

# Folha Farmacoterapêutica

Órgão informativo

**CINFARMA – Centro de Informação Farmacêutica do Departamento de  
Farmacovigilância, DNME/MINSA**

**ANO 3 N.º 9/10**

**Janeiro a Junho de 2016**

## MENSAGEM DE ABERTURA

Todo o nosso esforço tem um único objectivo: proporcionar-lhe, a si e à sua família, melhores dias. Com o seu apoio e amizade atingimos grandes metas, e outras nos esperam. Sentimo-nos realizados com a sua alegria, prosperidade e felicidade, bem como com a valorização da nossa profissão.

Acreditamos que é preciso acreditar.

Acreditamos que só acreditando é possível construir.

Acreditamos que só construindo conseguiremos vencer.

Acreditamos na nossa profissão. Em si.

Por isso, apresentamos-lhe mais um feito farmacêutico que gostaríamos que fizesse parte do seu quotidiano laboral, para a sua actualização profissional. Pedimos-lhe que contribua para a sua melhoria.

Esta Folha Farmacoterapêutica estará sempre presente na sua Revista da OFA.  
Abraça esta causa.

O Director Nacional

## USO PROLONGADO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM IDOSOS, DECLÍNIO COGNITIVO E O POSSÍVEL AUMENTO DO RISCO DE ALZHEIMER

Em 1955, Sternbach sintetizou um composto químico presumidamente inactivo, o Ro 5-0690, ou clordiazepóxido. Foi acidentalmente analisado em 1960 e constataram-se as suas propriedades miorrelaxantes, sedativas e ansiolíticas. Teve início, assim, a era dos benzodiazepínicos. Nas décadas seguintes, esta classe de medicamentos mostrou grande popularidade e foram desenvolvidos cerca de três mil benzodiazepínicos com maior tolerabilidade e segurança que os barbitúricos e outros sedativos que os precederam.<sup>1</sup>

Actualmente, existem cinquenta benzodiazepínicos acessíveis no mercado mundial. Estudos disponíveis, baseados em análises de bases de dados de vários países, as quais reúnem números de prescrições e vendas em farmácias que servem para avaliar o seu uso médico, indicam que as vendas aumentaram a partir da década de setenta. Predomina o uso de compostos de alta potência, prescritos principalmente no âmbito da atenção primária.<sup>2,3</sup>

Os benzodiazepínicos compõem uma classe de medicamentos indiscutivelmente valiosos, muito utilizados para o controlo de transtornos de ansiedade e insónia transitória, sendo relativamente comum o seu uso crónico.

No entanto, o uso prolongado de benzodiazepínicos (tranquilizantes, soníferos) aumenta o risco de Alzheimer, segundo revelam os primeiros resultados de um estudo francês, divulgados pela revista *Sciences et Avenir* (Ciência e Futuro).

Segundo o estudo, em França, são registados entre 16 e 31 mil casos anuais de Alzheimer provocados por tratamentos com benzodiazepínicos (BZD), ou medicamentos semelhantes, e seus genéricos (Valium, Temesta, Xanax, Lexomil, Stilnox, Mogadon, Tranxène, entre outros).

O encarregado do estudo, o professor Bernard Begaud (Inserm/ Universidade de Bordeaux), referiu-se às constatações como "uma verdadeira bomba". "As autoridades precisam reagir", acrescentou, em declarações à revista. "Devem agir muito mais, se levarem em conta que, de nove estudos, seis vão no sentido de uma relação entre o consumo de tranquilizantes e soníferos prolongada e a doença de Alzheimer." Begaud relevou o caso do moderador de apetite Mediator, que pode ter causado mais de duas mil mortes entre 1998 e 2009.

O estudo foi realizado com 3777 indivíduos de 65 anos ou mais que tomaram BZD durante períodos de dois a dez anos. "Ao contrário das quedas e fracturas causadas por estes medicamentos, os efeitos cerebrais não são imediatamente perceptíveis, tendo que se aguardar alguns anos para que apareçam", afirmou o pesquisador. "Se em epidemiologia é difícil estabelecer uma relação directa de causa e efeito, quando há uma suspeita, parece normal agir e tentar limitar as prescrições inúteis, que são muitas."

