

# **Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática**

**Filipa Sofia Ribeiro Trigo**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado integrado)

Orientador: Professora Doutora Maria Assunção Vaz Patto  
Coorientador: Doutor Nuno Filipe Cardoso Pinto

**maio de 2022**

Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática

## **Dedicatória**

Às memórias esquecidas, de todos aqueles que as nunca quiseram esquecer.

Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática

## Agradecimentos

O meu sincero e profundo agradecimento à minha orientadora, Professora Doutora Assunção Vaz Patto, pela sua orientação, fulcral, no desenhar desta dissertação. Pela disponibilidade e amabilidade demonstradas, pelo acalantar da incerteza através da sua sapiência e pela serenidade e força transmitidas.

Ao Doutor Nuno Pinto, meu coorientador, pelo espírito crítico, pelo rigor científico transmitido, pelos ensinamentos que permitiram o enobrecimento do meu saber.

Ao Grupo de Revisões Sistemáticas da Universidade da Beira Interior (GRUBI), pela oportunidade de partilha de conhecimento.

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde, pela resiliência e estoicismo que me incutiram, essenciais à carreira médica.

Aos meus pais, Adriana e Carlos, e à minha irmã, Cláudia, por me terem ensinado o valor da sabedoria, por terem sido as asas que me permitiram voar, no almejar do sonho que hoje vivencio. Por serem a metamorfose, da incógnita, à certeza; da aspiração, à oportunidade; da inspiração, à concretização.

Ao meu avô Júlio e à *avó* Marília, pelo alento no acreditar em mim, pelo reconhecimento, por me terem ensinado a importância do perpetuar do conhecimento. Por serem o meu porto seguro, por serem esperança.

Às minhas avós, Cândida e Maria do Rosário, que pese embora a sua ausência, sempre estiveram presentes. São a recordação constante do valor da memória.

À Joana, pelas palavras, pela preocupação, pela presença. Por ter sido refúgio de temor e abraço de confiança.

Por fim, a todos aqueles que, na certeza do vivenciar de um sonho e, se cruzando no meu percurso, fizeram das histórias, memórias, permitindo agora escrever por palavras o que estava inscrito no mais profundo âmago.

Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática

## Resumo

**Introdução:** A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência. A insónia é a perturbação do sono mais frequente e as benzodiazepinas constituem a classe farmacológica mais utilizada no tratamento das perturbações do sono. Atualmente, verifica-se um aumento significativo do uso de benzodiazepinas como hipnóticos paralelamente à tendência crescente da prevalência de insónia. Alguma literatura científica sugere que a utilização crónica de benzodiazepinas se associa ao desenvolvimento de declínio cognitivo.

**Objetivos:** Avaliar o recurso a benzodiazepinas aquando da presença de insónia, bem como o tempo de duração do tratamento, e a sua associação ao desenvolvimento de demência, especificamente doença de Alzheimer.

**Metodologia:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura até agosto de 2021 através de pesquisa nas bases de dados MEDLINE e Embase usando uma combinação dos termos “benzodiazepine\*”; “sedative-hypnotic\*”; “sedative\*”; “sleep medication\*”; “insomnia treatment”; “clonazepam”; “flurazepam”; “temazepam”; “lorazepam”; “alprazolam”; “triazolam”; “zaleplon”; “zolpidem”; “eszopiclone”; “diazepam”; “flunitrazepam”; “lormetazepam”; “nitrazepam”; “oxazepam”; “alzheimer’s disease”; “alzheimer’s dementia”; “alzheimer”; “alzheimer disease”; “alzheimer dementia”; “insomnia”; “sleep disorders”; “Disorders of Initiating and Maintaining Sleep”; “Early Awakening”. A revisão foi elaborada de acordo com a metodologia PRISMA-P 2020. Todos os títulos e resumos elegíveis foram avaliados de forma sistemática e independente por dois revisores com recurso a um formulário de extração de dados. Os artigos incluídos na revisão cumprem todos os critérios de inclusão e exclusão delineados no início da mesma. A qualidade foi avaliada através da “*JBICritical Appraisal Checklist for cohort studies*”. O risco de viés foi avaliado através da “*Cochrane collaboration’s tool for assessing risk of bias*”: “*Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I)*”. A doença de Alzheimer foi o principal *outcome* avaliado. Após a análise dos estudos e a avaliação do *outcome* considerado procedeu-se à síntese narrativa dos resultados encontrados.

**Resultados:** Identificaram-se dois estudos coorte, um retrospectivo e um prospetivo, que enquadravam o objetivo da revisão, bem como os critérios de inclusão e exclusão definidos. Foi realizado tratamento com benzodiazepinas a 68 participantes no estudo prospetivo e 4 439 pessoas-ano no estudo retrospectivo. Os participantes tinham idade igual ou superior a 50 anos e o uso de benzodiazepinas foi superior a um mês. A amostra

que realizou tratamento com benzodiazepinas incluía um maior número de pessoas do sexo feminino, apresentava um maior número de comorbilidades, bem como um menor nível socioeconómico e menor nível de escolaridade. No estudo retrospectivo verificou-se um risco significativo de desenvolvimento de doença de Alzheimer, após tratamento com benzodiazepinas, independentemente da semivida. No estudo prospetivo a prevalência de doença de Alzheimer não se associou ao tratamento com benzodiazepinas.

**Conclusão:** O estudo de maior dimensão evidencia um risco significativo de desenvolvimento de doença de Alzheimer, no entanto, não se verificou uniformidade de resultados entre os dois estudos. Face ao número reduzido de estudos realizados neste contexto e atendendo à relevância desta temática, conclui-se que é necessária investigação futura de forma a compreender a relação estudada, através da realização de estudos com uma amostra mais abrangente e com um tempo de *follow-up* mais alargado, atendendo à necessidade de uniformização dos critérios de diagnóstico e à possibilidade de causalidade reversa.

## Palavras-chave

Alzheimer; benzodiazepinas; insónia



## Abstract

**Introduction:** Alzheimer's disease is the most common form of dementia. Insomnia is the most frequent sleep disorder and benzodiazepines are the most widely used pharmacological class in the treatment of sleep disorders. Currently, there is a significant increase in the use of benzodiazepines as hypnotics in parallel with the increasing trend in the prevalence of insomnia. Some scientific literature suggests that the chronic use of benzodiazepines is associated with the development of cognitive decline.

**Objectives:** To evaluate the use of benzodiazepines in the presence of insomnia, as well as the duration of treatment, and its association with the development of dementia, specifically Alzheimer's disease.

**Methodology:** A systematic review of the literature was carried out until August 2021 through research in the MEDLINE and Embase databases using a combination of the terms “benzodiazepine\*”; “sedative-hypnotic\*”; “sedative\*”; “sleep medication\*”; “insomnia treatment”; “clonazepam”; “flurazepam”; “temazepam”; “lorazepam”; “alprazolam”; “triazolam”; “zaleplon”; “zolpidem”; “eszopiclone”; “diazepam”; “flunitrazepam”; “lormetazepam”; “nitrazepam”; “oxazepam”; “alzheimer’s disease”; “alzheimer's dementia”; “alzheimer”; “alzheimer disease”; “alzheimer dementia”; “insomnia”; “sleep disorders”; “Disorders of Initiating and Maintaining Sleep”; “Early Awakening”. The review was prepared according to the PRISMA-P 2020 methodology. All eligible titles and abstracts were evaluated systematically and independently by two reviewers using a data extraction form. The articles included in the review meet all the inclusion and exclusion criteria outlined at the beginning of the review. Quality was assessed using the *"JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies"*. The risk of bias was assessed using the *"Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias": "Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I)"*. Alzheimer's disease was the main outcome evaluated. After the analysis of the studies and the evaluation of the outcome considered, the narrative synthesis of the results found was carried out.

**Results:** Two cohort studies were identified, one retrospective and one prospective, which met the objective of the review, as well as the inclusion and exclusion criteria defined. Treatment with benzodiazepines was performed on 68 participants in the prospective study and 4 439 person-years in the retrospective study. Participants were 50 years of age or older and the minimum length of use was one month. The sample that underwent treatment with benzodiazepines included a greater number of female people,

had a higher number of comorbidities, as well as a lower socioeconomic level and lower level of education. In the retrospective study, there was a significant risk of developing Alzheimer's disease after treatment with benzodiazepines, regardless of half-life. In the prospective study, the prevalence of Alzheimer's disease was not associated with treatment with benzodiazepines.

**Conclusion:** The larger study shows a significant risk of developing Alzheimer's disease, however, there was no uniformity of results between the two studies. Given the small number of studies carried out in this context and given the relevance of this topic, it is concluded that future research is necessary aiming to understand the relationship studied, by conducting studies with a larger sample and with a longer follow-up time, given the need for standardization of diagnostic criteria and the possibility of reverse causality.

## Keywords

Alzheimer;benzodiazepines;insomnia

# Índice

|  |      |
|--|------|
| Dedicatória.....                                   | iii  |
| Agradecimentos .....                               | v    |
| Resumo .....                                       | vii  |
| Abstract.....                                      | ix   |
| Lista de Figuras.....                              | xv   |
| Lista de Tabelas .....                             | xvii |
| Lista de Acrónimos .....                           | xix  |
| 1. Introdução .....                                | 1    |
| 1.1. A síndrome demencial .....                    | 1    |
| 1.1.1. DA .....                                    | 2    |
| 1.1.1.1. Critérios de Diagnóstico .....            | 3    |
| 1.2. Insónia .....                                 | 4    |
| 1.2.1. Critérios de Diagnóstico da insónia.....    | 4    |
| 1.2.2. Tratamento da Insónia .....                 | 5    |
| 1.2.2.1. Propriedades farmacológicas das BZD ..... | 6    |
| 1.2.2.2. BZD e alterações cognitivas .....         | 8    |
| 1.3. Objetivos e hipóteses .....                   | 10   |
| 2. Metodologia de investigação.....                | 11   |
| 2.1. Critérios de inclusão .....                   | 11   |
| 2.2. Critérios de exclusão.....                    | 11   |
| 2.3. Pesquisa .....                                | 12   |
| 2.4. Seleção de estudos .....                      | 12   |
| 2.5. Extração de dados .....                       | 13   |
| 2.6. Avaliação da qualidade dos artigos.....       | 13   |
| 2.7. Avaliação do risco de viés .....              | 14   |
| 2.8. Estratégia para síntese de dados .....        | 14   |
| 3. Resultados.....                                 | 15   |

