



CONSEQUÊNCIAS DO USO PROLONGADO DE BENZODIAZEPÍNICOS PARA O MAL DE ALZHEIMER

MANOEL DAVI SILVA FONTELES; MÁRCIA LUHANA LIMA CUSTÓDIO; MARCUS DIOGO FREIRE ARAUJO; ANTONIO JOSÉ DE JESUS EVANGELÍSTA

RESUMO

Introdução: Os benzodiazepínicos são ansiolíticos utilizados desde a década de 60 e considerados, na época, medicamentos seguros. No entanto, observou-se, posteriormente, a associação do uso dessa medicação com alguns efeitos adversos, sendo eles a dependência medicamentosa e, principalmente, a predisposição ao mal de Alzheimer, uma vez que os benzodiazepínicos interferem na morfologia psíquica e nas sinapses, gerando o comprometimento cognitivo. **Objetivo:** Investigar a relação entre o uso de benzodiazepínicos e o mal de Alzheimer, bem como seus efeitos à população. **Metodologia:** O resumo trata-se de uma revisão de literatura, tendo como fontes as bases de dados LILACS, PUBMED, SciELO e BNDEF. Os critérios de inclusão utilizados foram estudos disponíveis completos, publicados nas línguas portuguesa e inglesa, nos últimos 5 anos. Foram excluídos artigos fora da data especificada, repetidos e que se ausentaram do tema. **Resultados e Discussão:** Os benzodiazepínicos possuem mecanismo de ação que afetam os neurotransmissores cerebrais, o que gera danos às células neurológicas e, conseqüentemente, pode-se ter perda cognitiva, pois estes atingem as estruturas dendríticas e os receptores GABA_A, devido ao aumento de íons negativos na célula, causando uma hiperpolarização. A hiperpolarização faz com que haja diminuição das atividades neurais nos diversos campos cerebrais, contribuindo para o desenvolvimento do mal de Alzheimer. **Conclusão:** Há uma relação entre o uso desordenado de benzodiazepínicos com o mal de Alzheimer, levando em consideração os estudos analisados durante a atual pesquisa. Logo, observa-se a necessidade de compreensão desses mecanismos pela população, a fim de gerar uma melhoria na saúde populacional.

Palavras-chave: ansiolíticos; demência senil; receptores de GABA-A; disfunção cognitiva.

1 INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos (BZDs) são fármacos utilizados no tratamento de doenças como insônia e ansiedade. Nessa lógica, devido a sua ampla utilização pela população atual, observou-se que seu uso contínuo e prolongado pode gerar danos psíquicos, dependência e aumentar exponencialmente o risco de desenvolvimento do mal de Alzheimer, uma vez que

os benzodiazepínicos alteram a morfologia e as sinapses, gerando o comprometimento cognitivo (Ettcheto *et al.*, 2019).

Sob essa ótica, a partir de estudos e análises de experiência clínica e meta análise, observou-se que os efeitos dos benzodiazepínicos na função neurológica acontecem devido a intersecção na função do ionóforo do cloreto de GABA-A -benzodiazepínico, o que desencadeia a perda da função neurológica (Salzman, 2020).

Hodiernamente, os benzodiazepínicos estão entre os cinco medicamentos controlados mais vendidos e distribuídos do Brasil, o que evidencia seu uso excessivo pela população e a prescrição desordenada pelos profissionais da saúde, fato que se mostra como um imbróglio devido às consequências causadas por esse tipo de medicação- como a aumento de pacientes com mal de Alzheimer. Com isso, vê-se a importância da educação acerca do uso correto e orientado de medicações, especificamente de benzodiazepínicos (Fegadolli *et al.*, 2019).

Nesse sentido, analisar a relação entre o uso prolongado de benzodiazepínicos com o mal de Alzheimer mostra-se fundamental devido ao número de usuários desse fármaco, bem como os malefícios gerados por estes durante seu uso contínuo. Dessa forma, o estudo justifica-se pela sua relevância para a saúde populacional, haja vista que pode contribuir com o desenvolvimento de abordagens terapêuticas seguras e eficazes relacionadas a administração desse fármaco, bem como fornecer orientações clínicas relacionadas à prescrição deste medicamento a pacientes com mal de Alzheimer.

