

O uso irracional e prolongado de benzodiazepínicos como potenciais causadores de demência em idosos

Irrational and prolonged use of benzodiazepines as potential causes of dementia in the elderly

Dallila Brandão dos Santos Bianchi

Luís Fernando Piovesan

Larissa Fávaro Marchi.

E-mail: larissafavaromarchi@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.47224/revistamaster.v8i16.459>

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os benzodiazepínicos são as drogas psiquiátricas mais utilizadas em todo o mundo possuindo propriedades farmacológicas com efeitos sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. No entanto o uso prolongado pode estar associado à demência, sobretudo entre os idosos. **OBJETIVO:** Investigar a associação entre demência e o uso prolongado de benzodiazepínicos em idosos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Consiste em revisão integrativa de literatura de estudos publicados nos últimos dez anos (2013 a 2023), utilizando as bases de dados SciELO, PubMed, BVS e Google Acadêmico. **RESULTADOS:** O estudo das bibliografias selecionadas mostrou que o uso de benzodiazepínicos entre idosos tem alta prevalência. Além disso, essa classe de medicamentos não é recomendada para uso por idosos, agravando suas consequências ainda mais quando o tratamento é realizado a longo prazo, exacerbando uma série de eventos adversos sem apresentar eficácia nesse formato de uso. Grande parte dos estudos fármacoepidemiológicos realizados até o momento concluíram que os usuários de benzodiazepínicos apresentam maior risco de desenvolver demência, mas ainda permanecem obscuros os mecanismos pelos quais possivelmente ocorre o aumento do risco de demência em idosos. **CONCLUSÃO:** É importante buscar formas menos prejudiciais para sanar as queixas em relação a sono e ansiedade em idosos e capacitar os profissionais de saúde, a fim de identificar medicamentos com uso não recomendado para idosos e propor formas de otimizar as prescrições. 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: Benzodiazepínicos; Demência; Doença de Alzheimer; Envelhecimento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Benzodiazepines are the most used psychiatric drugs worldwide, having pharmacological properties with sedative, hypnotic, anxiolytic, anticonvulsant and muscle relaxant effects. However, prolonged use may be associated with dementia, especially among the elderly. **OBJECTIVE:** To investigate the association between dementia and the prolonged use of benzodiazepines in the elderly. **MATERIALS AND METHODS:** Consists of an integrative literature review of published studies published in the last ten years (2013 to 2023), using the SciELO, PubMed, BVS and Google Scholar database. **RESULTS:** The study of the selected bibliographies showed that the use of benzodiazepines among the elderly has a high prevalence. In addition, this type of drugs is not recommended to be used by the elderly, worsening its consequences even more when the treatment is carried out in the long term, aggravating a set of adverse events without showing efficacy in this format of use. Most of the pharmacoepidemiological studies carried out so far have concluded that benzodiazepine users are at increased risk of developing dementia, but the mechanisms by which the increased risk of dementia in the elderly may possibly occur remains unclear. **CONCLUSION:** It is important to seek less harmful ways to solve complaints regarding sleep and anxiety in the elderly and to enable health professionals to identify drugs not recommended to use in the elderly and come up with ways to optimize prescriptions. Therefore, there is a need for further studies on the subject, in order to observe the possible risks that exist in the reckless use of benzodiazepines.

Keywords: Benzodiazepines; Dementia; Alzheimer disease; Aged.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento trata-se de um curso progressivo e inevitável, identificado através da diminuição das funções fisiológicas e de todas as competências físicas. Onde surgem alterações na saúde mental, na cognição, assim como no humor, também são comuns na população idosa (Abraham *et al.*, 2021).