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 3.1.     | Seleção dos estudos .....   | 15 |
| 3.2.     | Características dos estudos .....   | 16 |
| 3.3.     | Qualidade .....   | 18 |
| 3.4.     | Risco de Viés .....   | 18 |
| 3.5.     | <i>Outcome</i> primário .....   | 19 |
| 3.5.1.   | DA.....   | 19 |
| 3.6.     | <i>Outcomes</i> secundários .....   | 20 |
| 3.6.1.   | Características da amostra .....  | 20 |
| 3.6.1.1. | Idade.....  | 20 |
| 3.6.1.2. | Sexo .....  | 21 |
| 3.6.1.3. | Condições de habitação.....   | 21 |
| 3.6.1.4. | Nível de escolaridade .....   | 21 |
| 3.6.1.5. | Estatuto socioeconómico.....  | 21 |
| 3.6.1.6. | Comorbilidades .....  | 21 |
| 3.6.1.7. | Medicação.....  | 22 |
| 4.       | Discussão.....  | 23 |
| 5.       | Conclusão .....   | 29 |
| 6.       | Referências Bibliográficas .....  | 31 |
| 7.       | Apêndices .....   | 37 |
| 7.1.     | Apêndice 1 – Estratégia de Pesquisa .....   | 37 |
| 7.2.     | Apêndice 2 – Características dos estudos .....  | 40 |
| 8.       | Anexos .....  | 43 |
| 8.1.     | Anexo 1 – Critérios de Diagnóstico de Demência na DA – CID-10 .....   | 43 |
| 8.2.     | Anexo 2 – Critérios de Diagnóstico de DA – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-5) e National Institute on Aging-Alzheimer’s Association (NIA-AA)..... | 45 |
| 8.3.     | Anexo 3 – Critérios de Diagnóstico de DA – IWG.....   | 47 |
| 8.4.     | Anexo 4 – Critérios de Diagnóstico de DA – NINCDS-ADRDA (1984).....   | 47 |
| 8.5.     | Anexo 5 – Critérios de Diagnóstico de DA – NINCDS-ADRDA (revisão e atualização) .....   | 50 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 8.6. | Anexo 6 – Critérios de Diagnóstico de insónia – CID-10 .....              | 51 |
| 8.7. | Anexo 7 – Critérios de Diagnóstico de insónia – ICSD-3.....               | 52 |
| 8.8. | Anexo 8 – Questionário de avaliação da qualidade de estudos coorte – JBI. | 53 |

Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática

## Lista de Figuras

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Diagrama PRISMA-P 2020 do processo de seleção de estudos .....                           | 16 |
| Figura 2 - Avaliação dos diferentes fatores de risco de viés dos estudos incluídos na análise ..... | 18 |
| Figura 3 - Avaliação do risco de viés em valor percentual dos estudos incluídos na análise .....    | 19 |

Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática



## **Lista de Tabelas**

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 - Avaliação dos parâmetros de qualidade dos artigos incluídos (Questionário de avaliação da qualidade de estudos coorte – JBI) ..... | 18 |
|---|----|

Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática

## Lista de Acrónimos

|              |  |
|--------------|--|
| ApoE         | Apolipoproteína E  |
| APP          | Proteína Precursora de Amiloide  |
| AVD          | Atividades da Vida Diária  |
| BZD          | Benzodiazepinas  |
| CID-10       | Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde  |
| DA           | Doença de Alzheimer  |
| DALYs        | Anos de Vida Saudáveis Perdidos  |
| DGS          | Direção-Geral da Saúde   |
| DM           | Diabetes Mellitus  |
| DSM-5        | Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais   |
| FDG          | Fluorodesoxiglicose  |
| GABA         | Ácido gama-aminobutírico   |
| HR           | Hazard Ratio   |
| HTA          | Hipertensão arterial   |
| ICSD-3       | Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono   |
| IWG          | International Working Group  |
| JBH          | Joanna Briggs Institute  |
| LCR          | Líquido cefalorraquidiano  |
| NIA-AA       | National Institute on Aging-Alzheimer's Association  |
| NINCDS-ADRDA | National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association |
| NMDA         | N-metil-D-aspartato  |
| OCDE         | Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico  |
| PET          | Tomografia por Emissão de Positrões  |

Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática

|        |                                  |
|--------|----------------------------------|
| PSEN-1 | Pré-senilina-1                   |
| PSEN-2 | Pré-senilina-2                   |
| REM    | Rapid Eye Movement               |
| RM     | Ressonância Magnética            |
| SNC    | Sistema Nervoso Central          |
| TCC    | Terapia Cognitiva Comportamental |

## 1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, apresentando uma prevalência estimada de 50 milhões de doentes a nível mundial (1). Por outro lado, a insónia é a perturbação do sono mais frequente e as benzodiazepinas (BZD) constituem a classe farmacológica mais utilizada no tratamento de alterações do sono (2,3). Considerando a tendência crescente da prevalência de insónia, verificou-se, consequentemente, um aumento significativo do uso de BZD como hipnóticos (4). Alguma literatura científica sugere que a utilização crónica de BZD se associa ao desenvolvimento de declínio cognitivo (5–10).

### 1.1. A síndrome demencial

A demência, também denominada Perturbação Neurocognitiva Major, é definida como um declínio cognitivo adquirido progressivo determinando, consequentemente, um declínio funcional, pelo que se considera uma causa importante de dependência, incapacidade e mortalidade (11,12). Manifesta-se por défices cognitivos, em um ou múltiplos domínios, tais como, amnésia, afasia, apraxia, agnosia ou défices executivos, com consequente impacto funcional nas Atividades da Vida Diária (AVD), sendo o seu diagnóstico essencialmente clínico (11). É considerada uma síndrome, não sendo descrita especificamente como uma doença, constituindo, assim, a expressão clínica de diferentes entidades patológicas (13).

Dentre os tipos mais comuns de demência, encontram-se descritas a DA, a demência vascular, a demência de Corpos de Lewy, a demência associada à doença de Parkinson e a demência frontotemporal (14). O alcoolismo e a intoxicação medicamentosa ou por substâncias ilícitas constituem exemplos de causas reversíveis de demência (11).

Segundo a análise realizada pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), tendo por base o Relatório de Alzheimer, Portugal apresenta-se como o quarto país com mais casos de demência por 1000 habitantes (15) nos países da OCDE. A demência é considerada a sétima causa de morte em todo o mundo, apresentando-se como causa importante de morte no sexo feminino comparativamente ao sexo masculino (16,17). A idade constitui o principal fator de risco para demência, pelo que esta representa um dos maiores desafios associados ao envelhecimento da população (13,15), verificando-se um aumento tendencialmente exponencial da incidência e da prevalência com o aumento da idade, duplicando aproximadamente a cada 5 anos (13).

### **1.1.1. DA**

A DA apresenta-se como a forma mais comum de demência, sendo uma doença neurodegenerativa, que se caracteriza por um declínio cognitivo insidioso e progressivo. Distingue-se das demais demências pelos sinais cardinais singulares da sua histopatologia (11). Os achados histopatológicos característicos consistem na presença de placas neuríticas extracelulares constituídas por proteína  $\beta$ -amilóide e tranças neurofibrilares intraneuronais constituídas por filamentos de proteína tau hiperfosforilada associada a neurite distrófica, astrogliose e microgliose reativas, culminando em perda sináptica e neuronal com consequente atrofia temporal medial e atrofia cortical difusa (11,12,18).

A DA é responsável por 60% a 70% dos casos de demência em todo o mundo, afetando cerca de 50 milhões de pessoas. Estima-se que, em 2050, a prevalência mundial atinja os 152 milhões de casos (1,19,20).

Apresenta-se, ainda, como a quarta causa de Anos de Vida Saudáveis Perdidos (DALYs) nos indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos, refletindo desta forma a importante carga global de doença que lhe está vinculada (21).

Em Portugal, estima-se que a prevalência se encontre entre 80 000 e 113 000 dada a população estimada de 160 000 pessoas com diagnóstico de demência (13).

Considera-se que a etiologia da DA seja multifatorial encontrando-se associada a diversos fatores de risco.

A idade apresenta-se como o fator de risco de maior importância, sendo o diagnóstico realizado maioritariamente após os 65 anos – DA de início tardio. Por sua vez, a DA de início precoce é uma entidade rara, relacionada na maior parte das vezes com DA Familiar, de transmissão autossómica dominante (1).

Os fatores genéticos envolvidos mais relevantes são: (1) Proteína Precursora de Amilóide (APP); (2) pré-senilinas – Pré-senilina-1 (PSEN-1) e Pré-senilina-2 (PSEN-2); sendo que todos se encontram relacionados com DA Familiar de início precoce e (3) gene apolipoproteína E (ApoE), do qual se realça o alelo ApoE $\epsilon$ 4 por se encontrar associado a DA Familiar de início tardio e DA esporádica. Assim, o alelo ApoE $\epsilon$ 4 é considerado o principal fator de risco genético para a DA (1).

Quanto aos fatores de risco adquiridos ou modificáveis, destacam-se o baixo nível de escolaridade, as doenças cerebrocardiovasculares, a hipertensão arterial (HTA), a dislipidemia, a obesidade, a Diabetes Mellitus (DM), as infeções (particularmente do Sistema Nervoso Central (SNC)), o tabagismo e a poluição ambiental, assim como os distúrbios do sono (1,22).

A evolução da doença é lenta e progressiva, manifestando-se, inicialmente, pela perda insidiosa da memória episódica, alterações da linguagem, défices visuoespaciais e défices executivos. Numa fase mais avançada, pode-se manifestar por um estado confusional, alucinações, insônia, sintomas neuropsiquiátricos, desorientação, lentificação da marcha, mutismo, incontinência urinária, resultando num estado de completa dependência nas AVD e morte prematura (11,18).

Assim, a DA pode ser enquadrada em 4 fases clínicas: (1) estágio pré-sintomático ou pré-clínico que pode ser de longa duração, caracterizado por amnésia ligeira e alterações a nível do córtex e hipocampo, não existindo compromisso nas AVD e, manifestando-se pela ausência de sinais e sintomas característicos de DA; (2) estágio precoce ou ligeiro, no qual surgem sintomas como perda de concentração e memória, desorientação e alterações do humor; (3) DA moderada, que se caracteriza por uma amnésia mais significativa, tendo ocorrido o atingimento de áreas do córtex cerebral e, por último, (4) DA severa, na qual há atingimento de todo o córtex cerebral resultando num compromisso cognitivo e funcional mais pronunciado (1).

