

Opções farmacológicas para mitigar os efeitos deletérios de benzodiazepínicos em idosos: o que diz a literatura científica?

Pharmacological options to mitigate the harmful effects of benzodiazepines in the elderly: what the scientific literature says?

Beatriz Pereira Hoepfner¹, Nicolle de Souza e Silva², Júlia Weldt Degering³, Ana Carolina Nuss⁴, Marina Castellain Martello⁵, Ana Paula Dalmagro⁶

RESUMO

Os benzodiazepínicos são medicamentos sedativo-hipnóticos amplamente utilizados pelo público em geral para tratamento de ansiedade generalizada e insônia. Devido ao seu baixo custo, alta eficácia e facilidade de acesso através do Sistema Único de Saúde, costumam ser facilmente prescritos principalmente para idosos. Entretanto, seus efeitos colaterais são substanciais e potencializados com o uso crônico deles. Fármacos como o zolpidem e a quetiapina tem recebido atenção da comunidade científica devido a possível mitigação desses efeitos colaterais. Desta forma, a presente revisão de literatura delimitou quatro estratégias de busca de informações científicas combinando as palavras “idosos”, “benzodiazepínicos”, “zolpidem”, “quetiapina”, “distúrbios do sono” e “ansiedade” em diversas bases de dados. A prevalência de uso dos benzodiazepínicos é por mulheres, com idade superior a 60 anos, renda familiar baixa, reduzida escolaridade e com cronicidade. Zolpidem e quetiapina parecem ter reduzidos efeitos colaterais quando comparados aos benzodiazepínicos, mas nota-se escassez de estudos com dados robustos e com tempo de monitoração de pacientes idosos prolongado. Diante ao exposto, é urgente a demanda de pesquisa e desenvolvimento de fármacos com mecanismos de ação diferenciados que possam tratar adequadamente os transtornos de ansiedade e distúrbios do sono em pacientes idosos.

Palavras-chave: Benzodiazepínicos. Idosos. Zolpidem. Quetiapina.

ABSTRACT

Benzodiazepines are sedative-hypnotic medications widely used by the general public to treat generalized anxiety and insomnia. Due to their low cost, high effectiveness, and ease of access through the Sistema Único de Saúde (SUS), they are usually easily prescribed, especially for the elderly. However, their side effects are substantial and enhanced with chronic use. Drugs such as zolpidem and quetiapine have received attention from the scientific community due to the possible mitigation of these side effects. Thus, the present literature review outlined four scientific information search strategies combining the words “elderly,” “benzodiazepines,” “zolpidem,” “quetiapine,” “sleep disorders,” and “anxiety” in several databases. The prevalence of benzodiazepine use is among women aged over 60 years, with low family income, reduced education, and chronic disease. Zolpidem and quetiapine appear to have reduced side effects when compared to benzodiazepines, but there is a lack of studies with robust data and prolonged monitoring time for elderly patients. Given the information above, there is an urgent need for research and development of drugs with different mechanisms of action that can adequately treat anxiety disorders and sleep disorders in elderly patients.

Keywords: Benzodiazepines. Elderly. Zolpidem. Quetiapine.

1 – Farmacêutica, Universidade Regional de Blumenau. E-mail: biah.p.hoepfner@gmail.com. ORCID: 0009-0008-7422-3270

2 – Biomédica, Universidade Regional de Blumenau. E-mail: nicolles@furb.br. ORCID: 0009-0001-1680-1510

3 – Acadêmica de Medicina, Universidade Regional de Blumenau. E-mail: jdegering@furb.br. ORCID: 0009-0000-8971-0428

4 – Acadêmica de Medicina, Universidade Regional de Blumenau. E-mail: acnuss@furb.br. ORCID: 0009-0005-8352-6693

5 – Acadêmica de Medicina, Universidade Regional de Blumenau. E-mail: mmartello@furb.br. ORCID: 0009-0003-9096-3846

6 – Doutora, professora orientadora do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Regional de Blumenau. E-mail: anap.dalmagro@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6969-7473

1. INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos fazem parte do grupo de medicamentos hipnótico-sedativos e são amplamente utilizados pelo público em geral para tratamento da ansiedade generalizada. O clordiazepóxido, medicamento pioneiro desta classe, foi introduzido no mercado farmacêutico em 1961, após ser sintetizado por acidente nos laboratórios *Hoffman-La Roche*. Hoje em dia, cerca de 20 medicamentos benzodiazepínicos estão disponíveis para uso clínico sendo os mais relevantes midazolam, zolpidem, lorazepam, alprazolam, nitrazepam, diazepam, flurazepam e clonazepam (Rang *et al.*, 2016).

No Brasil, estima-se que 1,6% da população adulta seja usuária crônica de benzodiazepínicos, sendo o mesmo caracterizado pelo uso contínuo por mais de 12 meses. Apesar disso, de forma geral, é recomendado que o tratamento com benzodiazepínicos dure no máximo 4 semanas, devido aos altos riscos de toxicidade e dependência. A tolerância (aumento gradual da dose necessária para produzir o efeito desejado) ocorre com todos os benzodiazepínicos, assim como a dependência, que é seu principal obstáculo. Em contraponto, o uso e prescrição exacerbada do medicamento é justificado pela sua eficácia, que traz ao paciente uma sensação de “jogar água no fogo, não pensar e dormir” (Fiorelli; Assini, 2016; Costa, 2021; Rang *et al.*, 2016; Alvarenga *et al.*, 2015).

