Benzodiazepinas e risco de demência: qual a evidência?

Sara Gonçalo Domingues,[1] Vânia Raquel Paula Gomes[2]

RESUMO

Objetivo: Determinar se a utilização crónica de benzodiazepinas em indivíduos com idade ≥65 anos está associada a um aumento do risco de demência.

Fontes de dados: *National Guideline Clearinghouse,* NHS *Evidence,* CMA *InfoBase, Cochrane,* DARE, MEDLINE/PubMed.

Métodos de revisão: Pesquisa de guidelines, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais, nas línguas inglesa e portuguesa, publicados entre janeiro de 2006 e março de 2016, com os termos MeSH *'benzodiazepines'* e *'dementia'*. Foi aplicada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Family Physician,* para avaliação dos níveis de evidência (NE) e da força de recomendação (FR).

Resultados: Obtiveram-se 209 artigos e, destes, cinco cumpriram os critérios de inclusão. A meta-análise e a revisão sistemática revelaram uma associação entre a utilização de benzodiazepinas e o aumento do risco de demência (NE 3). Este risco aumenta com a duração do tratamento, com doses cumulativas de benzodiazepinas e com a utilização de benzodiazepinas de longa duração de ação (NE 3). Pelo contrário, os estudos observacionais não evidenciaram esta associação (NE 3).

Conclusões: Existe evidência limitada (FR C) para a associação entre o uso de benzodiazepinas e o risco de demência. Assim, são necessários mais estudos de coorte prospetivos, com um longo tempo de seguimento e ajustados para variáveis de confundimento para clarificar a existência de eventual relação causal e diminuir o viés de causalidade reversa. Contudo, a concretização deste tipo de estudos apresenta algumas dificuldades metodológicas. Os resultados aqui apresentados reforçam a preocupação já existente sobre o uso crónico de benzodiazepinas na população idosa, no tratamento da ansiedade e da perturbação do sono e valorizam o papel do médico de família, enquanto prestador de cuidados de saúde longitudinais.

Palavras-chave: Benzodiazepinas; Demência; Idoso

INTRODUÇÃO

A demência é comum no idoso, constituindo uma das principais causas de incapacidade e de mortalidade. A sua incidência aumenta com a idade, duplicando a cada cinco anos após a sexta década de vida.[1] Estima-se que contribua para mais de 11,9% de incapacidade, medida em anos de vida, tendo sido considerada em 2004, segundo a Organização Mundial da Saúde, a sexta maior causa de morte nos países desenvolvidos.[1] Assim, é essencial identificar e, posteriormente, intervir nos seus possíveis fatores de risco modificáveis.

Nos últimos anos, a associação entre a utilização de benzodiazepinas e o risco de demência tem sido alvo de análise em vários estudos. Esta temática assume elevada importância, uma vez que as benzodiazepinas são frequentemente prescritas na prática clínica e rotineiramente usadas de forma crónica. Nos países desenvolvidos calcula-se que cerca de 15 a 30% dos indivíduos com mais de 65 anos consumam benzodiazepinas.[2-3] Embora *guidelines* internacionais recomendem a sua utilização por um período máximo de quatro semanas no tratamento da perturbação do sono e de doze semanas no tratamento da ansiedade,[4-5] estas tendem a ser usadas por um período médio de sete anos.[6] Perante esta realidade e, tendo em conta a associação já estabelecida entre a utilização de benzodiazepinas e o maior risco de quedas, de acidentes e de dependência na população idosa,[7-8] é fundamental esclarecer se existe risco de demência associado ao seu uso.

A associação entre a utilização de benzodiazepinas e o risco de demência é ainda controversa e os resultados publicados têm sido inconsistentes. Por um lado, alguns estudos apontam que a utilização de benzodiazepinas