Este é relacionado a uma ocorrência fisiológica de conduta social ou cronológica. Trata-se de um seguimento biossocial de regressão, visível em todos os seres vivos revelando-se na perda de capacidade ao longo da vida, em decorrente da influência de diferentes variáveis, como as genéticas, danos acumulados e estilo de vida, assim como as alterações psicoemocionais (Sahni, 2023). Compreendido também como um fenômeno intensamente complexo e mutável, comum a todos os membros de uma estabelecida espécie, que prossegue envolvendo mecanismos mórbidos que afetam a capacidade de desempenhar um elevado número de funções. Trata-se de um caminho multidimensional e multidirecional, pois existe um grau de variação na taxa e direção das modificações (ganhos e perdas) em distintas características em cada indivíduo e entre indivíduos (Freire *et al.*; 2022).

À medida que a população envelhece, o uso contínuo de medicamentos, principalmente para insônia, por motivos de ansiedade e estresse vem aumentando de forma drástica. Tanto a ansiedade quanto o estresse, são sintomas mais recorrentes devidos a forte produtividade do mercado de trabalho, que mexe com o psicológico, traz esgotamentos emocionais, altera a qualidade do sono, induz uma alimentação com pouca qualidade, o que prejudica o organismo como um todo (Couret *et al.*; 2020).

Tanto que nos últimos anos a taxa de consumo de ansiolíticos "calmantes" aumentou significativamente, principalmente entre a população idosa. Os idosos comumente abusam da dosagem recomendado pelos médicos, porque percebem que elas não são mais eficazes nas doses prescritas, isto ocorre, em decorrência das limitações fisiológicas próprias da idade, que fragilizam o bom funcionamento do organismo (Goes, 2017).

Os benzodiazepínicos (BZDs) tornaram-se então, um dos medicamentos mais prescritos para idosos, mas ao longo dos anos, e o abuso reduziu a eficácia terapêutica da droga. O que se pensava ser útil, acabou por levar ao risco de intoxicação, a baixa tolerância e a dependência (DE Almeida Mendes *et al.*; 2022).

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.

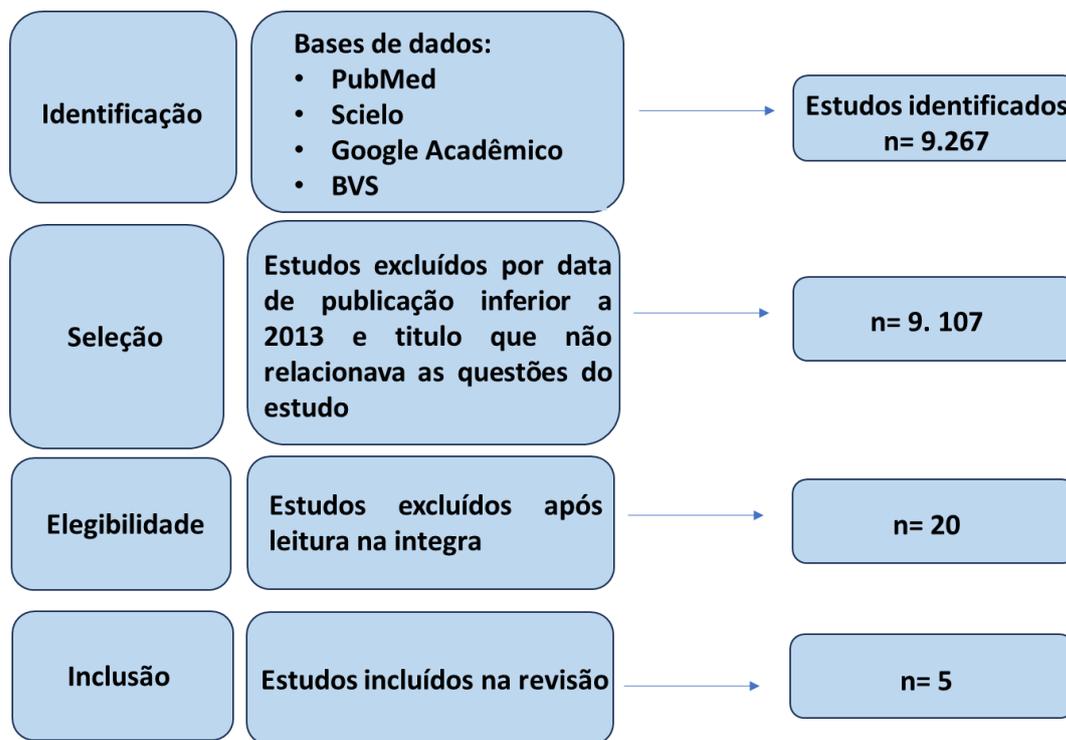
2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma Revisão Integrativa (RI) da literatura. Esse método preconiza a operacionalização do processo de RI em seis etapas, que incluem: i) identificação do tema e seleção da hipótese ou da questão de pesquisa; ii) determinação dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos, amostragens e busca na literatura; iii) definição das informações a serem recuperadas dos estudos selecionados e categorização dos estudos; iv) avaliação dos estudos incluídos; v) análise dos resultados; e vi) apresentação da revisão e síntese do conhecimento. A revisão integrativa é um recurso da Prática Baseada em Evidências (PBE) que tem como pressuposto um rigoroso método de síntese do problema e da realidade pesquisada. Além disso, a RI disponibiliza informações importantes sobre um determinado assunto, em diferentes situações, lugares e momentos, mantendo-os atualizados e facilitando as mudanças na prática clínica como consequência da pesquisa (CORREIA *et al.* 2014). Esse recurso permite a busca, a avaliação crítica e a síntese do tema investigado e, assim, o seu resultado representa a situação atual do assunto pesquisado. Buscou-se nesta revisão responder à seguinte questão: o uso prolongado de medicamentos ansiolíticos como os benzodiazepínicos na população idosa pode estar associado ao aparecimento de demência?