A revista destacou que embora o aumento do risco – entre 20 e 50 por cento – possa parecer pouco em escala individual, não o é ao nível da população, dado o elevado consumo destes medicamentos por idosos. Segundo o professor Begaud, 30 por cento dos maiores de 65 anos consomem BZD, na maioria das vezes de forma crónica. As prescrições são, regularmente, limitadas a duas semanas para os hipnóticos e doze semanas para os ansiolíticos.

A forma como os BZD actuam no cérebro, fazendo aumentar o risco desta doença, continua a ser um mistério. O problema já tinha sido mencionado em 2006, num relatório do Gabinete Parlamentar de Políticas de Saúde sobre Remédios Psicotrópicos. "Depois não se fez nada", criticou o especialista. "O mínimo que podemos fazer é cumprir as regras que nós mesmos aprovamos. Ou seja, limitar a duração do uso dessas drogas", sugeriu.<sup>4</sup>

Enquanto os efeitos deletérios agudos dos benzodiazepínicos sobre a memória e cognição estão bem documentados,<sup>1,2,3,4</sup> a possibilidade de um aumento do risco de demência é ainda uma questão em debate.

O aumento do risco de demência, particularmente de Alzheimer, nos doentes que tomam benzodiazepínicos, particularmente a longo prazo, fornece argumentos para avaliar cuidadosamente as indicações para a utilização desta classe de medicamentos.

Foi também recentemente publicada uma pesquisa na revista médica *British Medical Journal* que investigou a relação entre o risco de doença de Alzheimer e a utilização de benzodiazepínicos. Os resultados demonstraram uma forte correlação entre o uso prévio de benzodiazepínicos e o risco de desenvolver Alzheimer. Risco este que pode aumentar em 50 por cento, comparativamente às pessoas que não usaram o medicamento. A associação é maior quanto maior o uso. Por outro lado, os participantes que utilizaram a medicação por menos de três meses não tiveram risco aumentado.

## FREQUÊNCIA DA PRESCRIÇÃO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM IDOSOS

Os benzodiazepínicos estão entre os medicamentos mais prescritos mundialmente. Os Estados Unidos da América registaram mais de 112 milhões de receitas em 2007 e estima-se que 10 a 15 por cento da sua população faça uso deles. Um estudo realizado em 2013, no Canadá, demonstrou que o uso de benzodiazepínicos excedeu o uso de antipsicóticos na população feminina acima de 60 anos, principalmente se associados ao Zolpidem e Zopiclone.<sup>10</sup>

A prevalência da sua utilização nos países europeus ainda é alta, apesar de se ter registado um declínio e substituição da sua prescrição por antidepressivos desde a década de noventa. Na Suécia, um estudo realizado em 188 024 idosos corrobora estes dados e revela que as prescrições são geralmente feitas por médicos de clínica geral, raramente por psiquiatras ou geriatras.<sup>11</sup> O mesmo ocorre na Holanda, onde, em 2007, fora registadas mais de dez milhões de prescrições de benzodiazepínicos a 1,8 milhões de indivíduos.<sup>12</sup>

Um estudo de coorte realizado em Israel, nos anos 1989 e 1999, em duas amostras nacionalmente representativas de 1621 pacientes com idades compreendidas entre os 75 e os 94 anos, revelou que a utilização de psicotrópicos era de 13,7 a 14,5 por cento, sendo que entre 85 e 90 por cento destes foram benzodiazepínicos<sup>13</sup>

Na Argentina, observa-se que a percentagem de prescrição de benzodiazepínicos é superior à observada na Europa e na América do Norte. Num hospital geriátrico com 179 idosos, chegou a mais de 50 por cento.<sup>14</sup> No Chile, a prevalência da utilização crónica foi de 10,3 por cento numa amostra de 1081 idosos na atenção primária de uma comunidade, com proporção de sexo de três mulheres para um homem.<sup>15</sup>

No Brasil, o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) apresentou um panorama obtido por intermédio de análises quantitativas referentes ao período entre 2007 e 2010, durante o qual foram observadas poucas alterações nos medicamentos mais consumidos pela população geral do país, sendo os principais o Clonazepam, Bromazepam e Alprazolam – benzodiazepínicos que, juntos, somam mais de vinte milhões de unidades físicas dispensadas (UFD) por ano.