1. USF Pró-Saúde, ACeS Cávado II – Gerês/Cabreira
2. USF Santo António, ACeS Cávado III – Barcelos/Esposende

a longo prazo (mais de doze semanas) está associada a um aumento do risco de demência.[6,9] Este risco parece ser superior para as benzodiazepinas com longa duração de ação, como o diazepam e o bromazepam, podendo haver aumento do risco de demência em 60%.[10] Por outro lado, outros estudos sugerem que a utilização de benzodiazepinas não está associada a maior declínio cognitivo.[11-12] Assim sendo, esta revisão baseada na evidência pretende determinar se a utilização crónica de benzodiazepinas, em indivíduos com idade ≥ 65 anos, está associada a maior risco de demência.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa de *guidelines,* revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA) e estudos observacionais, com os termos MeSH *'benzodiazepines'* e *'dementia',* nas bases de dados *National Guideline Clearinghouse,* NHS *Evidence,* CMA *infobase, The Cochrane Library,* DARE e MEDLINE/PubMed. Incluíram-se os artigos publicados entre janeiro de 2006 e março de 2016, nas línguas inglesa e portuguesa, que respeitassem os seguintes critérios de elegibilidade:

- População: indivíduos com idade ≥65 anos
- Intervenção: utilização crónica (mais de doze semanas) de benzodiazepinas
- Comparação: não utilização de benzodiazepinas
- *Outcome:* demência

Considerou-se como idoso o indivíduo com idade ≥65 anos, uma vez que esta é a definição de idoso segundo a Organização Mundial da Saúde para os países desenvolvidos.

Foram excluídos estudos que tiveram como objetivos avaliar o risco e o benefício das benzodiazepinas em doentes com demência e aqueles que avaliaram a eficácia e a tolerabilidade das benzodiazepinas no tratamento dos sintomas psicológicos e comportamentais da demência. Foram também excluídos artigos de opinião e estudos já incluídos na meta-análise ou na revisão sistemática.

A escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Family Physician,* foi aplicada para avaliação dos níveis de evidência (NE) e da força de recomendação (FR).

RESULTADOS

Na pesquisa bibliográfica inicial obtiveram-se 209 artigos, dos quais cinco cumpriram os critérios de inclusão: uma MA, uma RS, dois estudos de coorte prospetivos e um estudo caso-controlo. O processo de seleção dos artigos está descrito no fluxograma da figura 1 e os resultados encontram-se sumariados nos quadros I e II.

A meta-análise de Zhong e colaboradores[6] avaliou a relação entre a utilização a longo prazo de benzodiazepinas e o risco de demência e explorou um potencial padrão dose-resposta. Os investigadores verificaram um aumento do risco de demência nos utilizadores de benzodiazepinas e um risco similar entre os utilizadores recentes e passados (NE 3). Contudo, os estudos incluídos nesta meta-análise diferem marcadamente nas definições atribuídas a utilizadores recentes e passados: os utilizadores recentes são aqueles que iniciaram a utilização de benzodiazepinas dois anos antes do diagnóstico de demência ou cinco a doze anos antes, dependendo dos estudos; os utilizadores passados são aqueles que utilizaram benzodiazepinas por um período de tempo superior aos respetivos intervalos definidos anteriormente. Observaram ainda uma associação dose-resposta entre o uso de benzodiazepinas e o risco de demência (NE 3). O impacto da duração de ação das benzodiazepinas no risco de demência não foi objeto de análise.

A revisão sistemática de Billioti de Gage e colaboradores[9] estudou também a relação entre a utilização de benzodiazepinas e o subsequente risco de demência. Os investigadores verificaram que a utilização de benzodiazepinas está associada a maior risco de demência e que este aumenta com a duração do tratamento, doses cumulativas de benzodiazepinas e benzodiazepinas de longa duração de ação (NE 3). A utilização destes fármacos por um período inferior a três meses não parece estar associada a maior risco de demência (NE 3). Pelo contrário, o risco de demência aumenta com a utilização diária de benzodiazepinas por um período de três a seis meses, sendo superior após os seis meses de utilização (NE 3).

