Revisão baseada na evidência

Uso de benzodiazepinas e os efeitos nos diferentes domínios da cognição

por Liliana Coelho[1], Maria Filipa Almeida[2], Maria João Pitta F. Silva[3], Sara Anjo[3]

1. Médica interna de formação específica de MGF na USF Santo André de Canidelo, ACeS Gaia
2. Médica interna de formação específica de MGF na USF de Espinho, ACeS Espinho/Gaia
3. Médica interna de formação específica de MGF na UCSP Barão do Corvo, ACeS Gaia

RESUMO

Introdução: As benzodiazepinas (BZD) são dos medicamentos mais prescritos mundialmente. Portugal apresenta um consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos muito superior ao de outros países da Europa. É consensual que estes causam dependência física, psicológica e síndrome de privação. No entanto, o efeito na função cognitiva e a sua reversibilidade gera controvérsia, o que suscitou a realização deste trabalho. O objetivo deste trabalho foi rever a evidência científica disponível sobre a associação entre o uso de BZD e a deterioração cognitiva e a reversibilidade desta.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica de metanálises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos controlados e normas de orientação clínica em sites de medicina baseada na evidência, publicados entre janeiro de 2004 e junho de 2014, utilizando os termos MeSH: "*cognition disorders*" e "*benzodiazepines*". Foram selecionados os artigos nas línguas inglesa, francesa, espanhola, portuguesa e italiana. Para atribuição do nível de evidência foi utilizada a escala *Strength Of Recommendation (SOR) Taxonomy da American Academy of Family Physicians*.

Resultados: Obtiveram-se 194 artigos. Dez satisfizeram os critérios de elegibilidade: 2 MA, 2 estudos experimentais (EE), 5 estudos de coorte e 1 estudo caso-controlo. Associações estatisticamente significativas entre o uso de BZD e alterações em domínios cognitivos foram descritas nas MA, nos EE e em 2 estudos de coorte: memória verbal e não-verbal, atenção/concentração, velocidade psicomotora, memória de trabalho e controlo motor. Em dois dos estudos demonstrou-se que após interrupção da terapêutica houve recuperação parcial da função cognitiva.

Conclusões: A evidência atual disponível indica que o uso de BZD tem um impacto negativo nos vários domínios cognitivos (SOR B). Os dados suportam que os défices podem ser de médio/longo prazo, apoiando o benefício da interrupção desta terapêutica (SOR A). A heterogeneidade verificada na metodologia dos estudos dificulta a comparação de resultados, pelo que são necessários mais estudos nesta área com maior uniformidade metodológica.

Palavras-chave: perturbações cognitivas, benzodiazepinas

INTRODUÇÃO

As benzodiazepinas (BZD) foram introduzidas em 1960, estando atualmente entre os medicamentos mais prescritos mundialmente, principalmente na população idosa.[1] Portugal apresenta um consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos muito superior ao de outros países da Europa. Este consumo manteve níveis elevados no período entre 2000 e 2012 com uma taxa de crescimento de 6% relativamente ao ano 2000.[2]

Apesar das recomendações sugerirem um tratamento de curta duração, as BZD são muitas vezes utilizadas por longos períodos de tempo. Estudos britânicos demonstraram que em 76% dos casos são utilizadas mais que três vezes por semana e em 61% dos casos durante pelo menos um ano.[3]

Algumas das razões para a sua ampla utilização são o seu perfil de tolerância, relativa segurança e rapidez de ação.[4]

É consensual que estes fármacos causam dependência física e psicológica, bem como síndrome de privação.[5] Também foram associados à ocorrência de quedas e humor depressivo.[3] No entanto, o efeito na função cognitiva e a sua reversibilidade geram controvérsia.