De acordo com o grupo estudado, a frequência do uso de benzodiazepínicos em idosos no Brasil é variável. Um estudo realizado em São Paulo, baseado em 1115 idosos com 65 anos de idade ou mais, mostrou que a prevalência do uso de psicotrópicos foi equivalente a 12,2 por cento, com predomínio dos benzodiazepínicos, principalmente no sexo feminino e associado ao uso concomitante de dois ou mais fármacos (polifarmácia).<sup>16,17</sup>

## MECANISMO DE ACÇÃO DOS BENZODIAZEPÍNICOS EM IDOSOS

A gravidade dos efeitos adversos dos benzodiazepínicos na atenção, concentração e memória exige cautela na sua prescrição, devendo ser considerado o risco de desenvolver tolerância e dependência fisiológica, associados à idade do paciente e às interações medicamentosas.

Os benzodiazepínicos actuam como moduladores alostéricos positivos nos receptores GABA-A, ligados aos canais de cloro, que podem ser BZ1 e BZ2. A activação desses receptores tem uma acção inibitória, com redução da excitabilidade dos neurónios. Os receptores BZ1 estão concentrados no córtex cerebral, no tálamo e no cerebelo, o que promove um efeito sedativo, amnésia anterógrada e uma acção anticonvulsivante.<sup>18,19</sup> O maior risco de amnésia encontra-se directamente relacionado com a lipossolubilidade do benzodiazepínico em questão.<sup>19</sup>

Os receptores BZ2 concentram-se no sistema límbico e nos neurónios motores e medeiam os efeitos ansiolíticos e miorrelaxantes.<sup>19</sup>

Enquanto os benzodiazepínicos de acção rápida têm meia vida de 1 a 12 horas, os benzodiazepínicos de acção intermediária têm meia-vida de 12 a 40 horas e os de acção prolongada, que são os mais prescritos, têm meia-vida média de eliminação de 40 a 250 horas.<sup>10, 15,16,18,19,20,21,</sup>

Com o envelhecimento, as pessoas sofrem de um declínio constante dos mecanismos homeostáticos, principalmente no sistema nervoso central, no fígado e nos rins. No sistema nervoso central, ocorre o processo de morte neuronal, com proliferação de células gliais, diminuição de enzimas intracelulares e redução do número de sinapses dendríticas.<sup>21</sup> No fígado, observa-se uma redução da metabolização de medicamentos e, nos rins, um declínio funcional depois dos 40 anos de idade, com uma taxa de 1 por cento ao ano.<sup>22</sup>

Na sua totalidade, as mudanças fisiológicas relacionadas ao envelhecimento são particularmente importantes em termos de acumulação dos benzodiazepínicos. O aumento da sensibilidade ao medicamento encontra-se directamente associado à acumulação de benzodiazepínicos e aos seus metabólitos activos. O seu efeito nos idosos é, então, mais prolongado e intenso.

## BENZODIAZEPÍNICOS E DECLÍNIO COGNITIVO

Vários estudos sugerem uma correlação entre o declínio cognitivo em idosos, a doença de Alzheimer e o uso crónico de psicotrópicos, entre eles os benzodiazepínicos.<sup>20,21,24,27-29</sup> Estudos observacionais acompanhados com escalas *mini-mental state exam* (MMSE)<sup>25</sup> e *clinical dementia rating* (CDR)<sup>24</sup> relatam o facto com o uso de antipsicóticos e benzodiazepínicos, mas não antidepressivos, em, respectivamente, 335 e 224 pacientes com doença de Alzheimer.