No que concerne ao tratamento sintomático da demência, existem duas classes farmacológicas que promovem o atraso no desenvolvimento dos sintomas, os inibidores de acetilcolinesterase e os antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA). No entanto, atualmente não existe tratamento curativo para a DA, pelo que se afigura de extrema importância a prevenção de fatores de risco modificáveis (1).

#### **1.1.1.1. Critérios de Diagnóstico**

O diagnóstico da DA tem por base a combinação de critérios clínicos, laboratoriais e imagiológicos. Estes diferem subtilmente, sendo essencialmente definidos pelas manifestações clínicas, laboratoriais, tais como a avaliação de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR) e imagiológicos, através do uso de Tomografia por Emissão de Positrões (PET), nomeadamente, Fluorodesoxiglicose (FDG)-PET e Ressonância Magnética (RM) (23).

Os biomarcadores definem-se como parâmetros fisiológicos, bioquímicos ou anatómicos avaliados *in vivo* que refletem características específicas relacionadas com a fisiopatologia da doença. Atualmente, existem biomarcadores que podem encontrar-se alterados 10 a 20 anos previamente ao desenvolvimento de sintomatologia evidente (1).

No entanto, o diagnóstico definitivo apenas pode ser estabelecido após a avaliação neuropatológica *post-mortem* (24,25).

Os critérios de diagnóstico da DA encontram-se descritos nos anexos 1 a 5.

## **1.2. Insónia**

A insónia apresenta-se como a perturbação do sono mais frequente. É definida como uma perturbação do padrão normal de sono, sendo caracterizada pela dificuldade relativamente à iniciação, consolidação, ou qualidade do sono associada a limitação e/ou prejuízo nas atividades diurnas. Consequentemente, pode ocorrer diminuição do desempenho cognitivo, fadiga ou distúrbios de humor (2,3,26).

A prevalência mundial é variável, estimando-se que a insónia possa estar presente em 5,8%-20% da população de acordo com os critérios de diagnóstico definidos (27).

A etiologia da insónia relaciona-se com fatores que predisõem, precipitam e perpetuam este distúrbio do sono. No entanto, perpetuando-se, pode ocorrer evolução para a cronicidade (2,4). Dentre os fatores de risco associados à insónia encontram-se o sexo feminino, o aumento da idade, o baixo nível socioeconómico e educacional, a separação matrimonial e a viuvez. O consumo de álcool e o uso de hipnóticos também se relacionam com o desenvolvimento de insónia (27,28).

A insónia representa um fator de risco significativo para HTA, DM tipo 2, obesidade e doenças cardiovasculares (4,29).

Bjorøy et al. (2020) demonstraram que as insónias inicial, intermédia e terminal se correlacionam com o uso excessivo de hipnóticos, sugerindo que o aumento da latência do sono pode representar um antecedente importante do tratamento com os mesmos (27). Considerando a tendência crescente da prevalência de insónia, verificou-se, consequentemente, um aumento significativo do uso de hipnóticos (4).

Não obstante, a relevância que lhe é atribuída é habitualmente diminuta, sendo o seu tratamento negligenciado, pelo que pode resultar em sérias repercussões na vida daqueles que vivem com esta condição (4,26).

### **1.2.1. Critérios de Diagnóstico da insónia**

O diagnóstico de insónia crónica é clínico, tendo por base a realização de história clínica, incluindo o diário do sono e de abuso de substâncias (2). A polissonografia constitui um meio complementar de diagnóstico, sendo recomendada aquando da suspeita clínica de outros distúrbios do sono, tais como a Síndrome de Apneia do Sono, a narcolepsia e a perturbação dos movimentos periódicos dos membros, pelo que apresenta um papel fundamental no diagnóstico diferencial (4).

De acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), o diagnóstico de insónia não-orgânica baseia-se na



experiência meramente subjetiva dos indivíduos afetados, considerando que a insónia não-orgânica não tem por base um distúrbio somático reconhecível (4) e que deve ter uma duração mínima de 1 mês. Os critérios de diagnóstico encontram-se descritos no anexo 6.

De acordo com a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (ICSD-3) são apresentados os critérios de diagnóstico, no anexo 7, que implicam a presença de:

1. Distúrbio de sono noturno;
2. Prejuízo nas atividades diurnas.

O distúrbio de sono deve ter uma frequência superior a pelo menos 3 noites por semana, num período de pelo menos 3 meses para que seja classificado como um distúrbio clinicamente relevante (4).

Torna-se importante destacar que a insónia aguda é um distúrbio mais prevalente que a insónia crónica, no entanto, verifica-se melhoria dos sintomas com a cessação do precipitante causal na maioria dos casos. Não obstante, a insónia crónica carece de tratamento sempre que diagnosticada. (4).

### **1.2.2. Tratamento da Insónia**

O tratamento da insónia divide-se em tratamento não-farmacológico e farmacológico.

Smith et al. (2002) compararam a eficácia do tratamento farmacológico da insónia, com recurso a BZD e agonistas dos recetores de BZD com a psicoterapia, através de Terapia Cognitiva Comportamental (TCC), tendo verificado que a eficácia a curto prazo era semelhante (4). Mitchell et al. (2012) conferiram, no entanto, que a longo prazo se verifica uma maior eficácia aquando do uso de TCC comparativamente ao tratamento farmacológico (4).

No que concerne ao uso de hipnóticos, Winkler and Rief, (2015) averiguaram que mais de 60% da resposta à medicação foi também observada com placebo (4). No entanto, é de salientar, o subdiagnóstico e consequentemente, a subutilização de medicação apropriada no tratamento de distúrbios de sono (30).

Assim, o tratamento de primeira linha recomendado baseia-se na TCC. Na eventualidade desta estar indisponível ou não ter sido efetiva, pode-se recorrer ao tratamento farmacológico, nomeadamente com BZD, apesar do seu uso ser comumente verificado na abordagem inicial da insónia (4).

As BZD de semivida curta estão recomendadas no tratamento da insónia devido à sua propriedade indutora de sono. Os principais efeitos consistem na diminuição da latência do sono e no aumento da duração total do sono (31). A Direção-Geral da Saúde (DGS) recomenda o uso de BZD apenas quando a insónia assume carácter patológico, tendo este tratamento uma duração máxima de 4 semanas, incluindo o período de descontinuação (3,4,32), sublinhando que a eficácia das BZD se verifica apenas aquando do tratamento a curto prazo ( $\leq 4$  semanas) (3). Devem ser privilegiadas aquelas que apresentam semivida curta dado apresentarem menor risco de sedação durante a manhã, bem como serem menos propensas ao desenvolvimento de síndrome de privação (4,31). Após a descontinuação terapêutica podem ocorrer sintomas de privação, nomeadamente insónia *rebound* (33).

De destacar que o uso a longo prazo de BZD não é recomendado dado a ausência de evidência e a possibilidade de efeitos adversos, devido à maior probabilidade de desenvolvimento de tolerância e dependência (4,32).

#### **1.2.2.1. Propriedades farmacológicas das BZD**

As BZD constituem a classe farmacológica mais utilizada no tratamento de alterações do sono. Apesar de serem bem toleradas, a sua utilização tem sido condicionada pelo risco de dependência e tolerância, que ocorre com todas as BZD (3,31).

O uso de BZD relaciona-se com as suas propriedades terapêuticas, dentre as quais se destaca o seu efeito sedativo, ansiolítico, miorelaxante, pela redução do tônus muscular, anticonvulsivante, pelo aumento do limiar convulsivo e, amnésico pelo desenvolvimento de amnésia anterógrada (31).

As BZD atuam de forma seletiva nos recetores do tipo A do ácido gama-aminobutírico (GABA), responsáveis pela inibição da transmissão sináptica no SNC (31).

Oswald et al. (1982) descreveram os efeitos do tratamento a longo prazo com BZD na qualidade do sono, evidenciando uma melhoria inicial na qualidade do sono seguida de uma deterioração da mesma após um período de tratamento de 32 semanas. Este declínio na qualidade do sono resulta do efeito *rebound* associado à descontinuação das BZD, ressaltando que a sua utilização em contexto de insónia deve ser restringida a um curto período temporal (31).

Os principais efeitos adversos decorrentes do uso de BZD manifestam-se pela diminuição da vigilância, com consequente sonolência; confusão mental, amnésia anterógrada e descoordenação motora, da qual advém o risco aumentado de quedas (4,31).

Consequentemente, é recomendada a diminuição gradual da dose de forma a evitar sintomas de abstinência como ansiedade, tremores, vertigens, perda de peso e disrupção do padrão de sono normal devido ao aumento do sono de Rapid Eye Movement (REM) (31). Assim, a descontinuação terapêutica, deve ser realizada de forma lenta e progressiva e nunca subitamente (3).

As BZD de semivida longa apresentam uma maior propensão para um efeito sedativo residual, com maior prejuízo a nível psicomotor e mental (34).

No que concerne à população idosa, encontram-se relatados inúmeros efeitos adversos com especial destaque para o declínio cognitivo, amnésia, estado confusional, abuso e dependência, *delirium*, dificuldades respiratórias, ataxia, vertigem, quedas e fraturas, devido ao desequilíbrio e relaxamento muscular e reações paradoxais (distúrbios do sono, ansiedade e agitação), tendo-se verificado uma relação do seu uso com o aumento do risco de suicídio (30).

O uso inadequado de BZD nos idosos ocorre apesar do conhecimento atual sobre o aumento da sensibilidade deste grupo aos efeitos adversos descritos. Esta vulnerabilidade decorre das alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas do envelhecimento, resultando no aumento da sensibilidade dos recetores das BZD, bem como no prolongamento da semivida devido à diminuição da *clearance* e ao aumento de massa gorda verificado nesta população (15,30,34).

Considerando que ocorre prescrição de medicação psicotrópica a aproximadamente 2/3 da população idosa que não apresenta um diagnóstico psiquiátrico, é possível que o risco de interações medicamentosas nocivas resulte do tratamento inadequado com esta classe de fármacos (30).

De salientar que apesar do uso de BZD nesta faixa etária ser desaconselhado, a sua prescrição para distúrbios do sono e ansiedade continua a ser realizada (15,32).