Este estudo pretende rever a evidência científica disponível sobre a associação entre o uso de BZD e a deterioração cognitiva, assim como a reversibilidade desta após suspensão da terapêutica.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de metanálises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos controlados (ECC) e normas de orientação clínica nas fontes de dados *National Guideline Clearinghouse, British Medical Journal Clinical Evidence, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, TRIP database, Cochrane, DARE, Bandolier e Medline*, utilizando os termos MeSH: "*cognition disorders*" e "*benzodiazepines*". A pesquisa foi limitada aos artigos publicados entre janeiro de 2004 e junho de 2014, nas línguas inglesa, francesa, espanhola, portuguesa e italiana. Para atribuição do nível de evidência (NE) foi

utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy (SOR) da American Academy of Family Physicians*.

Foram selecionados os artigos que incluíam indivíduos adultos sob terapêutica com BZD comparativamente à sua não utilização. Os *outcomes* avaliados foram: os efeitos das BZD na função cognitiva e a reversibilidade dos mesmos após suspensão destes fármacos.

Foram excluídos os artigos repetidos ou que não cumpriam os critérios de inclusão no que se refere à população, comparação ou *outcomes*.

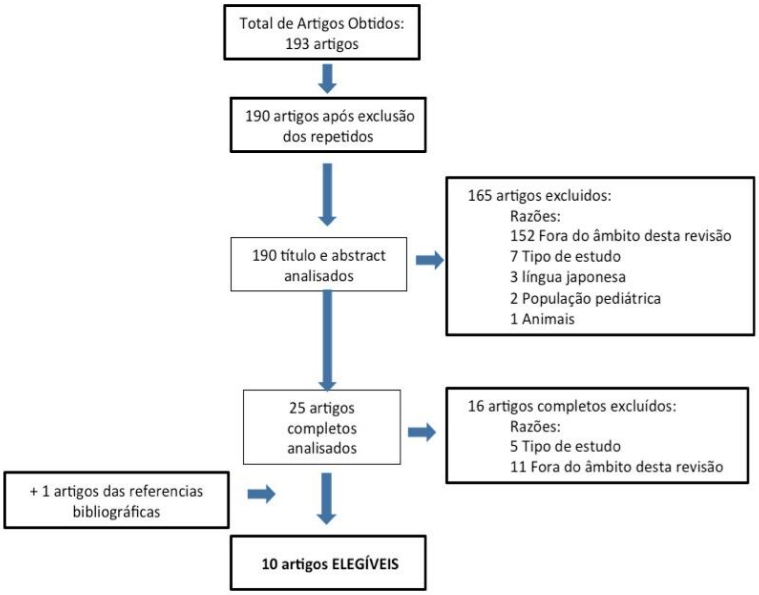

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos

RESULTADOS

A pesquisa por termos MeSH resultou num total de 193 artigos, tendo sido acrescentado um artigo após leitura bibliográfica dos anteriores, sendo que 10 artigos satisfizeram os critérios de elegibilidade (Figura 1). Obtiveram-se duas MA, dois estudos experimentais (EE), cinco estudos de coorte e um estudo caso-controlo. O Quadro I sintetiza os diferentes estudos analisados.

Apenas em seis estudos são descritas as BZD utilizadas, sendo as mais frequentes o diazepam, alprazolam e lorazepam. Os motivos de prescrição mais comuns foram a ansiedade generalizada, perturbações depressivas, insónia e perturbação de pânico.

No Quadro II estão representados os vários domínios cognitivos analisados nos diferentes estudos. Como função cognitiva global foram considerados os resultados de aplicação de escalas de avaliação mais generalistas, como por exemplo o *Mini Mental State Examination* (MMSE), que não avaliam nenhuma função cognitiva em particular.

Associações estatisticamente significativas entre o uso de BZD e alterações em alguns dos domínios da cognição foram descritas nas MA, nos EE e em dois estudos de coorte, nomeadamente: memória verbal e não-verbal, atenção/concentração, velocidade psicomotora, memória de trabalho e controlo motor. Os restantes estudos não encontraram associação entre o uso de BZD e deterioração cognitiva.

