento na atenção primária. **Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul**, Porto Alegre, v. 31, n. 3, p. 152-158, dez. 2009.

OLIVEIRA Marco Aurélio Pinho de; PARENTE, Raphael Câmara Medeiros. Estudos de Coorte e de Caso-Controlle na Era da Medicina Baseada em Evidência. **Bras. J. Video-Sur**, v. 3, n. 3, p. 115-125, set. 2010.

PATEL, R. B. Polypharmacy and the elderly. **J Infus Nurs**, v. 26, n. 3, p. 166-169, jun. 2003.

RANG, H.P. et al. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

ROSENBERG, Paul B. Benzodiazepine exposure increases risk of Alzheimer's disease. **Evid Based Med**, v. 20, n. 2, p. 75, abr. 2015.

SANDER, Ruth. Link between Alzheimer's disease and benzodiazepines suspected. **Nursing Older People**, v. 26, n. 10, p. 13-13, nov. 2014.

SOUZA, Ana Rosa Lins de; OPALEYE, Emérita Sátiro; NOTO, Ana Regina. Contextos e padrões do uso indevido de benzodiazepínicos entre mulheres. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 4, p. 1131-1140, abr. 2013.

STEURER, J. Taking benzodiazepine is associated with an increased risk of Alzheimer disease. **Praxis (Bern 1994)**, Suíça, v. 103, n. 25, p.1530, dez. 2014.

VERAS, Renato. Em busca de uma assistência adequada à saúde do idoso: revisão da literatura e aplicação de um instrumento de detecção precoce e de previsibilidade de agravos. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 705-715, Jun. 2003.

VERAS, Renato. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 548-554, jun. 2009.

VERAS, Renato. Modelos contemporâneos no cuidado à saúde: Novos desafios em decorrência da mudança do perfil epidemiológico da população brasileira. **Revista USP**, São Paulo, n. 51, p. 72-85, set./nov. 2001.

VERAS, Renato Peixoto. Prevenção de doenças em idosos: os equívocos dos atuais modelos. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 10, p. 1834-1840, out. 2012.

WORLD ALZHEIMER REPORT 2014. Dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable factors. **Alzheimer's Disease International**, Londres, set. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ageing and life course: Fact about ageing**. Geneva, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **A life course perspective of maintaining independence in older age**. Geneva, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dementia: a public health priority**. Geneva, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health and Ageing**. Geneva, 2011.

WU, CS; TING, TT; WANG, SC; CHANG, IS; LIN, KM. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 19, n. 2, p. 151-9, fev. 2011.

WU, CS; WANG, SC; CHANG, IS; LIN, KM. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 17, n. 7, p. 614-20, jul. 2009.

ZAMPARETTI, Filipe O.; LUCIANO, Laize T.R.; GALATO, Dayani. Utilização de Medicamentos em uma Instituição de Longa Permanência para Idosos do Sul de Santa Catarina – Brasil. **Lat. Am. J. Pharm.**, v. 27, n. 4, p. 553-59, maio 2008.

ZHANG, Yuhai; ZHOU, Xiao-hua; MERANUS, Dana H.; WANG, Linbi; KUKULL, Walter A. Benzodiazepine use and cognitive decline in elderly with normal cognition. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, jun. 2015.

ZHONG, GuoChao; WANG, Yi; ZHANG, Yong; ZHAO, Yong. Association between Benzodiazepine use and Dementia: A Meta-Analysis. **Plos one**, v. 10, n. 5, p. 1-16, maio 2015.