

## **USO PROLONGADO DE BENZODIAZEPÍNICOS E DESENVOLVIMENTO DE QUADROS DEMENCIAIS: O QUE DIZ A LITERATURA**

*Vanessa Mara da Silva Magalhães<sup>1</sup>, Rafaella Duarte de Azevedo<sup>2</sup>, Isis Kaliane Dantas de Medeiros<sup>2</sup>, Maria Mauricélia Lopes de Almeida<sup>2</sup>, Guilherme Lopes da Silva<sup>2</sup>, Thais Mendonça Da Costa<sup>2</sup>, Marines de Sousa Almeida<sup>2</sup>, Priscila Barbosa Tabuso Fiuza<sup>2</sup>, Igor Menescal Jales<sup>2</sup>, Gabriele Andrade de Araújo<sup>2</sup>, Débora Yane Oliveira de Medeiros<sup>2</sup>, Sâmya Pires Batista de Azevêdo<sup>2</sup>, Fernanda Queiroz Rêgo<sup>2</sup>, Alessandra Sousa Celestino de Paula Lima<sup>2</sup>, Patricia Assis Frota<sup>2</sup>*

### **REVISÃO**

#### **RESUMO**

**Introdução:** Os benzodiazepínicos são uma classe de medicamentos amplamente utilizados no tratamento de transtornos de ansiedade, insônia e outras condições relacionadas ao sistema nervoso central. Neste viés, estudos epidemiológicos e clínicos têm investigado a relação entre o uso prolongado de benzodiazepínicos e o declínio cognitivo, sugerindo que esses medicamentos podem contribuir para o desenvolvimento de demência. Este artigo revisa a literatura existente sobre o tema, com o objetivo de avaliar a relação entre o uso prolongado de benzodiazepínicos e o desenvolvimento de quadros demenciais, destacando os mecanismos subjacentes e as implicações clínicas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa acerca do tema proposto, embasada em artigos científicos completos em português ou inglês, anexados em bases dados como PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual de Saúde e outros, no recorte temporal entre 2000 e 2024, usando de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para selecionar os trabalhos que melhor se encaixam na pesquisa. **Resultados e discussão:** A priori, a maioria dos estudos de coorte e caso-controle identificou uma associação positiva entre o uso prolongado de benzodiazepínicos e um aumento no risco de desenvolvimento de demência; as revisões sistemáticas, por sua vez, foram consistentes em apontar a existência de um risco potencial, mas destacaram a dificuldade em estabelecer uma relação causal definitiva devido a problemas metodológicos nos estudos primários, como o viés de confusão por indicação. Tais resultados, portanto, corroboram a preocupação de que o uso prolongado de benzodiazepínicos possa estar associado ao desenvolvimento de demência, especialmente em populações idosas. No entanto, devido à maioria dos estudos serem de natureza observacional, é difícil inferir uma relação causal direta. **Conclusão:** Embora a literatura sugira uma associação entre o uso prolongado de benzodiazepínicos e o desenvolvimento de demência, as evidências ainda não são conclusivas devido às limitações metodológicas dos estudos disponíveis. Logo, novos estudos de maior abrangência e respaldo científico são necessários para melhor elucidar essa relação.