O mecanismo de ação dos benzodiazepínicos ocorre mediante a atuação sobre o sistema gabaérgico, aumentando a transmissão do GABA (*ácido gama-aminobutírico*), que é o principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central, e sua ação se deve a hiperpolarização da membrana neuronal e redução da sua excitabilidade, participando da formação do sono-vigília em associação com outras estruturas do tronco cerebral. Este fármaco também apresenta alta lipossolubilidade, que garante capacidade de depósito em tecido adiposo e alta penetração pela barreira hematoencefálica, promovendo uma ação sobre o SNC semelhante a drogas ilícitas como heroína ou cocaína e justificando seu abuso e risco de dependência (Almeida *et al.*, 2022; Moreira; Borja, 2017; Santos, 2022).

O risco de dependência aumenta consideravelmente no uso prolongado do medicamento, e a retirada após administração crônica pode causar sintomas clássicos de abstinência como nervosismo, tremor, sudorese, palpitações, perda de apetite, entre outros. Ademais, o uso concomitante de outros depressores do SNC como o álcool e demais psicotrópicos pode agravar os efeitos colaterais destes medicamentos (Firmino, 2011).

Estudos apontam que, no Brasil, pessoas idosas são consumidoras frequentes de benzodiazepínicos, atingindo cerca de 22% da população residente em comunidades, e até 30% usuárias de serviços de saúde (Del Sant, 2023). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), idoso é todo indivíduo com 60 anos ou mais. O mesmo entendimento está presente na Política Nacional do Idoso (instituída pela lei federal 8.842), de 1994, e no Estatuto do Idoso (lei 10.741), de 2003.

De acordo com o Relatório Anual CIATox/SC (Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina) do ano de 2022, o Clonazepam é o principal medicamento responsável por óbitos de idosos decorrente a envenenamento ou intoxicação, o que corresponde a 8% dos casos. Destaca-se que o segundo medicamento apontado pelo levantamento, o Carbonato de Lítio, corresponde a apenas 3,46% dos casos, o que mostra grande prevalência do Clonazepam. O Diazepam também é destacado como 8º medicamento responsável por intoxicações em idosos (Santos *et al.*, 2023).

Devido à alta taxa de intoxicação por benzodiazepínicos em pacientes idosos, juntamente com a polifarmácia (que se caracteriza pelo uso concomitante de mais de cinco medicamentos devido à multimorbidade), faz-se necessária uma busca e análise de medicamentos que possam substituir os BZD (benzodiazepínicos), trazendo mais conforto e segurança a estes pacientes. Devido a observações empíricas e recentes apontamentos da literatura, os medicamentos apontados como relevantes no presente estudo são zolpidem e quetiapina. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo investigar as opções farmacológicas disponíveis a serem utilizadas por idosos em substituição aos benzodiazepínicos para o tratamento de quadros de ansiedade e transtornos do sono, com enfoque no zolpidem e na quetiapina.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura com base na investigação dos dados presentes em diversos tipos de materiais que foram compilados acerca de um objeto de estudo. Os resultados da pesquisa poderão ser utilizados como subsídios para decisões clínicas e estado da arte do tema. Com o propósito de adequar-se a um método científico, foram obedecidas as seguintes etapas (Coriolano-Marinus *et al.*, 2014; Mendes *et al.*, 2008; Souza *et al.*, 2010): a) Identificação do campo de estudo e problema relacionado; b) Definição da questão norteadora da pesquisa; c) Estabelecimento

de palavras-chave, critérios de inclusão e exclusão dos estudos; d) Categorização e avaliação das pesquisas; e) Elaboração de resultados; f) Apresentação da revisão crítica e síntese de conhecimento.

Como ferramenta de direcionamento da pesquisa formulou-se a seguinte questão norteadora: “existem alternativas eficazes para o tratamento de ansiedade e distúrbios do sono em pacientes idosos, que não os benzodiazepínicos?”. Devido à complexidade da pergunta proposta, decidiu-se estabelecer quatro estratégias de busca:

- Estratégia I: combinação das palavras “idosos” e “benzodiazepínicos” combinados pelo termo booleando “e”. O objetivo desta estratégia de consulta foi delimitar o perfil dos pacientes que mais utiliza benzodiazepínicos no Brasil, as principais indicações e os problemas relacionados aos medicamentos associados nas bases de dados utilizadas.

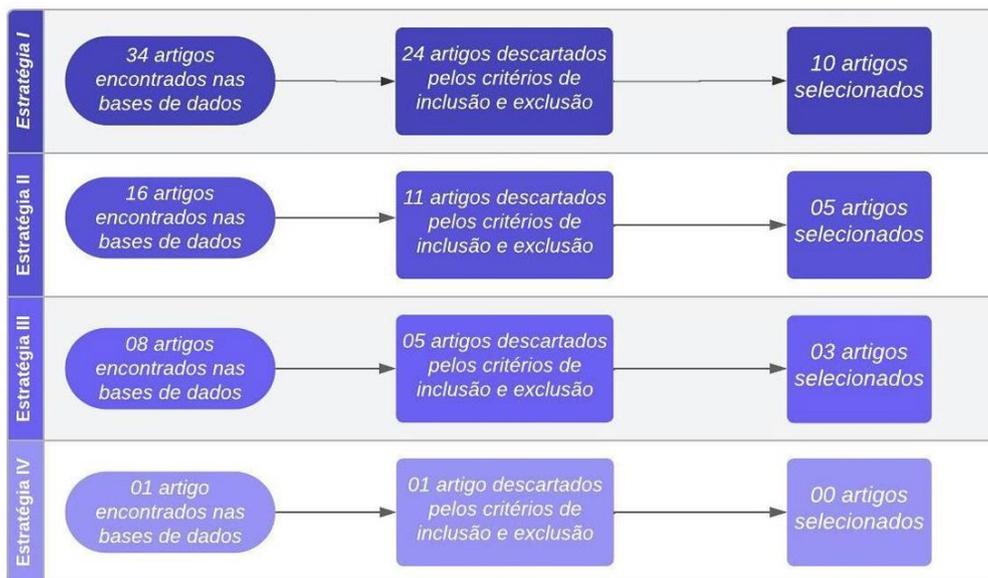
- Estratégia II: combinação das palavras “idosos”, “zolpidem”, “ansiedade”, distúrbios do sono” combinados pelo termo booleano “e”;