Lopez e colaboradores,<sup>27</sup> num estudo longitudinal com 179 participantes com doença de Alzheimer e um grupo de controlo sem uso de psicotrópicos, acompanhados ao longo de quatro anos, observaram que o uso de sedativos, incluindo benzodiazepínicos, encontrava-se associado a um aumento duplo no risco de mortalidade e também do risco de deterioração funcional.

Um estudo finlandês revelou uma frequência de utilização de benzodiazepínico de 73 por cento numa população de 565 idosos<sup>26</sup>, sendo que em dois terços também foi observada uma queda na pontuação do exame mínimo do estado mental, principalmente nas mulheres, após 7,6 anos de seguimento.

Considerando-se que o declínio cognitivo implica um pior desempenho em tarefas motoras, ocorreria aqui também um efeito adicional dos benzodiazepínicos na maior incidência de quedas nessa população.<sup>30,31</sup>

No entanto, dada a prevalência de polifarmácia em idosos, os estudos são limitados e não têm o poder de distinguir efeitos de medicamentos individualmente. Dadas essas limitações, não pode ser descartada a possibilidade de os medicamentos psicotrópicos terem um efeito deletério no curso clínico da doença de Alzheimer.<sup>25-29</sup>

## RISCOS DO USO CRÓNICO DE BENZODIAZEPÍNICOS POR IDOSOS<sup>32</sup>

- ✓ Tremores
- ✓ Quedas
- ✓ Fracturas
- ✓ Lentidão Psicomotora
- ✓ Comprometimento cognitivo
- ✓ Amnésia
- ✓ Diminuição da atenção
- ✓ Dependência

## IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA E SAÚDE PÚBLICA<sup>6</sup>

As benzodiazepínicos são fármacos indiscutivelmente valiosos para o controlo de transtornos de ansiedade e insónia transitória. Como indicado nas directrizes internacionais, no entanto, os tratamentos devem ser de curta duração e não superior a três meses.

O nosso estudo reforça a suspeita de um risco aumentado de demência de tipo Alzheimer entre os utilizadores de benzodiazepínicos, particularmente a longo prazo, e fornece argumentos para avaliar cuidadosamente as indicações para o uso desta classe de medicamentos. Os nossos resultados são de uma importância extrema para a saúde pública, particularmente considerando a

prevalência e comicidade do uso de benzodiazepínicos em idosos e a elevada e crescente incidência de demência nos países desenvolvidos. Em tais condições, um aumento do risco de 43 a 51 por cento pode gerar um grande número de casos de excesso, mesmo em países onde a prevalência do uso destes fármacos não é alta.

Até à data, nenhum tratamento preventivo ou curativo demonstrou ser satisfatoriamente eficaz na doença de Alzheimer. Por esta razão, a busca de factores de risco modificáveis putativos deve ser priorizada. O uso prolongado de benzodiazepínicos e outros medicamentos semelhantes, tais como ansiolíticos e hipnóticos, poderia ser um candidato plausível, dada a sua associação com a doença de Alzheimer. Este factor é tipicamente modificável através da limitação da sua utilização, que não deve exceder os três meses. A sua utilização fora das recomendações internacionais e sem uma justificação terapêutica priori parece estar associada a um risco excessivo. Este impacto putativo, adicionado a outras consequências adversas, tais como fracturas relacionadas com quedas,<sup>65</sup> deve ser seriamente considerado pelos órgãos reguladores e prescritores. É portanto crucial que estas evidências sejam utilizadas para incentivar os médicos a equilibrar cuidadosamente riscos e benefícios ao iniciar ou renovar um tratamento com benzodiazepínicos e produtos relacionados em pacientes mais velhos. Apesar da falta de dados em adultos mais jovens, o ideal é seguir o princípio da precaução, pelo que a recomendação deve ser estendida também a estes.

## MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE IMPRÓPRIOS PARA IDOSOS

A toma de medicamentos envolve uma sequência de etapas – prescrição, comunicação, dispensação, administração e acompanhamento clínico – o que a torna um acto complexo e vulnerável às iatrogenias, particularmente em idosos.