A coleta dos dados ocorreu nos meses de janeiro e março de 2023. Para o levantamento dos artigos na literatura (fase de identificação), realizou-se uma busca on-line nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online – SciELO, US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico.

Para a busca dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: benzodiazepínicos, demência idosos, Alzheimer. Tais termos foram extraídos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Para compor a fase de seleção, os estudos incluídos nesta pesquisa foram artigos primários, publicados em português, inglês ou espanhol, no período de 2013 a 2023, disponibilizados on-line e na íntegra. Foram excluídos as monografias e teses, os estudos de caso, as pesquisas publicadas em idiomas diferentes do proposto ou fora do período estabelecido. Para a coleta dos dados foi elaborado um roteiro contendo identificação do artigo, número, título, periódico, base de dados, autores, ano de publicação, delineamento da pesquisa, tamanho da amostra, país/região em que ocorreu a pesquisa, objetivos, resultados e conclusões dos estudos. A triagem dos estudos foi realizada mediante uma avaliação sistemática das informações coletadas nos estudos e a discussão dos principais resultados encontrados nas pesquisas incluídas, após leitura minuciosa, crítica e reflexiva dos textos. Em fase de elegibilidade, após definição dos artigos a serem incluídos de cada base de dados, foram excluídos os artigos duplicados. Dessa forma, foram formuladas as conclusões e inferências resultantes desta revisão. A figura 1 mostra o fluxograma das etapas de seleção.

Figura 1. Síntese das etapas de busca e seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão do estudo.



Fonte: Elaborado pelos autores

3. RESULTADOS

O presente estudo obteve uma amostra total de 05 artigos relevantes, dos quais foram caracterizados de acordo com o título, autores, ano, revista, objetivo, resultados e nível de evidência, demonstrado no Quadro 1. A partir dos materiais explorados, quanto ao país de origem, dois foram provenientes da Arábia Saudita, um da Austrália em cooperação com China, um da França e um do Estados Unidos.

Para uma melhor classificação dos níveis de evidências dos artigos relacionados do estudo 1 ao 5 foi utilizada uma hierarquia baseada no nível de dados considerando a eficácia da intervenção uma escala de I a VI, conforme o nível de evidência (STETLER et al., 1998; RIBEIRO, PENICHE& SILVA, 2017).

Nível I: Evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados;

Nível II: Evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental;

Nível III: Evidências de estudos quase experimentais;

Nível IV: Evidências de estudos descritivos (não experimentais) ou com abordagem qualitativa;

Nível V: Evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência;

Nível VI: Evidências baseadas em opiniões de especialistas.