- Estratégia III: combinação das palavras “idosos”, “quetiapina”, “ansiedade”, distúrbios do sono” combinados pelo termo booleano “e”;

- Estratégia IV: combinação das palavras “idosos”, “quetiapina”, “zolpidem”, “ansiedade”, distúrbios do sono” combinados pelo termo booleano “e”.

Cabe ressaltar que todas as palavras-chave se encontram no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e foram utilizadas em língua portuguesa, inglesa ou espanhola nas seguintes bases de dados: SciELO (*Scientific Electronic Library*), PubMed (*National Library of Medicine*), ScienceDirect e LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*). A busca de resultados para a estratégia I abrangeu o intervalo de tempo entre 2008 e 2022, a fim de estabelecer o perfil de pacientes usuário de BZP e os medicamentos mais utilizados; já os dados das estratégias II, III e IV foram compilados dentre as publicações de 2018 a 2023. Os critérios de inclusão basearam-se na apresentação de dados relevantes e capazes de contribuir para a construção da tese da pesquisa. Já como critérios de exclusão estabelecidos foram artigos de revisão, meta-análise e editoriais, artigos ou materiais que não contribuiriam diretamente para a pesquisa e/ou em duplicidade nas bases de dados supracitadas, além dos disponíveis apenas mediante a pagamento. A figura 1 apresenta a síntese dos procedimentos metodológicos realizados na pesquisa.

Figura 1. Procedimentos metodológicos executados para responder à pergunta norteadora da pesquisa



Fonte: dados da pesquisa (2024).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso de benzodiazepínicos por idosos se destaca pelos altos índices de consumo, tanto na comunidade quanto em indivíduos institucionalizados, em que tal prática geralmente ocorre de forma inapropriada, com prescrições de doses e prazos superiores ao recomendado para essa população (Silva *et al.*, 2019). Por serem drogas que agem diretamente no sistema nervoso central, alterando aspectos cognitivos e psicomotores no organismo (Cunha *et al.*, 2015), alguns efeitos colaterais importantes foram documentados com a utilização de benzodiazepínicos, como demência, declínio cognitivo, transtornos psicomotores, sonolência diurna e acidentes de carro (Freire *et al.*, 2022), também aumentando o risco de quedas em pacientes idosos. Entretanto, esta classe de medicações apresenta como vantagens o controle dos sintomas de ansiedade, eficácia na indução de sono, baixo custo para a aquisição e grande parte deles estão disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, os transtornos para os quais o uso de benzodiazepínicos estão indicados costumam ser crônicos e multifatoriais, refletindo diretamente na quantidade de efeitos colaterais e efeitos deletérios dessas medicações nos pacientes. Diante do supracitado, a busca por alternativas farmacológicas que possuam eficácia no tratamento de distúrbios do sono e quadros de ansiedade em idosos é urgente. Alinhada à essa perspectiva, a presente pesquisa buscou estudar a problemática do uso de

benzodiazepínicos em idosos e, como alternativas farmacológicas, zolpidem e quetiapina. Dentre das estratégias de pesquisa pré-estabelecidas para nortear a pesquisa, foram selecionados 10 artigos referentes a Estratégia I, 05 artigos referentes a Estratégia II, 03 artigos referentes a Estratégia III e nenhum artigo atendeu aos critérios estabelecidos na Estratégia IV. Os principais achados de cada estratégia estão listados no quadro 1. Os possíveis comprometimentos de habilidades cognitivas devido ao uso de benzodiazepínicos foram averiguado por Bicca; Argimon (2008), através da análise de 123 idosas institucionalizadas. A média de idade estabelecida com a amostra foi de 79,73 anos, com tempo de uso dessas medicações variando entre 1 e 26 anos. Digno de nota, a observação das idosas aconteceu por cerca de 6 anos e, através de instrumentos como questionários e exames do estado mental, não se conseguiu estabelecer uma relação significativa entre déficits cognitivos e uso de 11 benzodiazepínicos. Cabe ressaltar que os métodos empregados pelos autores apresentam limitações devido à subjetividade de alguns questionários. A análise do uso de benzodiazepínicos por 27 idosos cadastrados em uma Estratégia de Saúde da Família de Diamantina (MG) em três meses de 2010 (maio a julho), mostra que os indivíduos com cerca de 71 a 75 anos, predominantemente mulheres (88,88%), viúvas, aposentadas e com ensino básico incompleto categorizam a amostra. Os medicamentos mais usados foram diazepam, clonazepam, bromazepam e alprazolam (Telles Filho *et al.*, 2011). As motivações apontadas para uso dos benzodiazepínicos por mulheres de 18 a 60 anos (33 pacientes), com tempo médio de exposição à medicação por 7 anos, foram para diminuição da ansiedade, insônia e “fuga” do contexto de vida/problemas. Aparentemente as entrevistadas conheciam a possibilidade de dependência que estas medicações poderiam causar, mas optaram por manter o tratamento. Como a aquisição dessas medicações é dependente de prescrição, as autoras inferem sobre o papel do prescritor na condução da exposição crônica à medicação (Souza *et al.*, 2013).