**Palavras-chave:** Agonistas de Receptores de GABA-A. Declínio Cognitivo. Demência.

# PROLONGED USE OF BENZODIAZEPINES AND DEVELOPMENT OF DEMENTIA: WHAT THE LITERATURE SAYS

## ABSTRACT

**Introduction:** Benzodiazepines are a class of medications widely used in the treatment of anxiety disorders, insomnia, and other central nervous system-related conditions. In this context, epidemiological and clinical studies have investigated the relationship between prolonged use of benzodiazepines and cognitive decline, suggesting that these medications may contribute to the development of dementia. This article reviews the existing literature on the subject, aiming to assess the relationship between prolonged benzodiazepine use and the development of dementia, highlighting the underlying mechanisms and clinical implications. **Methodology:** This is an integrative review on the proposed topic, based on full scientific articles in Portuguese or English, sourced from databases such as PubMed, SciELO, Virtual Health Library, and others, within the time frame from 2000 to 2024. Health Sciences Descriptors (DeCS) were used to select the studies that best fit the research. **Results and Discussion:** Initially, most cohort and case-control studies identified a positive association between prolonged benzodiazepine use and an increased risk of developing dementia. Systematic reviews, in turn, consistently pointed to the existence of a potential risk but highlighted the difficulty of establishing a definitive causal relationship due to methodological issues in the primary studies, such as indication bias. These results, therefore, support the concern that prolonged use of benzodiazepines may be associated with the development of dementia, especially in elderly populations. However, given that most studies are observational in nature, it is difficult to infer a direct causal relationship. **Conclusion:** Although the literature suggests an association between prolonged use of benzodiazepines and the development of dementia, the evidence is not yet conclusive due to the methodological limitations of the available studies. Thus, further, more comprehensive and scientifically supported studies are needed to better elucidate this relationship.

**Keywords:** GABA-A Receptor Agonists. Cognitive Decline. Dementia.

Instituição afiliada – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE/RN

**Dados da publicação:** Artigo publicado em Outubro de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.251>

**Autor correspondente:** *Vanessa Mara da Silva Magalhães*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## 1 INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos são uma classe de medicamentos amplamente utilizados no tratamento de transtornos de ansiedade, insônia e outras condições relacionadas ao sistema nervoso central. Desde sua introdução na década de 1960, esses fármacos têm sido valorizados por sua eficácia e segurança a curto prazo. No entanto, o uso prolongado de benzodiazepínicos tem sido objeto de crescente preocupação devido aos seus potenciais efeitos adversos, incluindo o risco aumentado de desenvolvimento de quadros demenciais.

Neste viés, estudos epidemiológicos e clínicos têm investigado a relação entre o uso prolongado de benzodiazepínicos e o declínio cognitivo, sugerindo que esses medicamentos podem contribuir para o desenvolvimento de demência, especialmente a doença de Alzheimer. Os mecanismos propostos para essa associação incluem a interferência nos processos de neuroplasticidade, a indução de alterações estruturais no cérebro e o comprometimento das funções cognitivas e psicomotoras (Lader, 2014; Taipale *et al.*, 2020).

Não obstante, a prevalência do uso de benzodiazepínicos é particularmente alta entre idosos, um grupo sabidamente já vulnerável ao declínio cognitivo. A polifarmácia, comum nessa faixa etária, pode exacerbar os riscos associados ao uso prolongado desses medicamentos (Zetsen *et al.*, 2022). Além disso, a dependência e a tolerância aos benzodiazepínicos são fatores que contribuem para o uso contínuo e seus efeitos adversos (Orlandi & Noto, 2005).

Diante dessas evidências, é crucial que profissionais de saúde estejam cientes dos riscos associados ao uso prolongado de benzodiazepínicos e considerem alternativas terapêuticas para minimizar esses riscos. Este artigo revisa a literatura existente sobre o tema, com o objetivo de avaliar a relação entre o uso prolongado de benzodiazepínicos e o desenvolvimento de quadros demenciais, destacando os mecanismos subjacentes e as implicações clínicas.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, que tem como questão norteadora "*O uso prolongado de benzodiazepínicos está associado ao desenvolvimento de demência?*". Para responder tal questionamento, foi adotada a metodologia de revisão integrativa, usando de bases de dados virtuais como os arquivos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), a biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), das revistas britânicas *New England Journal of Medicine* e *The Lancet* e da USA National Library of Medicine (PubMed).

A pesquisa foi conduzida entre os meses de julho e setembro de 2024, e os critérios de inclusão foram trabalhos científicos completos datados entre 2000 e 2024, nas línguas português e inglês, contendo os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Agonistas de Receptores de GABA-A; Declínio Cognitivo; Demência". Foram excluídos da pesquisa, por sua vez, estudos duplicados, artigos de opinião, reflexões teóricas, editoriais, teses, dissertações e capítulos de livros, bem como trabalhos publicados fora do período supracitado. Ainda, foi feita uma minuciosa seleção e extração de dados por meio da leitura de títulos e resumos de diversos trabalhos para identificar artigos com potencial para serem incluídos.