O estudo de coorte prospetivo de Gray e colaboradores[11] analisou a existência de relação causal entre o uso cumulativo de benzodiazepinas ao longo do tempo e o risco de demência. Os investigadores verificaram que, apesar de haver um ligeiro aumento do risco de demência com doses diárias baixas a moderadas de benzodia-

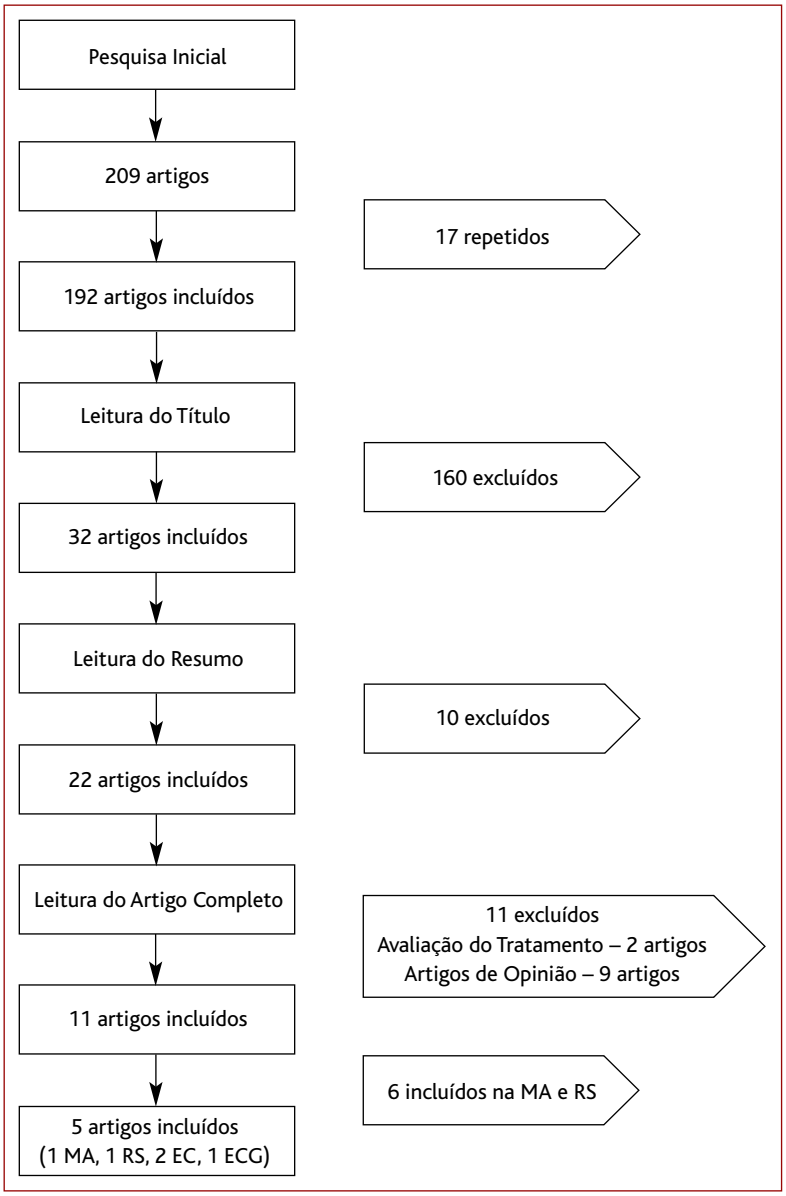

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.

Legenda: MA = meta-análise; RS = revisão sistemática; EC = estudo de coorte; ECC = estudo caso-controlo.

zepinas, esta associação não parece existir para doses diárias elevadas. Assim, estes resultados não suportam uma associação causal entre a utilização cumulativa de benzodiazepinas e o risco de demência (NE 3).

O estudo de coorte de Shash e colaboradores[10] investigou a associação entre o risco de demência e a utilização de benzodiazepinas, distinguindo as benzodiazepinas de longa das de curta duração de ação; avaliou também o efeito de outros psicotrópicos na demência. Embora os investigadores não tenham observado uma associação entre a utilização de benzodiazepinas e o risco de demência, verificaram que indivíduos medicados com benzodiazepinas de longa duração de ação tinham maior risco de desenvolver demência (NE 3). O risco de demência aumentou em 70% nos indivíduos que utilizavam, concomitantemente, outra medicação psicotrópica (NE 3).

O estudo caso-controlo de Imfeld e colaboradores[12] explorou a associação entre a utilização de benzodiazepinas e o risco de doença de Alzheimer e de demência vascular. Os resultados obtidos não demonstraram esta associação, revelando, pelo contrário, que a utilização a longo prazo de benzodiazepinas encontrava-se associada a um menor risco de doença de Alzheimer (NE 3).