A nível mundial, verifica-se uma variação global no uso de BZD. Entre 2009 e 2019, foi possível verificar uma diminuição nos países da OCDE. No entanto, importa realçar que Portugal se encontra na 6<sup>a</sup> posição no que se refere ao uso crónico de BZD e na 5<sup>a</sup> posição quanto ao uso de BZD de semivida longa (15).

Assim, o uso inadequado de BZD deve ser encarado como um problema de saúde pública dado a sua pertinência (30).

#### **1.2.2.2. BZD e alterações cognitivas**

As BZD caracterizam-se pelas suas propriedades hipnóticas, estando descrita a associação com a deterioração do desempenho cognitivo e défice psicomotor, pelo que estes se apresentam como um dos problemas decorrentes do uso desta classe farmacológica (35).

Dentre os efeitos adversos agudos, verifica-se um detrimento da memória explícita, especificamente no que se refere à memória declarativa e episódica, ocorrendo uma diminuição do processamento da memória (35).

No que concerne à memória e aprendizagem, os efeitos relatados podem ser decorrentes do efeito direto no processamento da memória ou como resultado do efeito sedativo. Assim, verificou-se que estes podem ocorrer dissociadamente, isto é, de forma independente (35).

O uso a curto prazo de BZD pode interferir em diversas áreas cognitivas; interferindo não só com a formação, mas também com a consolidação de memórias recentes, pelo que é responsável pela amnésia anterógrada verificada aquando do uso deste fármaco (36,37).

Após o uso de BZD verifica-se um efeito deletério na memória a longo prazo. Pensa-se que esta perda de memória possa ser devida à ausência de transferência dos eventos da memória de curto prazo para a memória de longo prazo, não ocorrendo, assim, consolidação e, conseqüentemente, armazenamento de memória (36).

Não obstante, o uso de BZD induz distúrbio cognitivo ligeiro caracterizando-se por ser, quer não amnésico quer amnésico, sendo que deste último se observa uma progressão mais célere para DA (38).

A cronicidade do tratamento com BZD reveste-se de especial importância, dado que existe uma ampla distribuição dos recetores GABA-A em inúmeras áreas do SNC incluindo a espinal medula, o cerebelo, áreas límbicas, córtex cerebral e áreas fundamentais na manutenção da integridade da função cognitiva.

Por outro lado, a relação das BZD com o sistema colinérgico, que se encontra interligado com o córtex e com o hipocampo, tem repercussão no armazenamento e recrutamento da memória bem como na atenção e percepção. O sistema colinérgico, por sua vez, também se encontra envolvido na aprendizagem, memória, atenção e função executiva, apresentando uma estreita relação com as vias histaminérgicas, GABAérgicas e do recetor de opióides (39).

O uso crónico de BZD provoca uma infrarregulação dos recetores aos quais se ligam, pelo que ocorre a redução do número destes recetores, encontrando-se, assim, relacionado com o desenvolvimento de declínio cognitivo (38).

A hipótese mais plausível consiste na limitação da capacidade de reserva cognitiva induzida pelo uso a longo prazo de BZD, dado que aquando da presença de lesões cerebrais, numa fase inicial, ocorre recrutamento e criação de redes neuronais acessórias. Estes mecanismos encontram-se diminuídos paralelamente à diminuição da atividade cerebral incitada pelo uso de BZD (38,40).

Crowe et al. (2018), descreveram os efeitos negativos do uso de BZD, a longo prazo, em diversos domínios, nomeadamente na memória de trabalho, velocidade de processamento, atenção dividida, construção visual, memória de curto prazo e linguagem expressiva. De realçar que, após a descontinuação terapêutica, se verificaram défices a nível da memória a curto prazo, velocidade de processamento, construção visual, atenção dividida e sustentada e perceção motora, excetuando apenas a função executiva que não foi afetada (39).

Paterniti et al. (2002) identificaram uma associação positiva entre alterações cognitivas na população idosa e o uso de BZD a longo prazo, relatando uma diminuição do desempenho cognitivo. Esta associação independia de outros fatores, entre eles o sexo e o nível educacional (6).

Barker et al. (2004) verificaram através de uma meta-análise que o tratamento a longo prazo com BZD se associou a alterações cognitivas moderadas a severas em todos os domínios analisados (5).

Wu et al. (2009) verificaram uma relação entre o uso a longo prazo de BZD e o desenvolvimento de demência, descrevendo uma associação com a dose cumulativa de BZD bem como com o tempo de tratamento (7).

Gallacher et al. (2012) descreveram a associação do uso de BZD com o aumento do risco de desenvolvimento de demência apesar de não ter sido demonstrada uma relação dose-resposta com a duração do tratamento (8).

Billioti de Gage et al. (2012) verificaram, através de um estudo prospetivo, uma associação entre o uso de BZD e o desenvolvimento de demência, descrevendo que o uso de BZD se associava a um aumento de 50% do risco de desenvolver demência (9).

Shash et al. (2016) descreveram um risco aumentado de 10% de desenvolvimento de demência aquando do uso de BZD, sendo este risco particularmente superior aquando do uso de BZD de semivida longa quando comparado com o uso de BZD de semivida curta (10).

No entanto, importa realçar que a associação do uso de BZD com o desenvolvimento de demência é controversa. Dado que a insónia e a ansiedade se podem apresentar como sintomas prodrómicos de demência e sendo as BZD utilizadas nessas patologias, poder-se-ia associar os sintomas descritos a estádios precoces de demência, pelo que se torna difícil estabelecer uma relação causal entre o uso de BZD e o desenvolvimento de demência (34).

Em relação à DA propriamente dita, a literatura descreve uma relação controversa entre o uso de BZD e o desenvolvimento de DA, sendo ainda pouco consensual se existe uma relação de causalidade entre estas duas variáveis.

Billioti de Gage et al. (2014) descreveram uma associação positiva, sendo de maior relevo particularmente aquando do uso de longa duração de BZD, sugerindo uma possível associação direta com o desenvolvimento de DA (38).

No entanto, Biétry et al. (2017) não identificaram uma associação entre o uso de BZD e o desenvolvimento de DA, reiterando a ausência de risco de desenvolvimento de DA com o uso de BZD a curto prazo ou a longo prazo (41).

### **1.3. Objetivos e hipóteses**

A literatura existente não apresenta uma associação entre síndrome demencial e uso de BZD de carácter definitivo motivando a realização do presente estudo. Paralelamente, a ausência de literatura relativamente ao uso de BZD no contexto de insónia e a sua relação com DA evidencia a importância do estudo da mesma.

Dado o supramencionado, constata-se que se vive um paradigma em que o tratamento da insónia é realizado, de forma praticamente indissociável, com recurso a BZD.

Considerando a elevada incidência e prevalência da DA e carecendo a mesma de tratamento curativo, torna-se importante identificar se há uma associação entre o uso de BZD a longo prazo no tratamento da insónia e a DA.

O objetivo primordial deste estudo consiste na avaliação da associação do tratamento de longa duração da insónia com BZD e a DA. Assim, pretende-se analisar o recurso a BZD aquando da presença de insónia, bem como o tempo de duração do tratamento, e a sua associação ao desenvolvimento de demência, especificamente DA.

Secundariamente, objetiva-se a avaliação das características da amostra que realizou tratamento com BZD, visando uma melhor compreensão dos grupos avaliados.

## **2. Metodologia de investigação**

A presente revisão sistemática foi elaborada de acordo com a metodologia PRISMA-P 2020 (42).

Os participantes incluídos na revisão são adultos (idade igual ou superior a 18 anos), diagnosticados com insónia. A administração de longa duração (superior a 1 mês) de BZD foi a intervenção estudada, tendo por comparação indivíduos adultos com diagnóstico de insónia nos quais o uso de BZD foi nulo ou inferior a 1 mês.

O resultado principal avaliado na presente revisão foi o desenvolvimento de DA. Os *outcomes* secundários associaram-se à determinação das características da amostra que realizou tratamento com BZD, nomeadamente a idade, sexo, condições de habitação, nível de escolaridade, estatuto socioeconómico, comorbilidades e medicação concomitante. Seguem-se, com maior pormenor, os critérios de elegibilidade definidos para esta revisão:

### **2.1. Critérios de inclusão**

- Participantes adultos (idade igual ou superior a 18 anos);
- Participantes com diagnóstico de insónia;
- Participantes que realizaram tratamento de longa duração com BZD (superior a 1 mês);
- Desenvolvimento de DA após o tratamento com BZD;
- Estudos coorte prospetivos com ou sem grupo controlo;
- Estudos coorte retrospectivos com ou sem grupo controlo;
- Caso exista grupo controlo – participantes que não realizaram tratamento de longa duração com BZD.

### **2.2. Critérios de exclusão**

- Diagnóstico de outro tipo de demência;
- Diagnóstico de outro tipo de distúrbio de sono;
- Ausência de caracterização da DA, especificamente a ausência de diagnóstico de DA ou dos critérios de diagnóstico de DA;

- Ausência de caracterização da insónia, especificamente a ausência de diagnóstico de insónia ou dos critérios de diagnóstico de insónia;
- Diagnóstico de DA prévio ao tratamento com BZD;
- Meta-análises;
- Revisões sistemáticas da literatura;
- Estudos não publicados em português, espanhol, inglês, francês ou italiano.

### **2.3. Pesquisa**

A pesquisa realizada teve por base o recurso às bases de dados PubMed/MEDLINE e Embase objetivando-se reunir os estudos sobre insónia, uso de BZD e diagnóstico de DA. As pesquisas na PubMed/MEDLINE e Embase foram realizadas até agosto de 2021.

Realizou-se uma pesquisa através da combinação dos seguintes termos:

“benzodiazepine\*”; “sedative-hypnotic\*”; “sedative\*”; “sleep medication\*”; “insomnia treatment”; “clonazepam”; “flurazepam”; “temazepam”; “lorazepam”; “alprazolam”; “triazolam”; “zaleplon”; “zolpidem”; “eszopiclone”; “diazepam”; “flunitrazepam”; “lormetazepam”; “nitrazepam”; “oxazepam”; “alzheimer’s disease”; “alzheimer’s dementia”; “alzheimer”; “alzheimer disease”; “alzheimer dementia”; “insomnia”; “sleep disorders”; “Disorders of Initiating and Maintaining Sleep”; “Early Awakening”.

Recorreu-se, de igual forma, ao uso de termos Mesh, tais como: "Hypnotics and Sedatives"[Mesh]; "Benzodiazepines"[Mesh]; “Alzheimer Disease”[Mesh]; "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[Mesh].