Tabela 1. Compilação de resultados da pesquisa científica após a aplicação das estratégias de busca para a elaboração da revisão narrativa

Estratégia I – “idosos” E “benzodiazepínicos”		
Autores	Ano	Principais resultados
Bicca et al.	2008	Estudo quantitativo e transversal onde a idade das pacientes variou entre 60 e 101 anos, com a média de 79,73 anos, tanto de pacientes usuárias de benzodiazepínicos, quanto de não-usuárias. O tempo mínimo relatado de uso da medicação foi de 1 ano e o máximo, de 26

		anos, sendo a média 4,02 anos. O tempo médio de estudo foi de 5,98 anos, 80,5% sabem ler e 79,7% sabem escrever.
Telles Filho et al.	2011	Abordagem descritiva em que, segundo pesquisa em uma Estratégia Saúde da Família de Diamantina - Minas Gerais, que conta com 27 idosos entrevistados por meio de questionário semiestruturado, destacaram-se como usuário de benzodiazepínicos a faixa etária de 71 a 75 anos (25,92%), gênero feminino (88,88%) e, em relação à escolaridade, o primeiro grau incompleto (66,66%). Os medicamentos mais usados foram: Diazepam (37,03%), Clonazepam (25,92%), Bromazepam (18,51%) e Alprazolam (11,11%). 88,90% dos entrevistados possuíam receita e 11,10% não a possuíam. Dentre os idosos que possuíam receita, 33,33% não a seguiam.
Souza et al.	2013	Metodologia qualitativa em que grande parte das mulheres entrevistadas referiu tempo de uso de benzodiazepínicos superior ao recomendado (mediana: 7 anos) e compra com receita médica. Os motivos de uso mais citados foram diminuição da ansiedade, problemas de insônia e fuga dos problemas.
Alvarenga et al.	2015	Em um estudo prospectivo de base populacional, o grupo pesquisado e constituído por 22 idosos, sem comprometimento cognitivo e que relataram uso de medicação benzodiazepínica, o uso destes medicamentos foi compatível com a definição de “padrão de uso crônico”, variando de seis meses a 40 anos, sendo o medicamento mais utilizado o Clonazepam. Muitos entrevistados justificam o uso crônico de benzodiazepínicos como um paliativo para lidar com dificuldades existenciais decorrentes de situações culturais, sociais e familiares.
Cunha et al.	2015	Pesquisa transversal de base populacional, onde foram investigados 1.022 indivíduos com idade acima de 60 anos, usuários de benzodiazepínicos com o objetivo de detectar fatores associados. Foi utilizado questionário padronizado com as variáveis nível econômico, escolaridade, demográficas, situação conjugal, exercícios físicos, internações hospitalares, autopercepção de saúde, uso de bebida alcoólica e fumo.
Naloto et al.	2016	Pesquisa de caráter transversal, em que dentre 330 pacientes participantes da pesquisa, a maioria era mulheres, com histórico familiar de transtorno mental e uso de benzodiazepínicos, que não realizava acompanhamento com psicólogo e fazia uso concomitante de outros psicotrópicos e de polifarmácia. A minoria das prescrições avaliadas possuía indicação de uso de benzodiazepínicos. O uso crônico foi observado em todos os adultos e idosos com transtornos depressivos e ansiosos.
Alvim et al.	2017	Estudo transversal onde a prescrição destes medicamentos se mostrou associada à presença de transtornos mentais e comportamentais autorrelatados, polifarmácia e realização de consulta médica nos últimos três meses, com uma prevalência de cerca de 20%.
Silva et al.	2019	Pesquisa quantitativa de corte transversal onde foram identificadas 81 usuárias de benzodiazepínicos entre 1.094 mulheres adultas (7,4%). Em relação aos fatores de risco, a comparação dos grupos apontou que ter doença crônica e usar outro psicotrópico foram significativamente associados ao uso de benzodiazepínicos.
Passos Neto et al.	2020	Em uma abordagem documental e quantitativa, o perfil predominante de pacientes usuários de benzodiazepínicos são mulheres com idade entre 60 e 85 anos casadas ou com união estável, analfabetas, portadoras de outras doenças crônicas concomitantes e que não faziam uso de outros psicotrópicos. Parte considerável dos pacientes faz uso contínuo dos benzodiazepínicos há menos de quatro anos, sendo mais prescrito o Diazepam 5 mg.
Freire et al.	2022	Pesquisa transversal onde foi calculada a prevalência de utilização de benzodiazepínicos nos 15 dias anteriores à coleta dos dados da

pesquisa por pacientes com 60 anos ou mais: as medicações foram mais usadas por idosos (9,3%), sexo feminino, com depressão, multimorbidade, visita à emergência ou internação hospitalar nos últimos 12 meses, polifarmácia e autopercepção de saúde ruim ou muito ruim, apesar das recomendações contrárias ao uso.