1. Efeitos das BZD nos diferentes domínios cognitivos

Ambos os EE avaliam utilizadores de BZD de curta duração (< 1 semana).[6,7] Snyder *et al*[7] avaliaram o efeito de diferentes doses da mesma BZD comparado com placebo um dia após a toma. Concluíram que apenas com uma única dose de alprazolam 0,5mg e 1mg demonstrou associação significativa com menor velocidade psicomotora, atenção/concentração, memória de trabalho e controlo motor.

Morgan *et* al[6] avaliaram 12 indivíduos em quatro noites consecutivas com toma de placebo, zolpidem e triazolam em dias diferentes. Foram aplicados testes psicomotores antes e após cada toma, tendo-se verificado um pior desempenho motor com a toma do triazolam.

Na MA de Glass J *et* al[8], os autores compararam o risco-benefício (melhoria do sono/efeitos adversos) do uso de fármacos a curto prazo no tratamento da insónia em doentes com mais de 60 anos.

Verificaram que em 10 estudos (n=712) os efeitos cognitivos (perda de memória, confusão e desorientação) foram significativamente maiores nos indivíduos com uso de sedativos comparativamente ao placebo (odds ratio 4,78; IC 95%: 1,47 a 15,47; p<0,01) e que a diminuição da performance motora em tarefas na manhã seguinte (tempo de reação, coordenação oculomotora) foi significativamente mais afetada no grupo com uso de sedativos (quatro estudos, 251 participantes). Também verificaram que nos seis estudos que compararam os efeitos dos agonistas dos recetores das BZD vs. BZD não encontraram diferença significativa no número de efeitos adversos entre as duas classes.

Na MA de Barker *et al*[5] foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a idade e a categoria atenção/concentração (p<0,05) sugerindo que à medida que a idade aumenta, a recuperação após desmame de BZD diminui no domínio da atenção/concentração.

No estudo de coorte retrospetivo de Barker *et al*,[1] utilizadores de BZD de longa duração (>1 ano) foram emparelhados para várias variáveis com dois grupos controlo que nunca utilizaram BZD (um com diagnóstico de ansiedade e outro sem). Os resultados in-

dicam que a utilização de BZD a longo prazo pode condicionar alterações nas áreas de memória verbal, controlo motor e memória não-verbal. Como o grupo ansioso e os utilizadores de BZD tinham os mesmos níveis de ansiedade, os resultados inferiores obtidos pelos segundos não podem ser atribuídos a ansiedade. Contudo, as alterações observadas na área da memória não-verbal foram semelhantes no grupo com BZD e no grupo de doentes com ansiedade, o que sugere que a ansiedade influencia este domínio cognitivo.

O ECC de Van Vliet P *et al*[9] encontrou uma associação significativa entre a toma diária de BZD por longos períodos e sintomas depressivos (p=0,002), mas não obteve os mesmos resultados quando foi avaliada a função cognitiva global.

Lagnaoui *et al*[10] utilizaram uma população representativa de mulheres com mais de 65 anos saudáveis e outras com diagnóstico de demência ou défice cog-