## 3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

### Resultados

No total, foram analisados 25 estudos de forma integral que abordam o assunto em questão; destes, 18 eram estudos observacionais e 7 se tratavam de revisões sistemáticas ou meta-análises.

A priori, a maioria dos estudos de coorte e caso-controle identificou uma associação positiva entre o uso prolongado de benzodiazepínicos e um aumento no risco de desenvolvimento de demência, com riscos relativos (RR) variando entre 1,2 e 1,6. No entanto, alguns estudos destacaram que o uso de doses baixas e por períodos curtos não demonstrou associação significativa com um declínio cognitivo em seus usuários.

As revisões sistemáticas, por sua vez, foram consistentes em apontar a existência de um risco potencial, mas destacaram a dificuldade em estabelecer uma relação causal definitiva devido a problemas metodológicos nos estudos primários, como o viés de confusão por indicação. Muitos destes estudos, contudo, não ajustaram adequadamente

fatores como a comorbidade psiquiátrica subjacente, que poderia explicar a prescrição de benzodiazepínicos e estar independentemente associada ao risco de demência.

Ainda, os estudos apontaram uma série de possíveis fatores de confusão, como a gravidade da ansiedade e da insônia, condições prévias que podem aumentar o risco de demência independentemente do uso de benzodiazepínicos; neste viés, chama a atenção o fato de a grande maioria dos usuários avaliados serem acometidos por alguma destas condições, o que motivou o uso do medicamento inicialmente, e não se sabe ao certo o que de fato levou à progressão para o quadro demencial.

### **Discussão**

Tais resultados, portanto, corroboram a preocupação de que o uso prolongado de benzodiazepínicos possa estar associado ao desenvolvimento de demência, especialmente em populações idosas. No entanto, devido à maioria dos estudos serem de natureza observacional, é difícil inferir uma relação causal direta. Os principais desafios metodológicos encontrados incluem o viés de confusão por indicação, que ocorre quando os pacientes que necessitam de benzodiazepínicos para tratar ansiedade, insônia ou outras condições psiquiátricas já possuem maior predisposição ao declínio cognitivo, independentemente do uso das medicações (Gray et al., 2016).

Além disso, a heterogeneidade nos tipos de benzodiazepínicos, nas doses administradas e na duração do uso dificulta a comparação direta entre os estudos. Sabe-se que diferentes benzodiazepínicos possuem perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos variáveis, o que pode resultar em efeitos diferentes no sistema nervoso central. Por exemplo, benzodiazepínicos de meia-vida longa, como o diazepam, podem acumular no organismo com o uso prolongado, aumentando o risco de efeitos adversos, incluindo disfunção cognitiva. Em contrapartida, benzodiazepínicos de meia-vida curta, como o lorazepam, embora sejam eliminados mais rapidamente, podem causar efeitos de abstinência que também impactam a função cognitiva (Billioti de Gage et al., 2014).

Ainda, os possíveis mecanismos que explicam a relação entre o uso crônico de benzodiazepínicos e o desenvolvimento de demência envolvem tanto efeitos agudos quanto alterações estruturais e funcionais a longo prazo no cérebro, como:

Inibição da Potencialização de Longa Duração (LTP): Os benzodiazepínicos atuam sobre os receptores GABA-A, aumentando a atividade inibitória do neurotransmissor GABA. Essa ação pode suprimir a potencialização de longa duração (LTP), um processo neurofisiológico fundamental para a formação de memórias de longo prazo. A inibição da LTP no hipocampo, uma região crucial para a memória, pode resultar

em dificuldades de aprendizado e retenção de novas informações, o que, com o tempo, contribui para o declínio cognitivo (Barker et al., 2004).

Disfunção do Hipocampo: Estudos neuroimagem sugerem que o uso prolongado de benzodiazepínicos pode estar associado a alterações no volume hipocampal. O hipocampo é uma estrutura cerebral crítica para a memória e o aprendizado. A disfunção ou a atrofia dessa região pode ser um dos mecanismos pelos quais o uso crônico de benzodiazepínicos está ligado ao desenvolvimento de quadros demenciais, uma vez que essa estrutura é uma das primeiras afetadas na doença de Alzheimer (Paterniti, Dufouil & Alperovitch, 2002).