Estratégia II – “idosos” E “zolpidem” E “distúrbios do sono” E “ansiedade”

Autores	Ano	Principais achados
Burke et al.	2018	Análise quantitativa e transversal onde o objetivo foi avaliar se existe relação de distúrbios do sono com a piora de MCI (Comprometimento Cognitivo Leve), avaliando, também, pacientes usuários de medicações como zolpidem, utilizadas para controle de insônia. O artigo constata que não foi observada relação entre o uso do zolpidem, distúrbios do sono e MCI (95% dos pacientes usuários de zolpidem não apresentaram relação de piora do MCI).
Rocheftort et al.	2019	Os resultados deste estudo transversal e clínico mostraram redução significativa de insônia autodeclarada e intervalos de sono interrompidos durante a noite nos pacientes que seguiram as duas linhas de tratamento combinadas (CBT + zolpidem). As melhorias na qualidade do sono foram mais significativas nos pacientes com sono de duração curta (6 horas de sono por noite ou menos). Pacientes com sono de duração normal (mais de 6 horas de sono por noite) não apresentaram melhora considerável. Os participantes com sono de duração curta tratados com CBT melhoraram mais nas medidas de funcionamento diurno e sintomas depressivos do que os participantes tratados com CBT + zolpidem. Segundo o estudo, este resultado pode ser explicado pelos efeitos adversos comuns do zolpidem como a cefaleia, tonturas e sonolência.
Pochiero et al.	2022	Pesquisa retrospectiva e descritiva em que quase 6 milhões de pacientes diagnosticados com insônia foram identificados durante o estudo, dos quais 17,7% (menos de 1 milhão) tinham prescrição médica de trazodona, resumindo um total de 357.380 usuários adultos e 7564 usuários pediátricos elegíveis ao estudo. O Zolpidem foi prescrito previamente à trazodona para aproximadamente 1 a cada 5 pacientes adultos (20,5%). Por outro lado, foi prescrito concomitantemente com trazodona após o período de admissão em 78.923 adultos (22,1%).
Gomes et al.	2023	Avaliação retrospectiva que aponta um aumento das prescrições de zolpidem a partir de 2015, configurando o mesmo como medicamento de maior importância no desvio de prescrição dos BZD. Contudo, o estudo não inclui os motivos clínicos para a prescrição, podendo incluir outras comorbidades que não apenas a insônia.
Siafs et al.	2023	Análise retrospectiva onde foram detectadas 1.229,842 prescrições para Z-drugs para pacientes gregos, totalizando 156.554 pacientes. Destas, 89,4% eram de zolpidem e 0,3% de zolpidem + zopiclona. Nota-se que pelo menos 1% da população grega é usuária de Z-drugs, sendo o zolpidem a droga mais comumente prescrita delas. Pacientes do sexo feminino são as principais usuárias e aproximadamente dois terços dos pacientes são idosos (65 anos ou mais). Importante destacar que os benzodiazepínicos foram prescritos para cerca de um terço dos pacientes, enquanto antidepressivos e antipsicóticos foram prescritos para cerca de um décimo e um vigésimo, respectivamente. Principais transtornos diagnosticados foram ansiedade e depressão.
Estratégia III – “idosos” E “quetiapina” E “distúrbios do sono” E “ansiedade”		
Autores	Ano	Principais achados
Sylvia et al.	2018	O estudo Bipolar CHOICE (<i>Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative</i>) foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e com duração de seis meses, que comparou a eficácia de um antipsicótico de segunda geração (quetiapina) com um estabilizador de humor clássico (lítio). Os pacientes tratados com quetiapina apresentaram melhora

		mais expressiva da insônia, e menos expressiva do excesso de sono, quando comparado com os resultados dos pacientes tratados com lítio.
Thase et al.	2019	Medicamentos antipsicóticos podem ser eficazes no tratamento de depressão refratária como aripiprazol, brexiprazol e quetiapina. Os medicamentos mais citados como primeira escolha de psiquiatras frente a pacientes com MDD e insônia ou ansiedade foram a quetiapina e a olanzapina, sendo a quetiapina preferencial por sua ação sedativa. O artigo em questão é um relato de caso.
Sakamoto et al.	2022	Relato de caso em que, segundo os pesquisadores, a quetiapina não foi a causadora do Parkinson farmacológico no relato de caso estudado, a conclusão foi de que os sintomas extra-piramidais vivenciados pelo paciente foram causados pelo uso ininterrupto de olanzapina e metoclopramida durante quimioterapia.

Fonte: dados da pesquisa.

Curiosamente, outra pesquisa publicada por Alvarenga *et al.* (2015) mostra que, em um grupo de 22 idosos atendidos pelo Projeto Bambuí (MG), o maior uso desta classe era contabilizado em mulheres (18 pacientes) com exposição crônica ao clonazepam, principalmente. O tempo médio de uso das medicações variou entre 6 meses e 40 anos e, como motivos de uso, foram citados a falta de sono e as angústias que atingem o paciente idoso. As autoras ainda incitam o leitor a pensar se o tempo prolongado de prescrição não estaria “mascarando uma falta de escuta dessa parcela da população”.

Uma das pesquisas mais abrangentes apontadas pela estratégia I de busca mostra que, em uma amostra de 1.022 idosos, 6,5% dos mesmos utilizaram benzodiazepínicos nos 15 dias que antecederam a coleta de dados. O clonazepam foi o exemplar da classe mais utilizado, seguido por diazepam e alprazolam. O levantamento ainda aponta as mulheres com idade por volta de 80 anos, vivendo sem um companheiro, não usuárias de etanol e com uma autopercepção de valor baixa como a amostra mais prevalente. Quando as variáveis que produzem viés na pesquisa foram eliminadas, nota-se que a abstinência ao álcool e o uso de antidepressivos parecem influenciar diretamente à exposição crônica aos benzodiazepínicos (Cunha *et al.*, 2015).