A revisão das publicações identificou a maioria dos artigos como: I (01 artigo); II (02 artigos); III (01 artigo); IV (01 artigos), com base no referencial metodológico adotado. Não houve estudo com nível V.

Quadro 1. Artigos selecionados para a Revisão Integrativa segundo: título, autores, ano de publicação, nome da revista científica, objetivos e síntese de resultados e nível de evidência.

TÍTULO	AUTORES	OBJETIVO	SÍNTESE DE RESULTADOS	Método	Nível Evidência
Insights sobre o potencial dos benzodiazepínicos na doença de Alzheimer.	AL-KURAI SHY et al. 2023, Life Sci.	Divulgar o possível papel dos BDZs na patogênese do Alzheimer e investigar os efeitos benéficos, neutros ou prejudiciais com seu uso a longo prazo.	O uso prolongado de BDZ, como o lorazepam mostrou exercer efeitos amnésicos. BDZs podem ter um efeito protetor contra o desenvolvimento da DA, reduzindo a neuroinflamação e a progressão da neuropatologia do Alzheimer. Outras descobertas destacaram que o uso prolongado de BDZs não estava associado ao desenvolvimento de DA.	Estudo prospectivo, transversal	I
Benzodiazepínicos na doença de Alzheimer: efeitos benéficos ou prejudiciais.	AL-KURAI SHY et al. 2023, Inflammopharmacology.	Revelar o possível papel dos BDZs na patogênese e nos resultados clínicos em pacientes com Alzheimer.	Embora os BDZs possam afetar adversamente as funções cognitivas principalmente em pacientes idosos, foi postulado neste estudo que os BDZs podem ter efeitos benéficos, neutros ou prejudiciais na doença de Alzheimer.	Pesquisa sistemática	II

Uso de benzodiazepínicos e marcadores de neuroimagem da doença de Alzheimer em idosos não dementes: um estudo de ressonância magnética e 18f florbetapir PET na MEMENTO Cohort.	GALLET Q et al. 2022, Neuropsychopharmacology	Investigar as associações entre o uso de BZDs e dois marcadores relacionados à Alzheimer, ou seja, carga amiloide em imagens PET e volume do hipocampo em imagens de ressonância.	Sugerem efeitos neuroprotetores dos BZDs e apoiam o envolvimento do sistema GABAérgico como um alvo potencial para bloquear o acúmulo de amiloide cerebral e a atrofia do hipocampo, possivelmente através da redução da atividade neuronal e da neuroinflamação.	Estudo exploratório, descritivo.	II
Uso de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos residentes na comunidade que vivem com demência.	BAE-SHAAW YH et al. 2023, J Alzheimers Dis.	Fornecer estimativas da prevalência e persistência do uso de BZD entre idosos residentes na comunidade que vivem com demência em 2011-2017.	Proporção significativa de idosos com demência residentes na comunidade usaram um ou mais BZD, muitas vezes por longos períodos de tempo.	Estudo quantitativo quase experimental longitudinal.	III
Associação incerta entre o uso de benzodiazepínicos e o risco de demência: um estudo de coorte.	BAEK YH et al. 2020, J Am Med Dir Assoc.	Examinar a associação entre o uso de BZDs por tempo prolongado e o risco de demência em idosos.	Foi observada uma associação significativa entre o uso de BZDs e o risco de demência, em comparação com não usuários.	Estudo de coorte, retrospectivo.	IV

Fonte: os autores.

4. DISCUSSÃO

O envelhecimento é relacionado a uma ocorrência fisiológica de conduta social ou cronológica. Trata-se de um seguimento biossocial de regressão, visível em todos os seres vivos revelando-se na perda de capacidade ao longo da vida, em decorrente da influência de diferentes variáveis, como as genéticas, danos acumulados e estilo de vida, assim como as alterações psicoemocionais (Freire *et al.*, 2022; DE Carvalho *et al.*; 2021).