CONCLUSÕES

Esta revisão permite-nos concluir que existe evidência limitada (FR C) para a associação entre o uso de benzodiazepinas e o risco de demência nos idosos. Os resultados relativos a esta relação são díspares. Por um lado, verificou-se um maior risco de demência com a utilização de benzodiazepinas na MA e na RS,[6,9] sendo este risco maior com a utilização de benzodiazepinas de longa duração de ação.[9] Por outro lado, o mesmo não foi evidenciado nos estudos observacionais[10-12] e os resultados obtidos no estudo caso-controlo de Imfeld e colaboradores[12] revelaram um possível efeito protetor das benzodiazepinas na doença de Alzheimer. Quanto a um possível padrão dose-resposta, os resultados também se revelaram heterogéneos. Por um lado, na MA de Zhong e colaboradores[6] observou-se uma associação dose-resposta entre o uso de benzodiazepinas e o risco de demência; na RS de Billioti de Gage e colaboradores[9] observou-se que uma maior dose cumulativa de benzodiazepinas aumenta o risco de demência. Por outro lado, segundo o

QUADRO I. Meta-análise e revisão sistemática

Referência (ano)	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Resultados	NE
Zhong *et al.* (2015)[6]	Meta-análise de 7 estudos observacionais: 5 estudos de caso-controlo e 2 estudos de coorte prospetivos Duração *follow-up:* 8 a 25 anos *n*=45.391 Média de idades: 73 anos	Avaliar a relação entre o uso a longo prazo de benzodiazepinas e o risco de demência Explorar um potencial padrão dose-resposta entre o uso a longo prazo de benzodiazepinas e o risco de demência	Indivíduos que consomem benzodiazepinas têm maior risco de demência (RR 2,03; IC95% 1,56-2,63), quer sejam consumidores recentes (RR 1,93; IC95% 1,33-2,79) quer sejam consumidores passados (RR 1,69; IC95% 1,47-1,95) Há uma associação dose-resposta significativa entre o uso de benzodiazepinas e risco de demência (RR 1,22; IC95% 1,18-1,25)	3
Billioti de Gage *et al.* (2015)[9]	Revisão sistemática de 6 estudos: 4 estudos caso-controlo e 2 estudos de coorte prospetivos Duração *follow-up:* 3-22 anos *n*=16.372 Idade ≥65 anos	Avaliar a relação entre o uso de benzodiazepinas a longo prazo e o risco de demência	A exposição a longo prazo de benzodiazepinas está associada a um risco 1,5 a 2 vezes maior de demência na população idosa O risco de demência aumenta com a duração do tratamento, com doses cumulativas de benzodiazepinas e com a utilização de benzodiazepinas de longa duração de ação O risco de demência não aumenta com a utilização de benzodiazepinas por um período inferior a 3 meses	3

estudo prospetivo de Gray e seus colaboradores[11] não parece existir associação entre a utilização de doses cumulativas de benzodiazepinas ao longo do tempo e risco de demência.

Os estudos analisados apresentam uma importante limitação, o viés de causalidade reversa. Este viés não nos permite afirmar com convicção se as benzodiazepinas são a causa de demência, uma vez que o seu uso pode ter sido motivado pelo aparecimento de sintomas prodrómicos de demência – ansiedade e perturbações do sono.[13-14] Vários estudos tentaram minimizar o viés da causalidade reversa ao retroceder vários anos antes do diagnóstico de demência (sete a dez anos),[10-12] ou seja, através de uma análise retrospetiva os doentes diagnosticados com demência foram analisados quanto ao consumo de benzodiazepinas e quanto ao aparecimento de sintomas prodrómicos da doença. Contudo, os intervalos temporais estabelecidos foram provavelmente insuficientes, dado que os sintomas prodrómicos podem preceder em mais de dez anos o seu diagnóstico.[14] Ainda assim, alguns resultados sugerem a inexistência deste viés ao demonstrarem um risco de demência semelhante entre indivíduos que consumiram benzodiazepinas recentemente ou no passado,[6] assim como a manutenção dos resultados quando a análise é ajustada para a ansiedade e depressão.[6,10]