Esta revisão de literatura teve como objetivo investigar, por meio da literatura científica, a relação entre o uso de benzodiazepínicos e o mal de Alzheimer, bem como seus efeitos e impactos no bem-estar fisiológico da população.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura. O levantamento bibliográfico foi realizado por intermédio de busca nas seguintes bases de dados: Public Medline (PUBMED), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Base de Dados de Enfermagem (BDENF). Foram utilizados, com base no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BVS, os descritores “ansiolíticos”; “demência senil”; “receptores de GABA-A” e “disfunção cognitiva”, combinados por meio do uso do operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão utilizados foram estudos publicados entre 2018 e 2023, disponíveis completos e publicados em português e inglês. Foram excluídos artigos fora da data especificada, repetidos e que se ausentaram do tema. A princípio, foram encontrados 223 artigos, dos quais 12 foram selecionados após os critérios de exclusão supramencionados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Mecanismo de ação dos benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são fármacos que agem dificultando a transmissão de neurônios que contém o receptor GABA_A. Esse mecanismo ocorre devido ao aumento da entrada de íons negativos na célula gerado pelos BZDs, fazendo com que haja a hiperpolarização nos meios celulares do neurônio. A hiperpolarização faz com que haja diminuição da atividade neural no sistema nervoso (Qneibi *et. al.*, 2023).

Sob esse viés, pode-se observar que os fármacos BZDs, devido a seus mecanismos de ação, agem de modo danoso ao sistema neural, pois interferem nos mecanismos dos receptores GABA_A, crucial para o melhor funcionamento dos neurônios. (Khoramjouy *et al* 2021)

3.2 Alzheimer

Segundo o estudo de Eassa *et al.* (2023), o mal de Alzheimer é uma das principais doenças que acomete os cidadãos do mundo, tornando-se uma das doenças mais comuns. Afirma-se que essa enfermidade afeta cerca de 35 milhões de pessoas no mundo e caracteriza-se como uma doença neurodegenerativa que causa declínio cognitivo progressivo.

Dessa forma, observou-se que é imprescindível investigar as possíveis causas de tantos casos de mal de Alzheimer, buscando identificar os como estes agem potencializando a doença, posto que essa enfermidade é uma das principais causa de incapacidade. Nessa lógica, o número elevado de casos do mal de Alzheimer pode-se ser relacionado ao uso de benzodiazepínicos, posto os mecanismos de ação destes (Richardson *et. al*,2019).

3.3 Consequência dos mecanismos de ação dos BZDs para o Alzheimer

O sistema nervoso central é responsável por executar as atividades fisiológicas do corpo. Nesse sentido, deve haver um equilíbrio entre os neurotransmissores excitatórios e inibitórios- como GABA_A (ácido γ -aminobutírico). Esses mecanismos são essenciais para conduzir as atividades cerebrais e transmissão sináptica - evitando o surgimento de doenças neurológicas, como o Alzheimer. (Qneibi *et. al*, 2023). No entanto, descobriu-se que é possível alterar as atividades desses neurotransmissores por meio de ações de fármacos, como os BZDs. (Khoramjouy *et al* 2021)

Nesse sentido, de acordo com estudo de Shi *et al.* (2022), realizado com camundongos, os BZDs alteram a plasticidade das estruturas dendríticas, induzindo essa alteração através da proteína translocadora mitocondrial de 18 kDa, tendo como consequência a perda das funções neurológicas e o comprometimento cognitivo.

Ademais, o estudo de caso-controle, realizado por Tapiainen *et. al* (2018) entre 2005-2011, em pessoas residentes na comunidade finlandesa que receberam diagnóstico de Alzheimer (N=70.719 entre 35 anos), pontuou que o uso passado de benzodiazepínico está modestamente associado ao aumento da incidência de Alzheimer, posto que 5,7% dessa população adquiriu a doença durante o uso de BZDs.

Nesse sentido, em uma pesquisa realizada com 1.207 usuários de BZD, 50% dos entrevistados apresentaram perda da energia, distração, perda de memória, nervosismo, ansiedade e outros sintomas durante o uso da medicação. Além disso, um subconjunto de entrevistados apresentou persistência desses sintomas após a retirada desse fármaco, evidenciando as consequências pós uso (Ritvo *et.al*, 2023).

Nessa lógica, ao analisar os dados e artigos selecionados, pode-se ver que, para que haja o bom funcionamento do sistema nervoso é necessário que os receptores e neurotransmissores estejam funcionando adequadamente, o que é prejudicado quando há o uso excessivo e desordenado dos benzodiazepínicos - devido aos mecanismos de ação desses fármacos. Com isso, observou-se que, mesmo que moderadamente, os BZDs geram alterações e consequências que podem resultar na doença Alzheimer, bem como agravar o quadro desta enfermidade (Penninkilampi; Eslick, 2018).