Os nomes comerciais das BZD não foram pesquisados dada a disparidade de nomenclatura nos diferentes países.

A estratégia de pesquisa encontra-se detalhada no apêndice 1.

Procedeu-se ainda à pesquisa manual tendo por base as referências bibliográficas de artigos considerados de relevo, de forma a não ocorrer perda de informação.

### **2.4. Seleção de estudos**

A pesquisa inicial foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Embase.

A identificação dos artigos em duplicado realizou-se com recurso ao programa Mendeley Desktop versão 1.19.8.



Paralelamente, realizou-se uma pesquisa tendo por base as referências bibliográficas dos artigos relevantes nesta temática, que não constavam nos resultados das pesquisas das bases de dados supracitadas.

Seguidamente, todos os títulos e resumos da seleção de artigos foram avaliados de forma sistemática e independente por dois revisores (F.T. e M.V.P.). Excluíram-se meta-análises e revisões sistemáticas da literatura.

Na totalidade dos artigos obtidos, figuravam os considerados relevantes, os que não apresentavam resumo e aqueles cuja leitura do resumo se mostrou inconclusiva, tendo sido posteriormente lidos na íntegra.

Por conseguinte, procedeu-se à análise dos artigos à luz dos critérios de inclusão e exclusão.

Contactou-se os autores dos artigos cuja informação de relevo não estava descrita na totalidade bem como os autores dos artigos aos quais o acesso era interdito. Os autores foram contactados no dia 26 de novembro de 2021.

Atendendo aos dados obtidos, realizou-se uma nova análise dos artigos, selecionando os artigos a ser incluídos na revisão sistemática.

## **2.5. Extração de dados**

A extração de dados foi realizada através de uma tabela relativamente a cada um dos estudos incluídos na revisão, na qual figura: autor, título, base de dados, tipo de estudo, país, idioma, data de publicação, revista de publicação, duração do estudo (*follow-up*), caracterização da amostra, incluindo número de participantes e de controlos, caracterização do tratamento com BZD (sexo e idade; BZD de semivida curta, intermédia e longa; tempo de duração do tratamento); caracterização da insónia (insónia inicial e terminal; critérios de diagnóstico), caracterização da DA (critérios de diagnóstico) e resultados.

## **2.6. Avaliação da qualidade dos artigos**

A avaliação da qualidade dos estudos permite aferir a qualidade metodológica de um estudo e determinar a possibilidade de viés através do desenho do estudo e da forma como este foi conduzido e analisado.

A avaliação da qualidade dos estudos em análise foi avaliada através da ferramenta de avaliação proveniente do Joanna Briggs Institute (JBI) – “*JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies*” (43).

## **2.7. Avaliação do risco de viés**

O viés consiste num erro sistemático, condicionando a validade interna e conduzindo, consequentemente, à avaliação incorreta da associação entre uma determinada exposição e o resultado avaliado, pelo que pode ocorrer subestimação ou sobrestimação dos resultados de um estudo.

No que respeita aos estudos não randomizados, especificamente estudos coorte, podem ser considerados vieses de confundimento, de seleção de participantes, na classificação das intervenções, de desvio da intervenção pretendida, da ausência de dados, na medição dos resultados e na seleção dos resultados relatados.

O risco de viés dos estudos em análise foi avaliado através da “*Cochrane collaboration’s tool for assessing risk of bias*”: “*Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I)*” (44). As figuras correspondentes ao risco de viés foram realizadas através da “robvis (Risk Of Bias VISualization) tool” (45).

## **2.8. Estratégia para síntese de dados**

A estratégia utilizada teve por base os dados dos estudos que foram considerados relevantes, de forma sintetizada e concisa. Definimos uma estratégia de apresentação de resultados tentando agrupar a síntese de acordo com dois fatores principais: i) o tipo de estudo e o uso eventual grupos de controlo (e qual o tipo de controlo), dado que as características dos mesmos poderão limitar a valorização e generalização dos resultados; ii) forma de apresentação do resultado principal (risco de desenvolver DA) – tentativa de associar parâmetros considerados similares. A avaliação será realizada de forma quantitativa, sendo o risco de desenvolvimento de DA avaliado segundo Hazard Ratio (HR) e respetivo intervalo de confiança (95%), bem como odds ratio, consoante os dados disponibilizados.

## 3. Resultados

### 3.1. Seleção dos estudos

Da pesquisa nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Embase obteve-se 840 resultados, sendo os resultados respeitantes a cada uma das bases de dados 83 e 757 artigos respetivamente.

Após remoção de 72 artigos em duplicado, perfez-se um total de 768 artigos.

Da pesquisa realizada através de referências bibliográficas em artigos relevantes sobre esta temática obtiveram-se 7 artigos.

Após leitura do título e do *abstract* obteve-se um total de 16 artigos, dos quais 1 constituía um poster e 2 se encontravam com acesso interdito à leitura integral.

Seguidamente, procedeu-se à leitura integral dos artigos eleitos, tendo sido denotada a ausência de informações pormenorizadas relativamente a diversos critérios aquando da verificação dos critérios de inclusão.

Dos 16 autores contactados, obteve-se resposta relativamente a 4 dos 16 artigos. O autor cujo artigo correspondia a um poster foi contactado, no sentido de averiguar a existência de um estudo correspondente.

Após ter sido realizada a leitura dos artigos com os dados obtidos após contacto, foram incluídos 2 artigos na revisão sistemática.

O diagrama PRISMA-P representado na figura 1 resume as etapas de seleção de artigos e as características dos estudos excluídos, em que “NCC” corresponde a “não cumpre requisitos”.

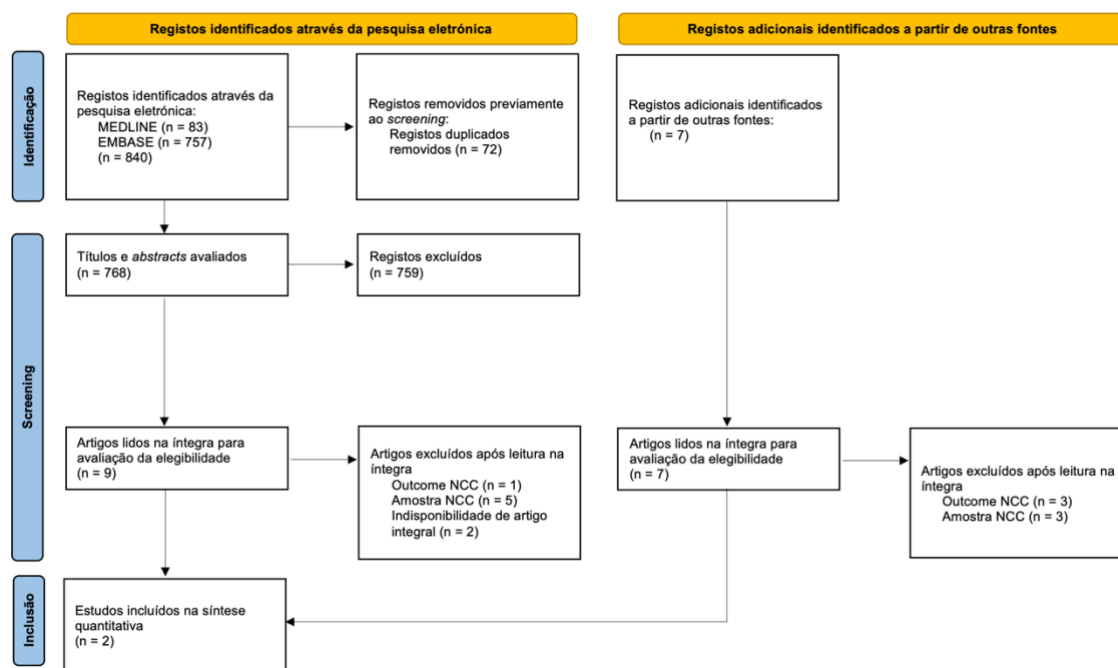


Figura 1 - Diagrama PRISMA-P 2020 do processo de seleção de estudos

### 3.2. Características dos estudos

Os dois estudos incluídos na análise, cujas principais características estão reunidas no apêndice 2, avaliaram a relação entre o uso de BZD e o desenvolvimento de DA (46,47). A presença de insónia nos participantes foi avaliada em ambos os estudos. A informação relativa ao diagnóstico de insónia no estudo Nafti et al. (2020) (47) foi obtida através de contacto com o autor.

Os dois estudos caracterizam-se como coortes, sendo o estudo de Lee et al. (2018) (46) retrospectivo, e o estudo de Nafti et al. (2020) (47) prospetivo.

A duração do *follow-up* foi de 10,97 anos no estudo de Lee et al. (2018) (46) enquanto no estudo de Nafti et al. (2020) (47) a duração média foi de 5,4 anos (3,4 - 11,4 anos).

Os dois estudos incluíram um total de 273 451 participantes, sendo 268 170 participantes do estudo de Lee et al. (2018) (46) e 5 281 participantes do estudo de Nafti et al. (2020) (47).

O número total de participantes com insónia no estudo de Nafti et al. (2020) (47) foi de 254 participantes, sendo o grupo controlo constituído por 186 participantes e o grupo que realizou tratamento com BZD constituído por 68 participantes.

De salientar que o estudo de Lee et al. (2018) (46) apresenta o número de participantes com diagnóstico de insónia segundo “pessoas-ano”, totalizando 2 844 200 pessoas-ano,

sendo o grupo controlo constituído por 2 839 761 pessoas-ano e o grupo que realizou tratamento com BZD constituído por 4 439 pessoas-ano.

A idade dos participantes foi igual ou superior a 50 anos no estudo de Lee et al. (2018) (46) e igual ou superior a 65 anos no estudo de Nafti et al. (2020) (47).

O tratamento com BZD foi avaliado através da consulta dos dados existentes no National Health Insurance Service (NHIS) no estudo de Lee et al. (2018) (46). No estudo de Nafti et al. (2020) (47) o tratamento com BZD foi avaliado através de uma de duas formas: entrevista ou questionário preenchido pelo participante.

O estudo de Lee et al. (2018) (46) especifica a dose de BZD utilizada, tendo sido estratificada segundo “Dose Diária Definida” (DDD) (dose média diária de manutenção, de determinada substância ativa, na sua principal indicação terapêutica, em adultos). O tratamento com BZD foi considerado quando DDD igual ou superior a 30. Atendendo à possibilidade de causalidade reversa, considerou-se os participantes não foram expostos a BZD até 5 anos após a prescrição > 30 DDD, sendo apenas considerados expostos após esse período temporal.