A lista de critérios de Beers-Fick da tabela 1 é uma ferramenta indispensável para orientar o uso de medicamentos inapropriados por idosos e para evitar os efeitos secundários causados pela sua utilização inadequada. No entanto, os profissionais de saúde carecem de conhecimento sobre a prescrição destes medicamentos a idosos. Além disso, a pouca disponibilidade de medicamentos adequados para idosos nos nossos serviços públicos de saúde, muito procurados por eles, aumenta o risco do uso desses medicamentos nesta população.<sup>33</sup>

TABELA 1  
MEDICAMENTOS E CLASSES TERAPÊUTICAS ASSOCIADAS A REACÇÕES ADVERSAS E POTENCIALMENTE IMPRÓPRIOS PARA IDOSOS

GRUPO	MEDICAMENTO	POSSIVEIS CONSEQUÊNCIAS
Antidepressivos tricíclicos	amitriptilina	efeitos anticolinérgicos e hipotensão ortostática
Antiagregantes plaquetários	dipiridamol	eventos adversos no SNC e hipotensão ortostática
	ticlopidina	não apresenta vantagens sobre o ácido acetilsalicílico, além de ser muito mais tóxico
Anti-histamínicos	dexclorfeniramina	efeitos anticolinérgicos potentes; sedação prolongada
	prometazina	
Anti-hipertensivos	metildopa	exacerbação de quadros depressivos; bradicardia
	clonidina	alto risco de hipotensão ortostática, depressão e

	reserpina	sedação
Inibidores seletivos de recaptção da serotonina	fluoxetina	estimulação do SNC, agitação e distúrbios do sono
Antiarrítmicos	amiodarona	alterações do intervalo QT; arritmias graves, como torsades de pointes
	disopiramida	efeito inotrópico negativo e efeitos anticolinérgicos
Antiinflamatórios não-hormonais	fenilbutazona	agranulocitose e eventos adversos no SNC
	indometacina	
Anti-inflamatórios não-hormonais de meia-vida longa, ou usados em doses elevadas por tempo prolongado	naproxeno	risco de sangramento gastrointestinal, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial
	piroxicam	
	tenoxicam	
Antianémicos	sulfato ferroso em dose >325mg	eventos adversos no SNC, principalmente confusão mental
Hipoglicemiantes orais	clorpropamida	hipoglicemia prolongada e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético
Bloqueadores de canais de cálcio	nifedipina de meia-vida curta	hipotensão; constipação
Benzodiazepínicos de meia-vida longa	diazepam	sedação; possibilidade de quedas e fracturas
	flurazepam	
	bromazepam	
Benzodiazepínicos de meia-vida curta, conforme a dose	lorazepam > 3mg	considerando o aumento da sensibilidade aos benzodiazepínicos apresentado por idosos, doses menores são mais seguras e tão efetivas quanto as maiores
	oxazepam >60mg	
	alprazolam >2mg	
	triazolam >0,25mg	
Barbitúricos	todos menos o fenobarbital, exceto quando usados para o tratamento de convulsões	incidência muito maior de eventos adversos em idosos que a maioria dos medicamentos sedativos e/ou hipnóticos
Glicosídeos cardiotônicos	digoxina em dose >0,125mg	maior risco de toxicidade digitalica
Agentes antiespasmódicos gastrointestinais	hioscina	efeitos anticolinérgicos; efetividade questionável nas doses toleradas por idosos
	butilescopolamina	
Relaxantes musculares e antiespasmódicos	carisoprodol	efeitos anticolinérgicos; efetividade questionável nas doses toleradas por idosos
	ciclobenzaprina,	
	oxibutinina	
Agentes analgésicos	propoxifeno	possibilidade de dependência, sedação e confusão mental; toxicidade cardíaca; a potência analgésica é baixa
	pentazocina	confusão e alucinações
	mepidina	confusão mental
Antibióticos	nitrofurantóina	risco elevado de insuficiência renal
Agentes hormonais	metiltestosterona	hipertrofia prostática e cardiopatias
	estrógenos orais isolados	evidências de potencial carcinogénico sem comprovação de efeito cardioprotetor em idosos
Diuréticos	ácido etacrínico	potencial para hipotensão e distúrbios hidroeletrolíticos
Laxativos estimulantes usados por tempo prolongado	dulcolax, cáscara sagrada	risco de exacerbação de disfunções motoras do intestino
	óleo mineral	risco de aspiração
Agentes anoréxicos	anfetaminas	risco de dependência, hipertensão, angina e infarto do miocárdio
Antipsicóticos	tioridazina	risco importante de eventos adversos extra-piramidais e no SNC
	mesoridazin	