Cabe ressaltar que um fator limitante importante do estudo é a análise durante um curto período (Naloto *et al.*, 2016), através da averiguação da prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos no Ambulatório Municipal de Saúde Mental de Sorocaba/SP, apontam que dentre 369 pacientes elegíveis para a pesquisa, 120 enquadraram-se como idosos. Desta parcela a população predominante foi de mulheres que vivem com seus companheiros, com histórico de transtorno mental e em uso de demais psicotrópicos e polifarmácia. Importante salientar que foi constatado o pouco acompanhamento com psicólogo destas pessoas.

Uma amostra de idosos de Juiz de Fora/MG composta por 400 idosos corrobora com dados já anteriormente citados, pois aponta mulheres com média de 74 anos de idade como população prevalente. Destas, 89% possuíam comorbidades e apresentavam polifarmácia (48%). Após exclusão de dados conflitantes, relaciona-se ao uso crônico de benzodiazepínicos a presença de transtornos mentais “comuns” como depressão e ansiedade, além de outros quadros mais graves pré-existentes nos indivíduos (Alvim *et al.*, 2017). Os autores remetem o leitor a refletir sobre como a indústria 18 farmacêutica seria crucial nesse processo devido à constante estimulação de bem-estar e alívio de dor sem sofrimento.

Relacionado ao estudo supracitado, Silva *et al.* (2019), também demonstram que o uso crônico de benzodiazepínicos está intimamente associado com a presença de transtornos mentais existentes e a administração de demais psicotrópicos em uma análise de 1094 mulheres adultas atendidas por uma Unidade de Saúde da Família de São Paulo/SP. Deste montante, cerca de 54% das pacientes possuíam mais que 60 anos, baixo grau de escolaridade e condição socioeconômica baixa.

Outro estudo que também trabalhou com amostra de pacientes frequentadores de Unidades de Saúde da Família no Ceará, aponta as mulheres com idade entre 60 a 85 anos, casadas, com baixa alfabetização e outras doenças crônicas concomitantes como o principal público usuário de benzodiazepínicos. Em uma amostra com 184 prontuários, os autores ainda demonstram que o consumo dos benzodiazepínicos ocorre há menos de quatro anos. O principal motivo para prescrição destas medicações foi a insônia, entretanto os autores frisam a falta de informações na maioria dos prontuários, o que reflete em um possível não acompanhamento dos pacientes pelos profissionais prescritores (Passos *et al.*, 2020).

Cabe evidenciar a Pesquisa Nacional de Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM) conduzida entre 2013 e 2014, que mostra que a utilização de benzodiazepínicos por pacientes idosos durante cerca de 15 dias antes à coleta dos dados foi prevalente em idosos (70 anos ou mais) do sexo feminino, residentes nas regiões Sudeste e Sul do país sem companheiros, com acesso à plano de saúde. Quanto aos problemas de saúde demonstrados por esse extrato, consta a depressão ou multimorbidade, polifarmácia, uso de emergência ou internação hospitalar nos últimos 12 meses e sem consumo abusivo de etanol, com autopercepção de saúde variado de ruim a muito ruim (Freire *et al.*, 2022).

A compilação de estudos apresentada acima delimita a principal população usuária de benzodiazepínicos em território nacional. Além disso, várias publicações citam como principais efeitos colaterais observados nos pacientes o aumento do número de quedas, comprometimento da memória e dependência do fármaco (ou fármacos) em questão, apesar de apresentarem curto período observacional, amostragem limitada, interferências de algumas variáveis e estudos pontuais em 19 algumas regiões do país (Bicca; Argimon, 2008; Silva *et al.*, 2019; Sakamoto *et al.*, 2022; Cunha *et al.*, 2015).

Entretanto, cabe salientar que os benzodiazepínicos estão disponíveis através do SUS, possuem preço baixo em relação a outros psicotrópicos, controlam adequadamente quadros de ansiedade e são excelentes hipnóticos (Alvim *et al.*, 2017).

A fim de contornar o exposto, a utilização de zolpidem e quetiapina tem sido apontada por estudos internacionais como possíveis estratégias ao uso de benzodiazepínicos. O zolpidem é um medicamento hipnótico, aprovado exclusivamente para o tratamento da insônia, que atua como modulador alostérico positivo do receptor GABA-A, com seletividade para os subtipos de receptores $\omega_{1,2-7}$. Apesar de apresentar efeitos colaterais como alucinações, agitação, pesadelos, dor de cabeça, tontura, entre outras, o zolpidem apresenta taxa significativamente menor de incidência de intoxicação em pacientes idosos segundo levantamento do CIATox (Santos *et al.*, 2023). Já a quetiapina atua em receptores serotoninérgicos como o 5-HT e em receptores de dopamina como o D1 e D2, ocasionando a diminuição da liberação do receptor no estriado. A serotonina endógena nessa região é responsável por inibir a ação da dopamina, portanto, quando o receptor 5-HT é ocupado pela molécula de quetiapina o bloqueio da dopamina não ocorre, sendo liberada no estriado e no córtex pré-frontal (Ibero Magistral, 2019). Além disso, a quetiapina não possui afinidade pelo transportador de norepinefrina (NET) e tem baixa afinidade pelo receptor de serotonina 5HT_{1A}, o que pode contribuir para a eficácia terapêutica do hemifumarato de quetiapina como um antidepressivo (Telles Filho *et al.*, 2011).