De acordo com o autor Cochar-Soares *et al* (2021), podem-se elucidar duas principais teorias para o envelhecimento biológico: no qual uma propõe uma elucidação genética, compreendendo que o envelhecimento surge como sendo algo programado biologicamente; e segunda teoria afirma que os radicais livres são os responsáveis pela peroxidação da membrana lipídica, a qual pode estar relacionada em diversos processos celulares.

Desta forma, o aumento no número de pessoas classificadas no padrão de idoso, tornou-se uma das principais preocupações nos países desenvolvidos, trata-se de uma questão da incapacidade dos sujeitos idosos e os prováveis custos que esse fato pode ocasionar, pois com o envelhecimento é natural que ocorra um aumento na dependência (Courret *et al.*; 2020). Ou seja, o envelhecimento é um processo complexo que envolve diferentes variáveis e declínio progressivo de todos os processos fisiológicos, morfológicos, funcionais e patológicos nos grandes órgãos e sistemas (Modesto-Lowe, 2023). Podem surgir como consequência a diminuição do desempenho motor, e a dificuldade de realização de certos gestos e atividades da vida diária ou a incapacidade de fazê-las.

Os idosos estão buscando e encontrando nos benzodiazepínicos uma estratégia eficaz para lidar com o 'nervosismo' e conviver com os desafios da vida (ALMEIDA MENDES, et al., 2022). Uma das características clínicas mais importantes dos idosos, é que eles respondem aos medicamentos de forma diferenciada dos pacientes mais jovens (Bicca, 2018).

Indivíduos idosos são mais propensos a usar essa classe de medicamentos, para fins de diferentes tipos de tratamento, além de tratar a ansiedade e distúrbios do sono, devido às alterações inibitórias no sistema nervoso central, e essa classe de medicamentos possui propriedades anticonvulsivantes, relaxantes musculares e sedativo (Sahni, 2023).

Além disso, os BZDs possuem propriedades hipnóticas que estimulam e mantêm o sono, bem como propriedades anestésicas e antiespasmódicas. Podem ser prescritos segundo as orientações do médico, de acordo com a individualidade de cada paciente, devendo ser indicados quando alternativas não apresentarem resultados satisfatórios. Por exemplo, o alprazolam, um benzodiazepínico com meia-vida curta, tem efeitos hipnóticos e sedativos, além de efeitos antidepressivos, e o clonazepam e o diazepam são usados para tratar epilepsia e convulsões, especificamente (Sahni, 2023).

Nos idosos, seus efeitos podem ser amplificados pela maior disponibilidade sérica (redução dos níveis de albumina), ou seja, tem uma maior dificuldade no transporte pelo organismo e menor metabolização, principalmente os de meia-vida longa, podendo estar associado a alterações cognitivas, péssimo desempenho motor e grande risco de quedas (Gage, 2014).

Ou seja, diversos efeitos colaterais de curto e longo prazo podem acontecer quando os BZDs são usados de forma abusiva ou tomados de forma inadequada. Pesquisas têm evidenciado grande suscetibilidade a causas clínicas e tóxicas. Além disso, sedação excessiva, aumento de quedas em pacientes idosos e desenvolvimento de demência são efeitos preocupantes. O uso prolongado de benzodiazepínicos pode contribuir para o desenvolvimento de demência em idosos.

Uma simples revisão da descrição farmacológica dos BZDs mostra que muitos desses agentes são contraindicados para pacientes idosos. Embora essa classe de medicamentos controle de forma confiável os sintomas de ansiedade e insônia, os idosos têm características fisiológicas únicas e por esta razão não devem ser usados com frequência (Freire *et al.* 2022).

Vários efeitos colaterais de curto e longo prazo podem ocorrer quando os BZDs são abusados ou tomados de forma inadequada. Estudos têm mostrado alta suscetibilidade a efeitos clínicos e tóxicos. Além disso, sedação excessiva, aumento de quedas em pacientes idosos e desenvolvimento de demência são efeitos preocupantes, independentemente do tempo de uso dos benzodiazepínicos. O uso prolongado de benzodiazepínicos contribui para o desenvolvimento de demência em idosos (RITVO et al., 2023).