3.3 Importância do uso controlado e descontinuo

De acordo com Salszman (2020), há poucas dúvidas que os BZDs podem estar associados ao comprometimento cognitivo. Em paralelo a isso, Jorgensen; Osler (2018) observou que muitos usuários de BZDs desenvolveram dependência e perda das funções

cognitivas. Nessa lógica, ao passo que pontuou a relação entre o uso destes fármacos com o prejuízo à saúde, evidenciou-se a necessidade um maior controle quanto a seu uso e distribuição.

Sob essa ótica, observou-se que, apesar de haver riscos iminentes ao usuário, como a doença mal de Alzheimer, impulsionada pelos mecanismos de ação dos BZDs, os quais interferem no ionóforo do cloreto de GABA_A, podendo trazer inibição por feedback negativo, ainda há, de maneira desordenada, a distribuição destes fármacos, o que se mostra como um impasse. (Jorgensen; Oslen, 2018)

Por isso, é de suma importância o uso adequado e descontinuado de BZDs, devido a interferência destes nos ionóforo do cloreto de GABA_A, podendo trazer inibição por feedback negativo. Desta forma as prescrições usualmente são daqueles com meia-vida curta visando esta prevenção. (Votaw *et al* 2019)

4 CONCLUSÃO

Em síntese, conclui-se que há evidências na relação entre o uso excessivo de benzodiazepínicos com o mal de Alzheimer, levando em consideração as pesquisas e os estudos analisados durante este trabalho. Nessa lógica, observou-se que o uso de ansiolíticos a longo prazo proporciona uma perda do funcionamento cognitivo humano, assim como outros problemas de ordem neurológica.

REFERÊNCIAS

- EASSA, Nicole E. et al. α 5-GABAA Receptor Modulation Reverses Behavioral and Neurophysiological Correlates of Psychosis in Rats with Ventral Hippocampal Alzheimer's Disease-like Pathology. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 14, p. 11788, 2023.
- ETTCHETO, Miren et al. Benzodiazepines and related drugs as a risk factor in Alzheimer's disease dementia. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 11, p. 344, 2020.
- FEGADOLLI, Claudia; VARELA, Niurka Maria Dupotey; CARLINI, Elisaldo Luis de Araújo. Uso e abuso de benzodiazepínicos na atenção primária à saúde: práticas profissionais no Brasil e em Cuba. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00097718, 2019.
- JARADAT, Nidal et al. The effect of novel negative allosteric 2, 3-benzodiazepine on glutamate AMPA receptor and their cytotoxicity. **Journal of Molecular Structure**, v. 1261, p. 132936, 2022.
- JØRGENSEN, M. B.; OSLER, M. Should benzodiazepines be avoided?. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 138, n. 2, p. 89-90, 2018.
- KHORAMJOUY, Mona et al. Synthesis of 4, 6-diphenylpyrimidin-2-ol derivatives as new benzodiazepine receptor ligands. **Bioorganic Chemistry**, v. 109, p. 104737, 2021.
- RICHARDSON, Kathryn et al. History of benzodiazepine prescriptions and risk of dementia: possible bias due to prevalent users and covariate measurement timing in a nested case-control study. **American journal of epidemiology**, v. 188, n. 7, p. 1228-1236, 2019.
- PENNINKILAMPI, Ross; ESLICK, Guy D. A systematic review and meta-analysis of the risk of dementia associated with benzodiazepine use, after controlling for protopathic bias.

CNS drugs, v. 32, p. 485-497, 2018.

SALZMAN, Carl. Do benzodiazepines cause Alzheimer's disease?. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 6, p. 476-478, 2020.

SHI, Yuan et al. Long-term diazepam treatment enhances microglial spine engulfment and impairs cognitive performance via the mitochondrial 18 kDa translocator protein (TSPO). **Nature Neuroscience**, v. 25, n. 3, p. 317-329, 2022.

TAPIAINEN, V. et al. The risk of Alzheimer's disease associated with benzodiazepines and related drugs: a nested case-control study. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 138, n. 2, p. 91-100, 2018.

VOTAW, Victoria R. et al. The epidemiology of benzodiazepine misuse: a systematic review. **Drug and alcohol dependence**, v. 200, p. 95-114, 2019.