Diante à estratégia II de pesquisa, nota-se que a quantidade de estudos disponíveis é bastante reduzida. Burke *et al.*, (2018), buscaram estabelecer uma relação entre medicações para distúrbios do sono, a expressão do gene apolipoproteína e (um dos mais associados à Doença de Alzheimer) e comprometimento cognitivo. Através da investigação de 6798 indivíduos, os autores apontam significância estatística entre distúrbios do sono e declínio cognitivo, mas o risco aumentado é constatado em indivíduos que não usam medicações como trazodona ou zolpidem.

Ainda pode-se inferir que o uso de zolpidem preveniu as alterações neurológicas percebidas no grupo controle com mais de 65 anos após um período observacional 20 de cerca de 13 anos (setembro de 2005 a maio de 2018) dos dados provenientes do *National Alzheimer's Coordinating Center* (NACC). Curiosamente a prescrição de fármacos como zolpidem para tratamento de distúrbios do sono e ansiedade não está descrita em detalhes em nenhum dos estudos elencados.

Brevemente, Rochefort *et al.* (2019), estudaram 159 adultos com insônia e com idade média de 50 anos, indicando a psicoterapia como uma estratégia não farmacológica que pode ser útil a esses pacientes. Alinhado ao exposto, Pochiero *et al.* (2022), ao analisarem 5,8 milhões de pessoas com insônia durante 10 anos (2009 a 2019), demonstram que cerca de 180 mil tem idade igual ou superior a 50 anos. O uso de zolpidem foi apenas avaliado diante da possibilidade de terapia pós-trazodona. Um estudo de grande valia é o desenvolvido por Gomes *et al.* (2023), que mostra, através da avaliação em base de dados a partir de 2013 até 2020, a prescrição de benzodiazepínicos e demais sedativos em Lisboa/Portugal: os autores constatam que houve queda gradativa na prescrição de benzodiazepínicos e elevação na dispensação de zolpidem e de trazodona (uso *off-label*), além de quetiapina. Ademais, não há categorização de faixa etária para complementar os dados.

Por fim, as *Z-drugs* (especialmente o zolpidem) foram mais prescritas na Grécia a cerca de 73% de indivíduos com 65 anos ou mais de uma amostra de 156.554 pacientes. Em cerca de 54% destas prescrições, também se nota a presença de um benzodiazepínico e/ou paracetamol. As mulheres são as mais acometidas por insônia na amostra delimitada pelos autores (Siafis *et al.*, 2023). Quanto à quetiapina, encontrou-se ainda menos estudos investigando seu uso como um fármaco com capacidade hipnótica e ansiolítica. Sylvia *et al.* (2018) relataram o uso de quetiapina em uma população predominantemente de mulheres com idade variando entre 18 a 70 anos, para auxílio no controle do episódio depressivo e alterações do sono no transtorno bipolar. Devido às limitações impostas pelos protocolos seguidos pelas autoras, o estudo não apresenta conclusões claras quanto à efetividade do uso de quetiapina. Alinhado ao exposto, Sakamoto *et al.* (2022) e Thase *et al.* (2019), apresentam a quetiapina como uma possível estratégia farmacológica ao tratamento de depressão, ansiedade e distúrbios do sono em pacientes através de relato de caso (Alvim *et al.*, 2017). Cabe ressaltar que essa abordagem metodológica possui limitações importantes por não contemplar um número satisfatório de pacientes.

Contextualizado as informações explanadas, a elevada prescrição e uso de benzodiazepínicos por idosos parece ser ainda um problema de saúde pública que não apresenta uma resolução a curto prazo. São necessários estudos que obedeçam a um método científico e que possam realmente estabelecer uma relação entre a possibilidade de substituição dos benzodiazepínicos por zolpidem e/ou quetiapina nos pacientes idosos, apontado os principais efeitos colaterais a curto e a longo prazo, além de efetividade do tratamento farmacológico para distúrbios do sono e ansiedade. Outra perspectiva para estudos futuros é a aposta em medicações com outros mecanismos de ação e/ou doses menores, refletindo na diminuição de efeitos colaterais em tratamentos farmacológicos crônicos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constatou-se que o perfil de pacientes que mais utilizam os benzodiazepínicos são mulheres idosas, portadoras de diagnóstico de insônia/distúrbios do sono crônicos, outras doenças concomitantes e polifarmácia. Estes medicamentos, apesar de utilizados amplamente no Brasil e no mundo, apresentam grande taxa de intoxicação e dependência. Entretanto as opções avaliadas podem apresentar efeitos colaterais e eficácia similares, mas cabe ressaltar que não há dados suficientes para fomentar as possíveis complicações relacionadas ao uso crônico de zolpidem e quetiapina. De qualquer forma, foi detectada uma migração de prescrições dos benzodiazepínicos para medicamentos não benzodiazepínicos como o zolpidem e a quetiapina, entre outros. Os tratamentos que obtiveram maior êxito em estudo de caso foram aqueles que combinavam a medicação não benzodiazepílica com psicoterapia, podendo ser tanto a terapia cognitiva, quanto a comportamental ou até mesmo as duas em conjunto.