A classificação de BZD consoante a sua semivida encontra-se detalhada apenas no estudo de Lee et al. (2018) (46) tendo-se verificado o uso de BZD de semivida curta em 2 221 pessoas-ano, de semivida intermédia em 1 424 pessoas-ano e de semivida longa em 794 pessoas-ano.

O tratamento com BZD foi superior a um mês nos dois estudos (46,47). No estudo de Lee et al. (2018) (46) considerou-se que a exposição a BZD ocorreu até o estudo ser finalizado, enquanto no estudo de Nafti et al. (2020) (47) o fim da exposição a BZD é indeterminado dado o tratamento com BZD ter sido avaliado através de entrevista ou questionário, não sendo alvo de avaliação adicional.

Os critérios de diagnóstico de insónia estabelecidos por Lee et al. (2018) (46) basearam-se na CID-10. Os critérios utilizados no estudo de Nafti et al. (2020) (47) tiveram por base a história clínica. Assim, foram questionados os seguintes parâmetros: “dificuldade em adormecer”, “acordar mais cedo do que o desejado”, “tendência para dormir durante o dia todo”, “sensação de cansaço constante”, sendo que 104 participantes apresentavam apenas insónia inicial, 75 participantes apenas insónia terminal e 75 participantes insónia inicial e terminal concomitantemente.

Os critérios de diagnóstico de DA estabelecidos por Lee et al. (2018) (46) basearam-se na CID-10, sendo que Nafti et al. (2020) (47) se baseou nos critérios de diagnóstico de DA do National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA).

### 3.3. Qualidade

A qualidade dos estudos analisados encontra-se descrita na Tabela 1, em que “S” corresponde a “sim”, “N” corresponde a “não” e “I” corresponde a “incerto”. As questões podem ser consultadas no anexo 8. Os dois estudos foram incluídos com base nos parâmetros descritos.

Tabela 1 - Avaliação dos parâmetros de qualidade dos artigos incluídos (Questionário de avaliação da qualidade de estudos coorte – JBI)

| Autor, Ano  | Questões |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | Decisão  |
|-------------|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------|
|             | 1        | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |          |
| Lee, 2018   | N        | S | S | S | S | S | S | S | S | S  | S  | Incluído |
| Nafti, 2020 | N        | S | N | S | S | S | S | I | S | N  | S  | Incluído |

### 3.4. Risco de Viés

A avaliação do risco de viés dos estudos analisados encontra-se detalhada nas figuras 2 e 3, realizadas através da “robvis (Risk Of Bias VISualization) tool” (45).

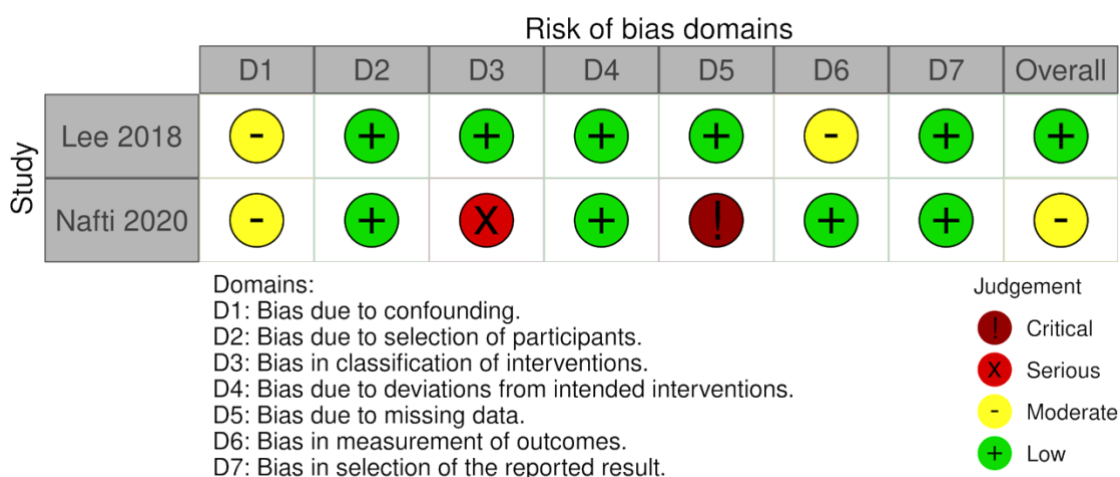


Figura 2 - Avaliação dos diferentes fatores de risco de viés dos estudos incluídos na análise

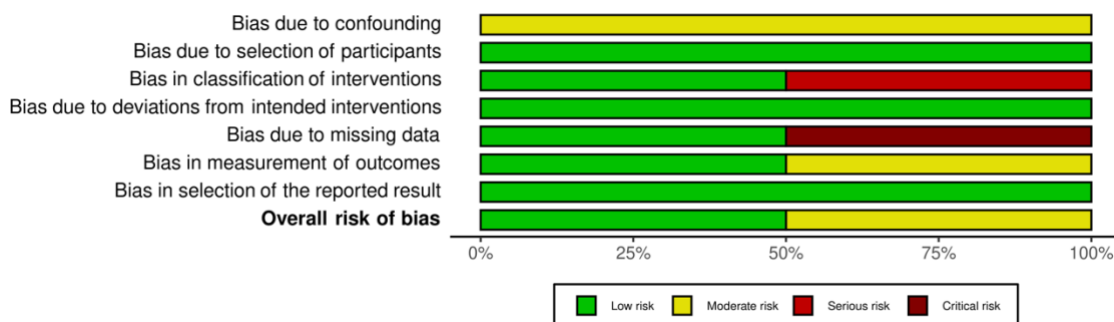


Figura 3 - Avaliação do risco de viés em valor percentual dos estudos incluídos na análise

### 3.5. Outcome primário

#### 3.5.1. DA

O desenvolvimento de DA consistiu no outcome avaliado nos dois estudos.

Lee et al. (2018) (46) avaliaram a presença de DA após o tratamento com BZD em doentes com insónia, tendo encontrado uma associação positiva estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre estas duas variáveis (BZD e DA). O tratamento foi igual ou superior a 30 DDD apresentando um tempo médio de *follow-up* de 10,97 anos. O risco de desenvolver DA mostrou-se significativamente superior aquando do uso de hipnóticos, independentemente da classe de hipnóticos utilizada (HR: 1,79).

Relativamente ao tratamento específico com BZD, utilizaram-se três modelos para o cálculo do HR, sendo o primeiro referente ao HR sem ajuste às comorbilidades, o segundo ajustado ao sexo, DM, HTA, hiperlipidemia, doença cerebrovascular e valor do seguro de saúde individual e o terceiro ajustado à ansiedade, depressão, distúrbios psicóticos e às comorbilidades mencionadas no segundo modelo. No grupo que realizou tratamento com BZD de semivida curta, obteve-se valores de HR: 2,04 (modelo 1), HR: 2,05 (modelo 2) e HR: 2,00 (modelo 3). No grupo que realizou tratamento com BZD de semivida intermédia, obteve-se valores de HR: 2,25 (modelo 1), HR: 2,18 (modelo 2) e HR: 2,01 (modelo 3). No grupo que realizou tratamento com BZD de semivida longa, obteve-se valores de HR: 2,06 (modelo 1), HR: 1,98 (modelo 2) e HR: 1,82 (modelo 3). Assim, verificou-se um maior risco de desenvolvimento de DA aquando do tratamento com BZD de semivida intermédia (HR: 2,01) comparativamente ao tratamento com BZD de semivida curta (HR: 2,00) e BZD de semivida longa (HR: 1,82), embora o risco seja significativo independentemente da semivida.

Os valores de HR apresentados encontram-se ajustados ao sexo e às seguintes comorbidades: DM, HTA, hiperlipidemia, doenças cerebrovasculares, ansiedade, depressão e perturbação psiquiátrica, bem como ao valor do seguro de saúde individual.

Nafti et al. (2020) (47) avaliaram a presença de DA após o tratamento com BZD em doentes com insônia, não tendo verificado uma associação entre estas duas variáveis (BZD e DA). O tratamento foi superior a um mês apresentando um tempo médio de *follow-up* de 5,4 anos. Não se demonstrou nenhuma associação entre a incidência de DA e o tratamento com BZD. No entanto, o estudo sugere que os efeitos das BZD parecem agravar a expressão clínica do estágio inicial de demência.

Realça-se que Nafti et al. (2020) (47) descreveram uma associação positiva, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), entre o desenvolvimento de compromisso cognitivo “não demência” e o tratamento com BZD, na população total avaliada, onde se incluem participantes com e sem diagnóstico de insônia. Utilizaram-se três modelos para o cálculo do HR, sendo o primeiro ajustado à idade (HR: 1,36), o segundo ajustado ao sexo e ao nível de escolaridade (HR: 1,38) e o terceiro ajustado aos hábitos tabágicos e etílicos, atividade física, depressão, enfarte agudo do miocárdio, HTA, acidente vascular cerebral, DM e tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (HR: 1,32).

Não obstante, não se demonstrou nenhuma associação entre o desenvolvimento de DA e o tratamento com BZD, na população total avaliada, onde se incluem participantes com e sem diagnóstico de insônia. Utilizaram-se os três modelos supracitados para o cálculo do HR, obtendo-se os seguintes resultados: modelo 1 (HR: 0,89), modelo 2 (HR: 0,85) e modelo 3 (HR: 0,84).

### **3.6. Outcomes secundários**

#### **3.6.1. Características da amostra**

##### **3.6.1.1. Idade**

No estudo de Nafti et al. (2020) (47) os participantes que realizaram tratamento com BZD apresentavam uma idade ligeiramente superior embora muito similar ( $75,1 \pm 6,7$  anos vs  $74,1 \pm 6,4$  anos,  $p < 0,001$ ), tendo-se verificado um aumento do uso de BZD paralelamente ao aumento da idade, tendo sido o único estudo a apresentar este dado.



### **3.6.1.2. Sexo**

No estudo de Lee et al. (2018) (46) a amostra que realizou tratamento com BZD do sexo feminino era superior comparativamente ao grupo controlo (56,21% vs 43,70%,  $p<0,01$ ), apresentando o estudo de Nafti et al. (2020) (47) uma tendência semelhante (72.8% vs 59.8%,  $p<0,001$ ) pelo que, o tratamento com BZD apresentou predomínio no sexo feminino, em ambos os estudos.