Efeitos Neurotóxicos e Estresse Oxidativo: O uso crônico de benzodiazepínicos pode estar associado a um aumento de estresse oxidativo, levando à neuroinflamação e danos neuronais. O acúmulo de estresse oxidativo é conhecido por desempenhar um papel no desenvolvimento de várias doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer e outras formas de demência. Além disso, o uso prolongado pode desencadear a liberação de mediadores inflamatórios no cérebro, exacerbando a degeneração neuronal (Billioti de Gage et al., 2015).

Desregulação do Ciclo Sono-Vigília: Benzodiazepínicos são frequentemente prescritos para insônia, mas o uso a longo prazo pode alterar a arquitetura do sono, reduzindo a proporção de sono de ondas lentas (REM), que é crucial para a consolidação da memória. Alterações prolongadas no ciclo sono-vigília podem exacerbar o declínio cognitivo, uma vez que a qualidade do sono está intimamente ligada à saúde cerebral (Crowe et al., 2004).

Dependência e Síndrome de Abstinência: O uso crônico de benzodiazepínicos pode levar à dependência física e psicológica, resultando em uma síndrome de abstinência quando a medicação é interrompida. Os sintomas de abstinência, que incluem ansiedade, insônia e confusão mental, podem ser particularmente graves em idosos e se manifestar como prejuízo cognitivo, mimetizando ou exacerbando condições demenciais (Barker et al., 2004).

Sinergia com Outros Fatores de Risco: Benzodiazepínicos são frequentemente usados por pacientes que também possuem outros fatores de risco para demência, como depressão, hipertensão, e uso concomitante de medicamentos com efeitos anticolinérgicos. A combinação desses fatores pode ter um efeito sinérgico, aumentando ainda mais o risco de declínio cognitivo (Gray et al., 2016).

Contudo, apesar da plausibilidade biológica dos mecanismos supracitados, a

literatura ainda não é unânime quanto à extensão desse risco. Alguns estudos apontam para uma relação dose-dependente, na qual doses mais altas e uso prolongado estão associados a maiores riscos, enquanto outros sugerem que os benzodiazepínicos podem ser prescritos em doses baixas e com monitoramento adequado sem um impacto significativo na função cognitiva. Ensaios clínicos randomizados bem desenhados e controlados são escassos e necessários para elucidar melhor essa questão, além de distinguir entre os efeitos adversos das medicações e o impacto das condições subjacentes que justificam o uso dessas drogas.

#### 4 CONCLUSÃO

Embora a literatura sugira uma associação entre o uso prolongado de benzodiazepínicos e o desenvolvimento de demência, as evidências ainda não são conclusivas devido às limitações metodológicas dos estudos disponíveis. A heterogeneidade dos estudos e a presença de fatores de confusão dificultam a formulação de recomendações clínicas definitivas. No entanto, recomenda-se cautela ao prescrever benzodiazepínicos, especialmente em pacientes idosos, considerando-se os riscos potenciais. Novos estudos, preferencialmente ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais com melhor controle de variáveis de confusão, são necessários para elucidar essa relação.

#### 5 REFERÊNCIAS

1. Lader M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn? *Addiction* [Internet]. 2011 Oct 17;106(12):2086–109.
2. Taipale H, Särkilä H, Tanskanen A, et al. Incidence of and Characteristics Associated With Long-term Benzodiazepine Use in Finland. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2019029.
3. Zetsen SPG, Schellekens AFA, Paling EP, Kan CC, Kessels RPC. Cognitive Functioning in Long-Term Benzodiazepine Users. *Eur Addict Res*. 2022;28(5):377-381.
4. Orlandi P, Noto AR. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. *Rev Latino-Am Enfermagem* [Internet]. 2005Oct;13(spe):896–902.
5. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: A meta-analysis. *CNS Drugs*. 2004;18(1):37-48.
6. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014;349

7. Gray SL, Dublin S, Yu O, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2016;352
8. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(3):285-293.
9. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(5):733-747.