O uso de BZDs em idosos pode causar comprometimento cognitivo que persiste por meses após a interrupção do uso, pois as pessoas mais idosas são mais suscetíveis aos seus efeitos. Idosos com comprometimento cognitivo precisam ser avaliados quanto ao uso crônico de BZDs (Zaal *et al.*, 2015; Al-kuraishy, 2023).

A demência se desenvolve na idade na qual as pessoas fazem uso mais prolongado de fármacos, o que corresponde a uma alta taxa de consumo no decorrer de sua vida. Todavia são os BZDs que interessam aos pesquisadores, por serem os fármacos usados em demasia pelos idosos. A taxa de utilização pelos idosos é elevada, superior a 10% (Freire *et al.* 2022).

Na maior parte dos países desenvolvidos, estes são conhecidos por afetar negativamente a memória e a cognição. Contudo que sejam ótimas ferramentas para o tratamento de curto prazo de diversas condições, como ansiedade e distúrbios do sono, é mais provável que sejam prescritos a longo prazo. Por razões éticas, a associação entre BZDs e demência em humanos é apenas observacional (Kroenke, 2023; Brewster *et al.*, 2022).

Desse modo, os periódicos analisados permitiram identificar aspectos em relação ao uso de benzodiazepínicos a longo prazo por idosos. Com a análise global dos trabalhos foi possível perceber que é consenso entre os autores a preocupação em abordar os efeitos dessa classe de medicamentos nos idosos, principalmente em decorrência das alterações fisiológicas inerentes ao envelhecimento que favorecem ainda mais o surgimento dos efeitos prejudiciais nessa faixa etária

Há fortes evidências de que os BZDs aumentam a sensibilização em pacientes idosos e causam comprometimento cognitivo, alucinações, quedas e fraturas (Smith *et al*, 2022). Esses critérios classificam os benzodiazepínicos como inapropriados para idosos e indicam que devem ser evitados imediatamente, como por exemplo, uma associação positiva entre o uso crônico de benzodiazepínicos e o uso de benzodiazepínicos de meia-vida longa com a ampliação de risco de demência evidenciada por diferentes centros de vigilância epidemiológica (Kroenke, 2023; Brewster *et al*, 2022).

Por meio da análise dos artigos selecionados observou-se que por mais que, na grande maioria dos casos, os benzodiazepínicos sejam usados como indutor de sono, seu efeito a longo prazo aumenta problemas referentes ao ciclo sono-vigília, como afirmado por Faria *et al* (2019).

Nessa linha, Baek *et al*. (2020) e Oliveira *et al*. (2020) realizaram seus estudos mostrando os principais efeitos dos benzodiazepínicos de forma prolongada e em doses inadequadas para idosos. Dentre tais efeitos, os mais bem elucidados foram os efeitos de sonolência diurna, diminuição da coordenação motora, alteração da memória, tontura, zumbidos, delirium, quedas e fraturas, reação paradoxal, intoxicação, além do risco de dependência.

O estudo de base populacional publicado com Bae-Shaaw *et al*. (2023), mostrou que, os idosos entrevistados que faziam uso de benzodiazepínicos, utilizavam esses fármacos de forma qualificada como “padrão de uso crônico”, visto que os períodos relatados variavam de no mínimo seis meses chegando até quarenta anos de tratamento. Além disso, esses autores apontam que o uso de benzodiazepínicos aumenta com o envelhecimento da população analisada.

De acordo com Gallet *et al*. (2022), o uso prolongado de BZDs tem relação com atrofia do hipocampo cerebral. Além disso, foram abordados também nas publicações o fato de que o uso em grande amostra dos benzodiazepínicos por idosos pode estar ligado ao fato de, como mostrado pelas alterações inerentes ao envelhecimento trazidas por Oliveira *et al*. (2020), nessa idade começarem a aparecer distúrbios relacionados ao sono, quadros depressivos e ao surgimento em alguns casos de doenças neurodegenerativas.