Fonte: Adaptado de FICK et al, 2003

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os benzodiazepínicos são fármacos ansiolíticos usados no tratamento da ansiedade. Em geral, apresentam baixa toxicidade. Porém, o uso por parte de idosos merece bastante atenção, já que na terceira idade existem mudanças na capacidade de absorção.

É, por isso, de suma importância que o paciente idoso seja bem orientado de forma esclarecedora, em especial pelo profissional farmacêutico, pois, assim, vai assegurar a correcta utilização dos medicamentos pelos pacientes idosos, contribuindo para o seu uso racional. Deve fazer-se uma avaliação precisa da indicação e uma monitorização cuidadosa do paciente idoso relativa ao uso de benzodiazepínicos.

## FONTES BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLGULANDER C. *History and current status of sedative-hypnotic drug use and abuse. Acta Psychiatr Scand.* 1986;73(5):465-78.
2. HOOD SD, NORMAN A, HINCE DA, MELICHAR JK, HULSE GK. *Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(2):285-94.
3. MELTZER EC, RYBIN D, MESHESHA LZ, SAITZ R, SAMET JH, RUBENS SL, et al. *Aberrant drug-related behaviors: unsystematic documentation does not identify prescription drug use disorder. Pain Med.* 2012;13(11):1436-43.
- 4.
5. LISTER RG. *The amnesic action of benzodiazepines in man. Neurosci Biobehav Rev*1985;9:87-94.
6. GHONEIM MM, MEWALDT SP. *Benzodiazepines and human memory: a review. Anesthesiology*1990;72:926-38.
7. CURRAN HV. *Tranquillising memories: a review of the effects of benzodiazepines on human memory. Biol Psychol* 1986;23:179-213.
8. BUFFETT-JERROTT SE, STEWART SH. *Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. Curr Pharm Des* 2002;8:45-58.
9. PARIENTE A, DARTIGUES JF, BENICHOU J, LETENNEUR L, MOORE N, FOURRIER-REGLAT A. *Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. Drugs Aging*2008;25:61-70
10. ALESSI-SEVERINI S, DAHL M, SCHULTZ J, METGE C, RAYMOND C. *Prescribing of psychotropic medications to the elderly population of a Canadian province: a retrospective study using administrative databases. Peer J.* 2013;1:e168.
11. MARTINSSON G, FAGERBERG I, WIKLUND-GUSTIN L, LINDHOLM C. *Specialist prescribing of psychotropic drugs to older persons in Sweden - a register-based study of 188,024 older persons. BMC Psychiatry.* 2012;12:197.
12. KOLLEN BJ, VAN DER VEEN WJ, GROENHOF F, DONKER GA, VAN DER MEER K. *Discontinuation of reimbursement of benzodiazepines in the Netherlands: does it make a difference? BMC Fam Pract.* 2012;13:111
13. BLUMSTEIN T, BENYAMINI Y, CHETRIT A, MIZRAHI EH, LERNER-GEVA L. *Prevalence and correlates of psychotropic medication use among older adults in Israel: cross-sectional and longitudinal findings from two cohorts a decade apart. Aging Ment Health.* 2012;16(5):636-47
14. MARZI MM, DIRUSCIO AV, NÚÑEZ HM, PIRES SM, QUAGLIA BN. *Analysis of medication prescription in an Argentinian geriatric hospital. Rev Med Chil.* 2013;141(2): 194-201.
15. OLIVERA M. *Dependência a benzodiazepinas en un centro de atención primaria de salud: Magnitud del problema y orientaciones para el manejo integral. Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2009;47(2): 132-7.
16. *Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC.* 2011;1(1). 8p.