### **3.6.1.3. Condições de habitação**

No estudo de Nafti et al. (2020) (47) verificou-se que o tratamento com BZD apresentou um ligeiro predomínio nos doentes institucionalizados, sendo que 12% ( $p<0,001$ ) dos participantes que realizou tratamento com BZD se encontravam institucionalizados comparativamente ao grupo controlo onde apenas 3% ( $p<0,001$ ) dos participantes se encontravam institucionalizados, tendo sido o único estudo a apresentar este dado.

### **3.6.1.4. Nível de escolaridade**

O tratamento com BZD apresentou predomínio nos participantes com menor nível de escolaridade ( $9,6 \pm 4,1$  anos de escolaridade,  $p<0,001$ ) comparativamente ao grupo controlo ( $10,8 \pm 3,7$  anos de escolaridade,  $p<0,001$ ) no estudo de Nafti et al. (2020) (47) tendo sido o único estudo a apresentar este dado.

### **3.6.1.5. Estatuto socioeconómico**

O tratamento com BZD apresentou predomínio nos participantes com menor estatuto socioeconómico no estudo de Lee et al. (2018) (46), Apesar de ter sido o único estudo a apresentar este dado, não apresenta o valor percentual correspondente.

### **3.6.1.6. Comorbilidades**

Os participantes que realizaram tratamento com BZD apresentavam um maior número de comorbilidades, comparativamente ao grupo controlo, em ambos os estudos.

No estudo de Nafti et al. (2020) (47) avaliaram-se as seguintes comorbilidades: depressão (21% vs 7%,  $p<0,001$ ), doenças vasculares, nomeadamente, enfarte agudo do miocárdio (33% vs 24%,  $p<0,001$ ), HTA (40% vs 35%,  $p=0,03$ ) e acidente vascular cerebral (12% vs 7%,  $p<0,001$ ).

No estudo de Lee et al. (2018) (46) as comorbilidades avaliadas, com valor estatisticamente significativo, foram as seguintes: DM (26,63% vs 18,62%,  $p<0,01$ ), HTA (61,83% vs 43,25%,  $p<0,01$ ), hiperlipidemia (35,38% vs 18,76%,  $p<0,01$ ), doença cerebrovascular (14,28% vs 7,46%,  $p<0,01$ ), ansiedade (25,55% vs 3,49%,  $p<0,01$ ) e depressão (10,07% vs 1,84%,  $p<0,01$ ).

#### **3.6.1.7. Medicação**

No estudo de Nafti et al. (2020) (47) os participantes que realizaram tratamento com BZD apresentavam níveis superiores de tratamento com anti-inflamatórios não esteroides comparativamente ao grupo controlo (59% vs 53%,  $p<0,01$ ), tendo sido o único estudo a apresentar este dado.

## 4. Discussão

Na presente revisão sistemática, procurou-se aprofundar o atual conhecimento sobre a associação do tratamento de longa duração da insónia com BZD e a DA. Por conseguinte, procedeu-se a uma pesquisa de forma a obter uma visão abrangente sobre os possíveis efeitos deletérios decorrentes do tratamento de longa duração com BZD e, mais especificamente, do risco de desenvolvimento de DA aquando do tratamento com esta classe farmacológica, na presença de insónia. Os critérios de inclusão e de exclusão foram definidos, delineados e aplicados de forma rigorosa e criteriosa, tendo sido selecionados dois estudos coorte, um prospetivo e um retrospectivo, que foram incluídos na síntese narrativa de resultados. O tratamento com BZD foi superior a um mês em ambos os estudos (46,47). O estudo de Lee et al. (2018) (46) verificou um risco significativo de desenvolvimento de DA aquando do tratamento com BZD, independentemente da semivida das BZD, enquanto no estudo de Nafti et al. (2020) (47) a incidência de DA não se correlacionou com o tratamento com BZD. Realça-se, no entanto, que Nafti et al. (2020) (47) demonstraram uma associação positiva entre o desenvolvimento de compromisso cognitivo e o tratamento com BZD.

A análise dos *outcomes* secundários, em ambos os estudos (46,47), permitiu aferir que o tratamento com BZD apresenta uma maior prevalência no sexo feminino. Por outro lado, o grupo que realizou tratamento com BZD apresentava um maior número de comorbilidades, incluindo depressão, doença cardiovascular e HTA. De realçar que o sexo feminino e as comorbilidades apresentadas são fatores de risco identificados para o desenvolvimento de DA (1,48,49).

Dos resultados avaliados apenas no estudo de Nafti et al. (2020) (47) foi possível verificar que o tratamento com BZD aumentava consoante o aumento da idade, apresentando predomínio nos participantes institucionalizados e com menor nível de escolaridade. O tratamento com anti-inflamatórios não esteroides era superior naqueles que faziam tratamento com BZD. Considerando a presença de um maior número de comorbilidades que, por si só, constituem fatores de risco para o desenvolvimento de DA, o tratamento com BZD representa um risco acrescido nesta população.

Dos resultados avaliados apenas no estudo de Lee et al. (2018) (46) verificou-se que a amostra que realizou tratamento com BZD apresentava menor estatuto socioeconómico. Atendendo a que o menor estatuto socioeconómico se associa a um menor nível de escolaridade e, constituindo este um fator de risco modificável de DA, é possível que esta característica interfira na relação com o desenvolvimento de DA, demonstrado neste estudo (49,50).

Durante a realização da revisão, as dificuldades foram notórias no que concerne à quantidade e qualidade de estudos existentes até à data. Pese embora o tratamento com BZD apresente uma elevada prevalência, os estudos relativamente a esta classe farmacológica revelam-se escassos. As amostras dos estudos analisados (46,47) apresentavam um número de participantes com insónia significativamente diferente (7 862 vs 254) não permitindo uma comparação rigorosa dos resultados. De salientar que face à apresentação dos dados dos participantes com insónia no estudo de Lee et al. (2018) (46) segundo “pessoas-ano”, surge, de igual forma, uma maior dificuldade aquando da comparação das amostras dos dois estudos.

O tempo de *follow-up* de cada um dos estudos também se mostrou díspar (5,4 anos vs 10,97 anos) pelo que pode ter enviesado os resultados apresentados dado que, no estudo que não encontrou relação entre BZD e DA (47), o tempo médio de *follow-up* era significativamente inferior (aproximadamente metade) comparativamente ao estudo que verificou a associação entre BZD e DA (46).

Por outro lado, os critérios de diagnóstico utilizados no que respeita à insónia e à DA foram distintos, apresentando sensibilidades e especificidades díspares reduzindo, por conseguinte, a efetividade da análise conjunta dos resultados. O estudo de Nafti et al. (2020) (47), apenas utilizou critérios clínicos aquando do diagnóstico de insónia, tendo sido o estudo que não encontrou resultados significativos relativamente à associação em análise, contrariamente ao estudo de Lee et al. (2018) (46), que realizou o diagnóstico de insónia segundo os critérios da CID-10.

De salientar que os estudos analisados eram observacionais (coortes), não obedecendo ao rigor metodológico dos ensaios clínicos randomizados, pelo que existem limitações que lhes estão associadas, tais como a perda de *follow-up*. Desta forma, destaca-se, a inexistência de estudos com intervenção que permitam a confirmação da hipótese que está a ser colocada.

O estudo de Lee et al. (2018) (46) considerou um período de desfasamento de 5 anos entre o início do tratamento com BZD e o momento em que a amostra foi considerada exposta ao tratamento. No entanto, reconhece como limitação a possibilidade de causalidade reversa, face à eventualidade de poderem surgir sintomas prodrómicos de DA, como a insónia, num período prévio ao aparecimento de demência sintomática superior a dez anos. A possibilidade de causalidade reversa também foi referida no estudo de Nafti et al. (2020) (47).

Tendo em conta que no estudo de Lee et al. (2018) (46) o tratamento com BZD foi avaliado através da consulta dos dados de prescrição existentes no NHIS, pode ter existido uma diferença significativa entre a prescrição de BZD e a sua administração.

Relativamente à qualidade dos artigos, no estudo de Lee et al. (2018) (46), apenas uma das onze questões avaliadas obteve um resultado compatível com potencial risco de viés, devido às diferenças existentes entre o grupo que realizou tratamento com BZD e o grupo controlo.

No estudo de Nafti et al. (2020) (47), quatro das onze questões avaliadas obtiveram resultados que potenciam o risco de viés. O grupo que realizou tratamento com BZD e o grupo controlo apresentavam características que diferiam entre si, a exposição a BZD foi avaliada através de entrevista ou questionário preenchido pelo participante o que pode não ter refletido a exposição ao tratamento com BZD, o tempo de *follow-up* médio foi de 5,4 anos o que pode não ter sido suficiente para o desenvolvimento de DA e ocorreu perda de *follow-up* de uma elevada percentagem relativamente à amostra inicial.

Relativamente ao risco de viés, ambos os estudos (46) apresentam um risco moderado de viés de confundimento. O estudo de Lee et al. (2018) (46) não incluiu os fatores relacionados com o estilo de vida, tais como os hábitos tabágicos e etílicos. No estudo de Nafti et al. (2020) (47) não foi avaliada a presença de ansiedade, traumatismo crânioencefálico, exposição a anticolinérgicos ou outros distúrbios de sono. Considera-se, ainda, que os fatores avaliados nomeadamente, a HTA, DM e tratamento com anti-inflamatórios não esteroides, podem ter sido alvo de modificação durante o período de *follow-up*, o que pode fundamentar, em parte, os resultados apresentados.

O estudo de Lee et al. (2018) (46), sendo retrospectivo, apresenta um risco moderado de viés na avaliação dos resultados, dado o conhecimento a priori dos participantes que realizaram tratamento com BZD.

O estudo de Nafti et al. (2020) (47) apresenta um risco grave de viés na classificação da intervenção estudada. Os autores do estudo em análise, referem que o tratamento com BZD foi avaliado através de entrevista ou questionário preenchido pelo participante, sendo que esta informação não foi sujeita a validação adicional pelo que carecia de informação sobre o padrão de uso de BZD bem como dose, exposição intermitente ou exposição a um múltiplo número de BZD, pelo que os resultados podem ter sido subestimados.

O estudo de Nafti et al. (2020) (47) refere a desistência de uma elevada percentagem (27,2%) da amostra no início do estudo. Estes participantes apresentavam uma maior prevalência de tratamento com BZD o que pode ter subestimado os resultados, resultando num risco crítico de viés devido à ausência de dados.