Tipo de estudo	Referência	Objetivo do estudo	População/ Intervenção	NE
Metanálise	Barker et al (2004)[5]	Responder a duas questões: - Em utilizadores de longa data de BZD a função cognitiva melhora após a interrupção desta terapêutica? - Os ex-utilizadores de longa data de BZD continuam com declínio cognitivo no follow-up em relação ao grupo controlo?	- 10 estudos (1980-2000) agrupados em MA: A (n=297), B (n=284) (idade média entre 42-47 anos) - (A) Utilizadores de BZD de longa duração (mínimo 12 meses) - (B) Utilizadores de BZD de longa duração (mínimo 12 meses) que suspenderam a terapêutica - Dose média das BZD: equivalente diazepam 15,3mg (A) e 16,7mg (B) - Exclusão do uso de álcool, drogas, sedativos	1
	Glass et al (2005)[8]	Quantificar e comparar potenciais benefícios e riscos do tratamento a curto prazo com sedativos hipnóticos em pessoas idosas com insónia	- 24 ensaios clínicos aleatorizados e controlados (1966-2003): - n=2417 (idade média ≥60 anos, com insónia) - Tratados farmacologicamente (BZD e outros hipnóticos) durante pelo menos 5 dias consecutivos - Não foi avaliado o consumo de álcool	1
Estudo experimental	Morgan et al (2009)[6]	Estudar a possibilidade de possíveis efeitos retrógrados das BZD	- n=12 (idade média 39 ± 3 anos) - Placebo, triazolam 0,38 mg, zolpidem 10 mg em toma única - A análise teve em conta o uso de álcool, drogas e sedativos	1
	Snyder et al (2005)[7]	Demonstrar que, por métodos de cálculo do tamanho dos efeitos, é possível esclarecer e comparar diretamente a magnitude do declínio cognitivo relacionado com o alprazolam em diferentes domínios cognitivos em várias doses	- n=36 voluntários saudáveis - Idade média: placebo – 32,4 anos; alprazolam 0,5mg – 31,6 anos; alprazolam 1mg – 31 anos - Alprazolam 0,5mg, alprazolam 1mg, placebo em toma única - Exclusão do uso de álcool, drogas, sedativos, demência prévia, etc	2
Coorte retrospetivo	Barker et al (2005)[1]	Comparar cognitivamente, através de testes neuropsicológicos, ex-utilizadores de BZD com grupo controlo, que nunca tomou BZD (com e sem diagnóstico de ansiedade)	- n= 20 (idade média 49 anos) - Utilizadores de BZD de longa duração (≥12 meses) com desmame há pelo menos 6 meses - Dose média das BZD: equivalente diazepam 33,1mg - Exclusão do uso de álcool, drogas, sedativos, demência prévia, etc.	1
	Van Vliet et al (2008)[9]	Estudar a associação entre o uso de BZD e o aparecimento de sintomas depressivos e declínio da função cognitiva e qual a relação temporal desta associação	- n= 599 - Idade média 85 anos, follow-up 5 anos - Utilizadores de BZD id ≥ 4 meses - Não foi avaliado o consumo de álcool	2
	Lagnaoui et al (2009)[10]	Avaliar a associação entre o uso de BZD e a ocorrência de disfunção cognitiva, incluindo demência	- n= 510 (idade média: caso - 77,9 anos; controlo - 73,2 anos) - Não foi avaliado o consumo de álcool e sedativos	2
	Mura et al (2013)[11]	Analisar a associação entre o uso crónico de BZD e o nível cognitivo/declínio cognitivo em idosos	- n= 5195 (idade média: utilizadores - 74,6 anos; não utilizadores - 73,2 anos) - Utilizadores de BZD ≥ 2 anos - Follow-up – 7 anos - A análise teve em conta o uso de álcool, drogas, sedativos, demência, etc	2
	Puustinen et al (2011)[12]	Avaliar se a utilização de um só fármaco que afete o SNC ou uma combinação de vários fármacos se associa a um declínio cognitivo em idosos	- n=565 (idade média: com medicação – 71,9 anos; sem medicação – 69,9 anos) - BZD, opioides, anticolinérgicos, antiepiléticos, antipsicóticos, antidepressivos - Follow-up – 7,6 anos - Não foi avaliado o consumo de álcool	2
Caso-controlo	Puustinen et al (2007)[3]	Descrever a associação entre o uso de BZD e fármacos relacionados, com a saúde, habilidades funcionais e função cognitiva nos idosos	- n= 164 (idade média 81,6 ± 6,8 anos) - Inquérito sobre medicação habitual e realização de MMSE - A análise teve em conta o uso de álcool, drogas e sedativos	2

Quadro I. Estudos analisados

Legenda: BZD – benzodiazepinas; MMSE - Mini Mental State Examination; NE – Nível de evidência; SNC – sistema nervoso central

nitivo, já anteriormente integradas num estudo sobre demência, avaliando a exposição prévia ou atual a BZD nos dois grupos. Embora sem significado estatístico, os ex-utilizadores de BZD tiveram um risco aumentado de declínio da função cognitiva, incluindo demência.