Salienta-se, de um modo global, limitações como o uso de outros fármacos psicotrópicos, os quais podem influenciar os resultados obtidos; o reduzido nú-

QUADRO II. Estudos observacionais

Referência (ano)	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Resultados	NE
Gray *et al.* (2016)[11]	Estudo de coorte prospetivo Coorte: 3.434 participantes ≥65 anos, sem demência no início do estudo Período médio de estudo: 7,3 anos	Determinar se o uso cumulativo de benzodiazepinas está associado a maior risco de demência ou doença de Alzheimer	Há um ligeiro aumento do risco de demência com a utilização de baixa dose diária (HR 1,25; IC95% 1,03-1,51) e moderada dose diária (HR 1,31; IC95% 1,00-1,71) de benzodiazepinas Há um ligeiro aumento do risco de doença de Alzheimer com a utilização de baixa dose diária de benzodiazepinas (HR 1,27; IC95% 1,03-1,57) Não há associação entre a utilização de elevada dose diária de benzodiazepinas e demência (HR 1,07; IC95% 0,83-1,37) ou doença de Alzheimer (HR 0,95; IC95% 0,71-1,27)	3
Shash *et al.* (2016)[10]	Estudo de coorte prospetivo Coorte: 8.240 participantes com idade ≥65 anos Período médio de estudo: 8 anos	Investigar o risco de demência com a utilização de benzodiazepinas de longa e de curta duração de ação Avaliar o efeito de outros psicotrópicos na demência	Não existe uma associação global entre a utilização de benzodiazepinas e o desenvolvimento de demência (HRa 1,10; IC95% 0,90-1,34) Indivíduos medicados com benzodiazepinas de curta duração de ação têm menor risco de desenvolver demência (HRa 1,05; IC95% 0,85-1,30) Indivíduos medicados com benzodiazepinas de longa duração de ação têm maior risco de desenvolver demência (HRa 1,62; IC95% 1,11-2,37). Esta associação não é explicada por fatores de confundimento, nomeadamente pela insónia, depressão ou ansiedade O risco de demência é superior em indivíduos medicados, concomitantemente, com benzodiazepinas e outra medicação psicotrópica (HRa 1,70; IC95% 1,32-2,19)	3

QUADRO II. Estudos observacionais *(continuação)*

Referência (ano)	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Resultados	NE
Imfeld *et al.* (2015)[12]	Estudo caso-controlo Casos: 26.459 indivíduos com idade ≥65 anos, com doença de Alzheimer ou demência vascular diagnosticada entre 1998 e 2013 Controlos: 26.459 indivíduos sem diagnóstico de demência com características semelhantes aos casos	Explorar a associação entre a utilização de benzodiazepinas e o risco de doença de Alzheimer e de demência vascular	A utilização de benzodiazepinas não está associada a um aumento de risco de doença de Alzheimer (aOR 0,95; IC95% 0,90-1,00) nem a um aumento de risco de demência vascular (aOR 1,08; IC95% 1,01-1,15) A utilização a longo prazo de benzodiazepinas condiciona menor risco de desenvolver doença de Alzheimer (aOR 0,69; IC95% 0,57-0,85), mas não de desenvolver demência vascular (aOR 1,11; IC95% 0,85-1,45)	3

mero de estudos, o que impossibilita retirar conclusões sustentadas; a impossibilidade de analisar do ponto de vista ético esta associação através de ensaios clínicos, os quais permitiriam obter, comparativamente com os estudos observacionais, resultados com maior poder estatístico; e a evidência orientada para a doença, a qual influencia o nível de recomendação. Assim, para melhor esclarecer a existência desta eventual relação causal, serão necessários estudos de coorte prospetivos com elevada dimensão amostral, com um longo tempo de seguimento e ajustados para fatores de confundimento, como os fármacos introduzidos de novo, a presença de sintomas prodrómicos e os fatores de risco individuais para demência. Contudo, a concretização de estudos com estas características implica algumas dificuldades metodológicas.