Embora os efeitos dos benzodiazepínicos na fisiopatologia e nos estágios progressivos da demência permaneçam incertos, provavelmente não há argumento de que o uso racional de BZDs aumente o risco de demência, a menos que exceda três meses (Ritvo *et al*., 2023).

Outro fator que deve ser reforçado é o fato de os benzodiazepínicos serem fármacos contidos na lista de medicamentos de uso inadequado para idosos por estar associado ao aumento das doses relativas, dos efeitos adversos e de quedas nessa população. O capítulo do exemplar escrito por Tommaso *et al*. (2021), traz a lista atualizada dos critérios de Beers, onde os benzodiazepínicos aparecem como medicações que a prescrição deve ser evitada, tendo esse fato uma forte recomendação segundo os critérios.

5. CONCLUSÕES

Os BZDs são amplamente utilizados em todo o mundo, porém, ainda de forma não adequada; embora existam diretrizes para o tratamento com esses medicamentos por um período não superior a 12 semanas. É comum ver idosos tomando múltiplos medicamentos e fazendo uso frequente de BZDs. Estes fatores associados ao uso inadequado, abuso, dependência e tolerância têm impacto direto na morbidade e mortalidade destes pacientes e contribuem para o aumento do gasto de recursos públicos na área médica. Através do estudo das publicações selecionadas, conclui-se que o uso de fármacos benzodiazepínicos a longo prazo não oferece benefícios, especialmente quando empregados como sedativos na insônia crônica, devido seu efeito prejudicial no ciclo sono-vigília.

O uso crônico e irracional de benzodiazepínicos deve ser evitado, especialmente em idosos, por ser considerada potencialmente inadequado para essa faixa etária, que tem metabolismo diferente e está mais propensa a problemas de saúde. Se o uso dessas drogas for realmente necessário, deve-se optar por tratamentos de duração muito curta, para evitar complicações por efeitos colaterais, principalmente quedas, fraturas e aumento do risco de acidentes.

Na prática, no entanto, verificou-se que a prevalência do uso prolongado cresce ao longo de meses, anos e até décadas, mesmo quando as recomendações limitam o tratamento com BZDs a 3 meses. Isso se

deve principalmente ao seu potencial de abuso e dependência, especialmente porque o uso prolongado pode dificultar a abstinência e causar sintomas de abstinência. Portanto, o uso irracional de benzodiazepínicos é um tema importante que deve ser analisado por uma equipe multidisciplinar de saúde pública, desde a necessidade real de receita médica até o medicamento dispensado pela farmácia, para prevenir situações em que o uso desses medicamentos continue de maneira prolongada.

6. REFERÊNCIAS

ABRAHAM, Joanna; GALANTER, William L; TOUCHETTE, Daniel; XIA, Yinglin; HOLZER, Katherine J; LEUNG Vania et al. Risk factors associated with medication ordering errors. **J Am Med Inform Assoc.** v. 15, n 28(1), p.86-94, 2021.

AL-KURAI SHY, Hayder M; AL-GAREEB, Ali I; ALSAYEGH, Abdulrahman A; ABUSUDAH, Wafaa Fouzi; ALMOHMADI, Najlaa Hamed; ELDAHSHAN, Omayma A. Insights on benzodiazepines' potential in Alzheimer's disease. **Life Sci.** v. 1, n. 320, p. 121532, 2023.

AL-KURAI SHY, Hayder M. et al. Benzodiazepines in Alzheimer's disease: beneficial or detrimental effects. **Inflammopharmacology**, v. 31, n. 1, p. 221-230, 2023.

BAEK, Yeon-Hee et al. Uncertain association between benzodiazepine use and the risk of dementia: a cohort study. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 21, n. 2, p. 201-211. e2, 2020.

BAE-SHAAW, Yuna H. et al. Potentially Inappropriate Medication Use in Community-Dwelling Older Adults Living with Dementia. **Journal of Alzheimer's Disease**, n. Preprint, p. 1-11, 2023.