Num estudo de Puustinen *et al*[3] foram incluídos pacientes com mais de 65 anos, admitidos no SU. Nestes averiguaram o uso ou não de BZD, tendo posteriormente sido aplicado o MMSE. Os resultados neste teste foram mais baixos no grupo tratado embora esta diferença não seja estatisticamente significativa após ajuste para variáveis de confundimento. Concluíram então que o aparecimento de demência apenas tende a ser mais comum no grupo tratado com BZD.

Mura *et al*[11] realizaram um estudo de coorte retrospetivo sendo a amostra retirada de um estudo prospetivo de *follow-up* de 7 anos, numa população com mais de 65 anos, com avaliações periódicas aos 2, 4 e 7 anos. O uso crónico de BZD foi associado, com significado estatístico, a pior desempenho cognitivo nas áreas de memória de processamento, atenção e concentração, velocidade psicomotora e memória visual imediata. Os autores concluíram que o uso crónico de BZD não se associa a aceleração do défice cognitivo, apesar de piorar a performance cognitiva.

No estudo de coorte retrospetivo de Puustinen *et al*[12] não se mostrou associação entre o uso isolado de BZD e a deterioração cognitiva.

2. Reversibilidade dos défices cognitivos

A MA de Barker *et al*[5] e um coorte dos mesmos autores[1] indicam que comparativamente à avaliação inicial, os ex-utilizadores de BZD melhoram em todos os parâmetros avaliados. No entanto, quando comparado com o grupo controlo a performance dos utilizadores de BZD é inferior em praticamente todas as categorias. Os dados não suportam a completa resti-

Tipo de estudo	Referência / Data	Processamento sensorial	Memória não-verbal	Velocidade de processamento	Atenção/ concentração	Velocidade psicomotora	Visuo-espacial	Resolução de problemas	Memória de trabalho	Memória verbal	Controlo motor	Velocidade/ fluência de produção verbal	Flexibilidade mental	Memória visual imediata	Função cognitiva global
Metanálise	Barker MJ et al (2004)[5]	0	+	+	+	+	+	+		+	+				
	Glass J et al (2005)[8]					++									++
Estudo experimental	Morgan P et al (2010)[6]										++				
	Snyder P et al (2005)[7]				++	++			++		++				
Coorte	Barker MJ et al (2005)[1]		++				0			++	++				
	Van Vliet P et al (2008)[9]		0	0	0					0					0
	Lagnaoui R et al (2009)[10]														+
	Mura T et al (2013)[11]			++	++	++								++	
	Puustinen J et al (2011)[12]														0

Quadro II. Áreas avaliadas por estudo e sua associação com o uso de BZD
Legenda: (++) associação estatisticamente significativa; (+) tendência; (0) sem associação; (-) placebo mais que intervenção

tuição da função pelo menos nos primeiros seis meses após interrupção, sugerindo assim a possibilidade de défices permanentes ou recuperação tardia.

CONCLUSÕES

Os resultados foram consistentes e demonstram que o uso de BZD tem um impacto negativo nos vários domínios cognitivos (SOR B). Os défices podem ser de médio/longo prazo e a reversibilidade, embora parcial, verifica-se na maioria dos domínios cognitivos, o que apoia o benefício da interrupção desta terapêutica (SOR A).