Esta revisão baseada na evidência não demonstrou uma clara associação entre o uso de benzodiazepinas e o risco de demência. Contudo, relembra a problemática do uso destes fármacos na população idosa; reforça o papel do médico de família, enquanto prestador de cuidados de saúde longitudinais; e enfatiza a posição privilegiada do médico de família na prevenção de doença através de abordagem holística fundamentada na melhor evidência médica disponível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santana I, Farinha F, Freitas S, Rodrigues V, Carvalho A. Epidemiologia da demência e da doença de Alzheimer em Portugal: estimativas da prevalência e dos encargos financeiros com a medicação [The epidemiology of dementia and Alzheimer disease in Portugal: estimations of prevalence and treatment-costs]. Acta Med Port. 2015;28(2):182-8. Portuguese
2. Tampi RR, Tampi DJ. Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2014;29(7):565-74.
3. Pariente A, de Gage SB, Moore N, Bégaud B. The benzodiazepine-dementia disorders link: current state of knowledge. CNS Drugs. 2016;30(1):1-7.
4. NHS Grampian. Guidance for the community management of benzodiazepine and Z drug dependence and withdrawal in NHS Grampian [Internet]. NHS Grampian; 2014. Available from: http://foi.nhsgrampian.org/globalassets/foidocument/foi-public-documents1---all-documents/NHSG_BenzoZnovls.pdf
5. Direção-Geral da Saúde. Tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos: norma de orientação clínica n.º 055/2011, de 27/10/2011, atualizada a 21/01/2015. Lisboa: DGS; 2015.
6. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between benzodiazepine use and dementia: a meta-analysis. PLoS One. 2015;10(5):e0127836.
7. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. Drugs Aging. 2008;25(1):61-70.
8. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive im-

pairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. Drugs Aging. 2012;29(8):639-58.
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):733-47.
10. Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, et al. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: a population-based cohort study. Alzheimers Dement. 2016;12(5):604-13.
11. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. BMJ. 2016;352:i90.
12. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine use and risk of developing Alzheimer's disease or vascular dementia: a case-control analysis. Drug Saf. 2015;38(10):909-19.
13. Mirza SS, de Bruijn RF, Direk N, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, et al. Depressive symptoms predict incident dementia during short- but not long-term follow-up period. Alzheimers Dement. 2014;10(5 Suppl):S323-S329.e1.
14. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. Ann Neurol. 2008;64(5):492-8.

CONFLITO DE INTERESSES

As autoras declaram não ter quaisquer conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Sara Gonçalo Domingues
E-mail: saragdomingues@gmail.com
http://orcid.org/0000-0003-3066-9621

Recebido em 18-10-2016
Aceite para publicação em 04-03-2018

ABSTRACT

BENZODIAZEPINES AND RISK OF DEMENTIA: WHAT IS THE EVIDENCE?

Aim: To determine if long-term use of benzodiazepines on people aged ≥ 65 years is associated with an increased dementia risk.
Data sources: National Guideline Clearinghouse, NHS Evidence, CMA InfoBase, Cochrane, DARE, MEDLINE/PubMed.
Review methods: Guidelines, systematic reviews, meta-analyses and observational studies in English and Portuguese, published between January of 2006 and March of 2016, were searched, using the MeSH terms 'benzodiazepines' and 'dementia'. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) scale from the American Family Physician was applied to evaluate the levels of evidence (LE) and the strength of recommendation (SR).
Results: There were obtained 209 articles and five of these met the inclusion criteria. The meta-analysis and systematic review revealed an association between benzodiazepines use and increased risk of dementia (LE 3). This risk increases with treatment duration, cumulative doses of benzodiazepines and benzodiazepines with long duration of action (LE 3). Nonetheless, observational studies did not reveal this association (LE 3).
Conclusions: There is limited evidence (SR C) for the association between benzodiazepines use and risk of dementia. Therefore, more prospective cohort studies, with a long follow-up and adjusted for confounding variables, is needed to clarify the existence of a possible causal association and to decrease the reverse causality bias. However, the implementation of these studies presents several methodological difficulties. This study reinforces the already existing concern about the chronic use of benzodiazepines in the elderly population, in the treatment of anxiety and sleep disorders and emphasize the role of the Family Physician as a longitudinal health care provider.

Keywords: Benzodiazepines; Dementia; Aged