Infere-se que a mudança de comportamento dos médicos prescritores é recente, e não se sabe qual impacto isso terá na saúde pública no futuro. Sugere-se a realização de outros estudos complementares e mais abrangentes a fim de elucidar a questão das problemáticas envolvendo a prescrição de medicamentos benzodiazepínicos e outros fármacos hipnótico-sedativos como o zolpidem e a quetiapina, principalmente em pacientes idosos, os quais podem sofrer maiores consequências devido à polifarmácia comumente detectada nestes usuários. Uma alternativa que possa ser viável e estudada de forma mais profunda é a escetamina, um medicamento pouco difundido, mas aprovado para uso como

spray nasal pela *US Food and Drug Administration* (FDA) em março de 2019. Este medicamento tem se mostrado promissora no controle de transtornos de humor apesar das baixas doses utilizadas.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Juscilene R. *et al.* As interações medicamentosas de benzodiazepínicos em idosos: revisão integrativa de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 4, p. 29486-29501, 2022.
- ALVARENGA, Jussara M. *et al.* Uso de benzodiazepínicos entre idosos: o alívio de "jogar água no fogo", não pensar e dormir. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, p. 249-258, 2015.
- ALVIM, Mariana M. *et al.* Prevalence of and factors associated with benzodiazepine use in community-resident elderly persons. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, n. 04, p. 463-473, 2017.
- BICCA, Mônica G.; ARGIMON, Iraci de Lima. Habilidades cognitivas e uso de benzodiazepínicos em idosas institucionalizadas. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 57, p. 133-138, 2008.
- BURKE, Shanna L. *et al.* Mild cognitive impairment: associations with sleep disturbance, apolipoprotein e4, and sleep medications. **Sleep medicine**, v. 52, p. 168-176, 2018.
- CITROME, Leslie L. *et al.* Activating and sedating properties of medications used for the treatment of major depressive disorder and their effect on patient functioning. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 80, n. 3, p. 343, 2019.
- CORIOLO-MARINUS, Maria W. L. *et al.* Comunicação nas práticas em saúde: revisão integrativa da literatura. **Saúde e Sociedade**, v. 23, n. 4, p. 1356-1369, 2014.
- COSTA, F. Por quanto tempo se pode manter a prescrição de benzodiazepínicos? 2021. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/perguntas/por-%20quanto-tempo-se-pode-manterprescricao-de-benzodiazepinicos>. Acesso em: 23 jun. 2024.
- CUNHA, Christiane D. A. *et al.* Uso de benzodiazepínicos e fatores associados em idosos na cidade de Dourados, MS, Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 64, p. 207-212, 2015.
- DEL SANT, Lorena C. Efeitos adversos de doses repetidas subanestésicas de escetamina subcutânea na depressão resistente ao tratamento. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo, 2023. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/items/3c17ad0e-19ad-4e57-87bc-1588498ffae7>. Acesso em: 01 jun. 2024.
- FIORELLI, K.; ASSINI, F. L. A prescrição de benzodiazepínicos no Brasil: uma análise da literatura. **ABCS Health Sciences**, v. 42, n. 1, 2017.

FIRMINO, Karleyla F. *et al.* Factors associated with benzodiazepine prescription by local health services in Coronel Fabriciano, Minas Gerais State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 1223-1232, 2011.

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

MOTA GOMES, Marleide. *et al.* Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. **Revista brasileira de Neurologia**, v. 46, n. 1, p. 5-15, 2010.

Ibero Magistral. Quetiapina Hemifumarato (P 344/98), 2019. Acesso em: 15 ago. 2024.

MENDES, Karina D. S. *et al.* Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008.

MOREIRA, Pâmella; BORJA, Amélia. Benzodiazepínicos: uso e abuso em pacientes idosos. **Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz**, p. 1-9, 2018.

NALOTO, Daniele C. C. *et al.* Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, p. 1267-1276, 2016.

PASSOS NETO, Constantino D. *et al.* Consumo de benzodiazepínicos por idosos usuários da estratégia saúde da família. **Revista de Pesquisa da UFRJ**, v. 12, p. 883-889, 2020.

POCHIERO, Ilena *et al.* Real-world characteristics and treatment patterns of patients with insomnia prescribed trazodone in the United States. **Clinical Therapeutics**, v. 44, n. 8, p. 1093-1105, 2022.

RANG, H. P. *et al.* **Rang & Dale: Farmacologia**. 8. ed. São Paulo: Elsevier, 2016.

ROCHEFORT, Amélie *et al.* Insomnia treatment response as a function of objectively measured sleep duration. **Sleep medicine**, v. 56, p. 135-144, 2019.

SAKAMOTO, S. *et al.* Prolonged extrapyramidal symptoms induced by long-term, intermittent administration of low-dose olanzapine along with metoclopramide for emesis: A case report. **Neuropsychopharmacology Reports**, v. 42, n. 3, p. 380-383, 2022.

SANTOS, C. *et al.* Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina: **Relatório Anual 2022/UFSC**, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, Superintendência de Serviços Especializados e Regulação. 2023.

SANTOS, N. S. O uso da quetiapina nos principais transtornos psiquiátricos. Trabalho de Conclusão do Curso (UNIPAR), p. 43, 2022.

SIAFIS, S. *et al.* Prescribing Z-drugs in Greece: an analysis of the national prescription database from 2018 to 2021. **BMC Psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 370, 2023.

SILVA, P. A. *et al.* The use of benzodiazepines by women cared for at a Family Health Unit. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 53, p. e03419, 2019.

SOUZA, A. R. *et al.* Contextos e padrões do uso indevido de benzodiazepínicos entre mulheres. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 1131-1140, 2013.

SOUZA, M. T. *et al.* Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

SYLVIA, L. G. *et al.* Sleep disturbance may impact treatment outcome in bipolar disorder: a preliminary investigation in the context of a large comparative effectiveness trial. **Journal of affective disorders**, v. 225, p. 563-568, 2018.

TELLES FILHO, P. C. P. *et al.* Utilização de benzodiazepínicos por idosos de uma estratégia de saúde da família: implicações para enfermagem. **Pesquisa: Escola Anna Nery**, v. 15, p. 581-586, 2011.