17. NOIA AS, SECOLI SR, DUARTE YA, LEBRÃO ML, LIEBER NS. *Fatores associados ao uso de psicotrópicos por idosos residentes no Município de São Paulo*. Rev Esc Enferm USP. 2012;46(spe): 38-43.
18. GREENBLATT DJ, HARMATZ JS, SHADER RI. *Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutics considerations (Part 1)*. Clin Pharmacokinet. 1991;21(3):165-77.
19. GRIFFIN CE 3RD, KAYE AM, BUENO FR, KAYE AD. *Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects*. Ochsner J. 2013;13(2):214-23.
20. CHAVANT F, FAVRELIÈRE S, LAFAY-CHEBASSIER C, PLAZANET C, PÉRAULT-POCHAT MC. *Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database*. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(6): 898-904.
21. BLUMSTEIN T, BENYAMINI Y, CHETRIT A, MIZRAHI EH, LERNER-GEVA L. *Prevalence and correlates of psychotropic medication use among older adults in Israel: cross-sectional and longitudinal findings from two cohorts a decade apart*. Aging Ment Health. 2012;16(5):636-
22. SANTOS TRA, LIMA DM, NAKATANI AYK. *Consumo de medicamentos por idosos, Goiânia, Brasil*. Rev Saúde Pública. 2013;47(1): 94-103.
23. ALVARENGA JM, LOYOLA FILHO AI, FIRMO JO, LIMA-COSTA MF, UCHOA E. *Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambuí Health and Aging Study (BHAS)*. Rev Bras Psiquiatr. 2008; 30(1):7-11.
24. WOOLCOTT JC, RICHARDSON KJ, WIENS MO, PATEL B, MARIN J, KHAN KM, *et al*. *Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons*. Arch Intern Med. 2009;169(21):1952-60.
25. ROSENBERG PB, MIELKE MM, HAN D, LEOUTSAKOS JS, LYKETSOS CG, RABINS PV, *et al*. *The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease*. Int J Geriatr Psychiatry. 2012;27(12):1248-57.
26. Ellul J, Archer N, Foy CM, Poppe M, Boothby H, Nicholas H, *et al*. *The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78(3):233-9.
27. LOPEZ OL, SCHWAM E, CUMMINGS J, GAUTHIER S, JONES R, WILKINSON D, *et al*. *Predicting cognitive decline in Alzheimer's disease: an integrated analysis*. Alzheimers Dement. 2010;6(6):431-9.
28. PUUSTINEN J, NURMINEN J, LÖPPÖNEN M, VAHLBERG T, ISOAHO R, RÄIHÄI, *et al*. *Use of CNS medications and cognitive decline in the aged: a longitudinal population-based study*. BMC Geriatr. 2011; 11:70.
29. PERON EP, GRAY SL, HANLON JT. *Medication use and functional status decline in older adults: a narrative review*. Am J Geriatr Pharmacother. 2011;9(6):378-91.
30. ROSSAT A, FANTINO B, BONGUE B, COLVEZ A, NITENBERG C, ANNWEILERC, *et al*. *Association between benzodiazepines and recurrent falls: a cross-sectional elderly population-based study*. J Nutr Health Aging. 2011;15(1):72-7.
31. GILLESPIE LD, ROBERTSON MC, GILLESPIE WJ, SHERRINGTON C, GATESS, CLEMSON LM, *et al*. *Interventions for preventing falls in older people living in the community*. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2012 Issue 1, Art. No. CD007146.
32. TELLES P.C.P, CHAGAS A.R, PINHEIRO M.L.P, LIMA A.M.J, DURÃO A.M.S. *Utilização de Benzodiazepínicos por idoso*. Esc Anna Nery (impr.) 2011 jul-set; 15 (3):581-586.



33. LIMA TJV, GARBIN CAS, GARBIN AJI, SUMIDA DH, SALIBA O. *Potentially inappropriate medications used by the elderly: prevalence and risk factors in Brazilian care homes.* BMC Geriatr. 2013;13:52