O facto dos estudos analisados avaliarem os vários domínios cognitivos em diferentes grupos etários permite uma melhor compreensão da multiplicidade dos seus efeitos, principalmente nesta área em que há controvérsia e escassa evidência científica.

As BZD são frequentemente prescritas para a ansiedade e depressão sendo ambas condições conhecidas por diminuir a função cognitiva.

As autoras destacam como principal limitação a heterogeneidade metodológica dos estudos analisados, nomeadamente no recurso a diferentes escalas de avaliação da função cognitiva, definições imprecisas de utilizador de longa duração, tipo e dosagem de BZD, assim como a duração do tratamento. O baixo poder amostral de alguns estudos também constitui uma limitação. Na maioria dos estudos não é possível documentar a função cognitiva prévia ao uso de BZD, o que dificulta a interpretação dos resultados. A existência de pouca informação relativa ao motivo que levou à prescrição de BZD constitui um possível viés, sendo que nos indivíduos com diferentes patologias o risco e os efeitos laterais podem ser diferentes. Em alguns dos estudos não foi avaliada a presença de demência, consumo de álcool e/ou drogas, o que por si só pode influenciar os resultados.

A heterogeneidade verificada na metodologia dos estudos dificulta a comparação de resultados, pelo que são necessários mais estudos nesta área com maior uniformidade metodológica.

Face a estes resultados é fulcral seguir as recomendações existentes relativamente à prescrição de BZD de acordo com a patologia e períodos de tratamento, assim como informar o doente dos potenciais efeitos secundários e incentivar a descontinuação dos fármacos.

BIBLIOGRAFIA

1. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. An evaluation of persisting cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use. J Int Neuropsychol Soc. 2005;11(3):281-9.

2. Furtado C. Psicofármacos: evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012). INFARMED I.P. [Internet]. 2013. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/monitorizacao_do_mercado/observatorio/estudos_realizados.

3. Puustinen J, Nurminen J, Kukola M, Vahlberg T, Laine K, Kivelä SL. Associations between use of benzodiazepines or related drugs and health, physical abilities and cognitive function: a non-randomised clinical study in the elderly. Drugs Aging. 2007; 24(12):1045-59.

4. Stevens JC, Pollack MH. Benzodiazepines in clinical practice: consideration of their long-term use and alternative agents. J Clin Psychiatry. 2005; 66 Suppl 2:21-7.

5. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analyses. Arch Clin Neuropsychol. 2004; 19(3):437-54.

6. Morgan PT, Kehne JH, Sprenger KJ, Malison RT. Retrograde effects of triazolam and zolpidem on sleep-dependent motor learning in. J Sleep Res. 2010: 19(1 Pt 2):157-64.

7. Snyder PJ, Werth J, Giordani B, Caveney AF, Feltner D, Maruff P. A method for determining the magnitude of change across different cognitive functions in clinical trials: The effects of acute administration of two different doses alprazolam. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2005; 20(4):263-73.

8. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative Hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ. 2005; 19;331(7526):1169.

9. van Vliet P, van der Mast RC, van den Broek M, Westendorp RG, de Craen AJ. Use of benzodiazepines, depressive symptoms and cognitive function in old age. Int J Geriatr Psychiatry. 2009; 24(5):500-8.

10. Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y, Wolfson C, Ducruet T, Bégaud B, *et al*. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. Age Ageing. 2009; 38(2):226-8

11. Mura T, Proust-Lima C, Akbaraly T, Amieva H, Tzourio C, Chevassus H, *et al*. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the eldery: Results from the Three-city study. Eur Neuropsychopharmacol. 2013; 23(3):212-23

12. Puustinen J, Nurminen J, Löppönen M, Vahlberg T, Isoaho R, Räihä I, *et al*. Use of CNS medication and cognitive decline in the aged: a longitudinal population-based study. BMC Geriatrics. 2011: 1; 11:70.

CONFLITOS DE INTERESSES

As autoras negam quaisquer conflitos de interesses.