BICCA, Mônica Giaretton; ARGIMON Irani Iracema de Lima. Habilidades cognitivas e uso de benzodiazepínicos em idosos institucionalizados. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria.** v. 57, n. 2, p. 133-138, 2018.

BREWSTER, Glenna S; RIEGEL Barbara; GEHRMAN Philip R. Insomnia in the Older Adult. **Sleep Med Clin.** v. 17(2), p.233-239, 2022.

COCHAR-SOARES, Natália; DELINOCENTE, Maicon Luís Bicigo; DATI, Livia Mendonça Munhoz. Fisiologia do envelhecimento: da plasticidade às consequências cognitivas. **Revista Neurociências**, v. 29, 2021.

CORREIA, Gabriela de Almeida Ricarte; GONDIM, Ana Paula Soares. Utilização de benzodiazepínicos e estratégias farmacêuticas em saúde mental. **Saúde em Debate**, v. 38, p. 393-398, 2014.

COURET, Anais et al. Benzodiazepine dispensing to persons with dementia in France, 2011-2016: a nationwide study. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 21, n. 6, p. 830-836, 2020.

DE ALMEIDA MENDES, Ana Karoline et al. Uso de benzodiazepínicos em idosos no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e32511225820-e32511225820, 2022.

DE CARVALHO CORDEIRO, Tattiana Dias et al. Alterações fisiológicas da visão durante o envelhecimento: percepção de idosos e profissionais. **Investigación y Educación en Enfermería**, v. 39, n. 3, 2021.

DE GAGE, Sophie Billioti et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. **Bmj**, v. 349, p. g5205, 2014.

FARIA, Jamilye Sara Silva et al. Benzodiazepínicos: revendo o uso para o desuso. **Revista de Medicina**, v. 98, n. 6, p. 423-426, 2019.

FREIRE, Marina de Borba Oliveira et al. Utilização de benzodiazepínicos em idosos brasileiros: um estudo de base populacional. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, p. 10, 2022.

GALLET, Quentin et al. Benzodiazepine use and neuroimaging markers of Alzheimer's disease in nondemented older individuals: an MRI and 18F Flortetapir PET study in the MEMENTO cohort. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 5, p. 1114-1120, 2022.

GOES, Ana Claudia Janiszewski et al. Artrite reumatoide e qualidade do sono. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 294-298, 2017.

KROENKE, Kurt; HIRSCHTRITT, Matthew E. Walking the Benzodiazepine High Wire. **Psychiatric Services**, v. 74, n. 1, p. 73-75, 2023.

MODESTO-LOWE, Vania; JAIN, Lakshit; RODRIGUES, Roseane. Benzodiazepine use: cross-national perspectives. **Family Practice**, v. 40, n. 1, p. 205-206, 2023.

OLIVEIRA, Aline Luiza Marcondes Lopes et al. Aumento da utilização de benzodiazepínicos entre idosos mais velhos: Projeto Bambuí. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020.

RITVO, Alexis D. et al. Long-term consequences of benzodiazepine-induced neurological dysfunction: A survey. **Plos one**, v. 18, n. 6, p. e0285584, 2023.

SAHNI, Vaibhav. A clear ambiguity in oral benzodiazepine prescription practices. **British Dental Journal**, v. 235, n. 1, p. 41-41, 2023.

SMITH, Joshua T. et al. Outcomes after implementation of a benzodiazepine-sparing alcohol withdrawal order set in an integrated health care system. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 2, p. e220158-e220158, 2022.

STETLER, Cheryl B. Updating the Stetler model of research utilization to facilitate evidence-based practice. **Nursing outlook**, v. 49, n. 6, p. 272-279, 2001.

TOMMASO ABG, Moraes NS, Cruz EC, Kairalla MC. **Geriatria: guia prático**. (2. ed.) Guanabara Koogan, 2021.

ZAAL, Irene J. et al. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. **Intensive care medicine**, v. 41, p. 2130-2137, 2015.