Apesar das limitações identificadas associadas ao estudo de Nafti et al. (2020) (47), optou-se pela sua inclusão na presente revisão por vários motivos: i) a relevância destes

dados perante escassez verificada na literatura científica; ii) o tipo de estudo apresenta particular importância para a temática em causa; iii) dado que, apesar de não ter sido encontrada uma associação significativa entre o uso de BZD na insónia e DA, os autores encontraram uma ligação com o aparecimento de deterioração cognitiva, achado também importante para os objetivos desta revisão sistemática.

Face ao exposto, considera-se que o estudo Lee et al. (2018) (46) apresenta um risco de viés inferior, bem como uma qualidade superior, pelo que os resultados obtidos neste estudo carecem de uma maior valorização, dado o nível superior de confiança que lhe foi atribuído, comparativamente ao estudo de Nafti et al. (2020) (47).

Quanto à literatura existente, os dados são igualmente contraditórios em estudos que versaram o mesmo tema, mas que não obedeciam aos critérios de inclusão:

- i) Imfeld et al. (2015) não identificaram uma associação entre o uso a longo prazo de BZD e o desenvolvimento de DA. Descreveram, ainda, que a possível associação demonstrada na literatura existente poderia estar relacionada com o uso de BZD em estádios precoces de demência o que justificaria os resultados encontrados (51);
- ii) Gray et al. (2016) não identificaram uma associação significativa entre o uso de BZD e o desenvolvimento de DA independentemente do nível de exposição (52);
- iii) No entanto, Jeong et al. (2021) identificaram um risco aumentado de desenvolver DA aquando do uso de BZD de semivida longa, realçando que o risco de demência também se relaciona com o aumento da concentração sérica de BZD de semivida longa nos idosos (53).

As alterações no ciclo sono-vigília e no ritmo circadiano ocorrem num estágio precoce da DA em cerca de 40% dos doentes (54). É de especial relevância realçar que a insónia se pode apresentar como pródromo da DA, podendo, também, ser uma manifestação da mesma (54–56). Por outro lado, a insónia associa-se ao desenvolvimento de compromisso cognitivo, estando descrita a relação entre qualidade de sono insuficiente e atrofia cortical, pelo que existe uma relação bidirecional entre insónia e distúrbios cerebrais (4). Foi demonstrada a associação entre a disrupção de sono de ondas lentas e o aumento de níveis de beta-amilóide, estabelecendo-se a privação de sono como fator de risco da doença demencial. (55). Pase et al. (2017) demonstraram que sendo os neurónios colinérgicos ativados durante o sono REM e, sendo a perda do funcionamento colinérgico uma característica da DA, a alteração do sono REM constitui um argumento a favor do desenvolvimento de demência, verificando-se, uma relação similarmente

Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática

bidirecional entre a insónia e, mais especificamente, a DA (55,57,58). Esta dicotomia manifesta-se pela difícil distinção da etiologia e manifestações da doença.

Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática



## 5. Conclusão

A presente revisão sistemática emerge face à ausência de literatura mais segura quanto à associação entre o tratamento de longa duração da insónia com BZD e o desenvolvimento de DA. Considerando os resultados apresentados, perante a escassez dos achados, não parece possível estabelecer uma associação robusta e consistente entre as duas variáveis estudadas, pelo que o risco de desenvolvimento de DA aquando do uso de BZD na presença de insónia se mantém incerto. No entanto, os resultados continuam a apoiar uma possível associação entre a DA e o uso de BZD na insónia. O estudo com maior *follow-up* evidencia um risco significativo de desenvolvimento de DA, pelo que constitui a premissa necessária para prosseguir o estudo desta questão. A ausência de resultados mais uniformes advém, virtualmente, da escassez de estudos e do desenho dos mesmos resultando nas lacunas evidenciadas.

O tratamento de longa duração com BZD não é recomendado dado a ausência de evidência e a possibilidade de efeitos adversos, no entanto foi possível verificar que apresenta uma elevada prevalência pelo que o estudo das suas implicações se reveste de especial importância. Não obstante, a DA apresenta-se como a principal causa de demência, carecendo de tratamento curativo pelo que permanece fundamental a elucidação dos eventuais fatores de risco modificáveis, em especial, o tratamento com BZD.

Face ao número reduzido de estudos realizados nesta área e, atendendo à pertinência desta temática, a necessidade de investigação futura revela-se premente. No entanto, é de especial relevo a realização de novos estudos dando-se primazia ao rigor e exatidão necessários. Nesse sentido, verifica-se a necessidade de estudos longitudinais prospetivos com amostras de maior dimensão, apresentando um tempo de *follow-up* mais amplo e semelhante, bem como um controlo minucioso de potenciais fatores de confundimento. Realça-se, ainda, a necessidade de uniformização dos critérios de diagnóstico de insónia e de DA. O tratamento com BZD carece, igualmente, de uma avaliação mais precisa e fidedigna. Considerando que a insónia se pode apresentar como sintoma prodrómico da DA, a possibilidade de causalidade reversa deve ser tida em consideração no delineamento de estudos futuros.

Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática

## 6.Referências Bibliográficas

1. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Dec;25(24):5789.
2. Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care*. 2020 Mar;26(4 Suppl):S76–84.
3. Direção-Geral da Saúde. Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2013. pp. 1–15.
4. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017 Dec;26(6):675–700.
5. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2004;18(1):37–48.
6. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Jun;22(3):285–93.
7. Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Jul;17(7):614–20.
8. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. 2012 Oct;66(10):869–73.
9. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012 Sep;345:e6231.
10. Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, et al. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement*. 2016 May;12(5):604–13.
11. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. 2018.
12. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):59–70.

13. Santana I, Farinha F, Freitas S, Rodrigues V, Carvalho A. Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: estimativas da prevalência e dos encargos financeiros com a medicação. *Acta Med Port.* 2015 Mar-Apr; 28(2):182-188.
14. Oh ES, Rabins PV. Dementia. *Ann Intern Med.* 2019 Sep;171(5):ITC33-48.
15. OECD. *Health at a Glance 2021: OECD Indicators.* Paris: OECD Publishing; 2021.
16. World Health Organization. *Global status report on the public health response to dementia.* Geneva: World Health Organization; 2021.
17. Nichols E, Reinig N, Vos T, Abdoli A, Abosetugn EA. Global mortality from dementia: Application of a new method and results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Alzheimers Dement (N Y).* 2021;7(1):1-28.
18. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Aug;2(8):775-6.
19. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurologia.* 2017 Oct;32(8):523-32.
20. World Health Organisation. *Global action plan on the public health response to dementia, 2017-2025.* Geneva: World Health Organization; 2017.
21. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al.; GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020 Oct;396(10258):1204-22.
22. Silva MV, Loures CM, Alves LC, de Souza LC, Borges KB, Carvalho MD. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019 May;26(1):33.
23. Hategan A, Xiong GL. Major or Mild Neurocognitive Disorder Due to Alzheimer Disease. In: Hategan A, Bourgeois J, Hirsch C, Giroux C, editors. *Geriatric Psychiatry.* Cham: Springer; 2018.
24. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000 Res.* 2018 Jul;7(0):1-9.
25. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2019 Aug;14(1):32.

26. Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Family Med Prim Care*. 2016 Oct-Dec;5(4):780–4.
27. Bjorøy I, Jørgensen VA, Pallesen S, Bjorvatn B. The Prevalence of Insomnia Subtypes in Relation to Demographic Characteristics, Anxiety, Depression, Alcohol Consumption and Use of Hypnotics. *Front Psychol*. 2020 Mar;11(March):527.
28. Cavadas LF, Ribeiro L. Abordagem da insónia secundária do adulto nos cuidados de saúde primários. *Acta Med Port*. 2011 Jan-Feb;24(1):135–44.
29. Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: insomnia and Sleep. *Mo Med*. 2019 Jan-Feb;116(1):68–75.
30. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Oct;18(10):89.
31. Ritter J. Rang & Dale's Pharmacology. 9th ed. 2020.
32. Enomoto M, Kitamura S, Tachimori H, Takeshima M, Mishima K. Long-term use of hypnotics: analysis of trends and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Jan - Feb;62(62):49–55.
33. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: Pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev*. 2018 Apr;70(2):197–245.
34. Picton JD, Marino AB, Nealy KL. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health Syst Pharm*. 2018 Jan;75(1):e6–12.
35. Vermeeren A, Coenen AM. Effects of the use of hypnotics on cognition. *Prog Brain Res*. 2011;190:89–103.
36. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub*. 2010 Mar;22(1):90–3.
37. Curran HV. Tranquillising memories: a review of the effects of benzodiazepines on human memory. *Biol Psychol*. 1986 Oct;23(2):179–213.
38. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014 Sep;349(September):g5205.

39. Crowe SF, Stranks EK. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2018 Nov;33(7):901–11.
40. Pariente A, de Gage SB, Moore N, Bégaud B. The Benzodiazepine-Dementia Disorders Link: Current State of Knowledge. *CNS Drugs*. 2016 Jan;30(1):1–7.
41. Biétry FA, Pfeil AM, Reich O, Schwenkglens M, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease: A Case-Control Study Based on Swiss Claims Data. *CNS Drugs*. 2017 Mar;31(3):245–51.
42. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar;372(71):n71.
43. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>
44. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919.
45. McGuinness LA, Higgins JP. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*; 2020. pp. 1–7.
46. Lee J, Jung SJ, Choi JW, Shin A, Lee YJ. Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018 Sep;13(9):e0204413.
47. Nafti M, Sirois C, Kröger E, Carmichael PH, Laurin D. Is Benzodiazepine Use Associated With the Risk of Dementia and Cognitive Impairment-Not Dementia in Older Persons? The Canadian Study of Health and Aging. *Ann Pharmacother*. 2020 Mar;54(3):219–25.
48. Podcasy JL, Epperson CN. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016 Dec;18(4):437–46.
49. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. London, England: Alzheimer's Disease International; 2021.

50. American Psychological Association. Education and Socioeconomic Status. APA Publishing [Internet]. 2017 Jul;2. Available from: <https://www.apa.org/pi/ses/resources/publications/factsheet-education.pdf>
51. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf.* 2015 Oct;38(10):909–19.
52. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ.* 2016 Feb;352:i90.
53. Jeong W, Joo JH, Kim H, Kim YK, Park EC, Jang SI. Association Between the Use of Hypnotics and the Risk of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2021;81(4):1381–9.
54. Naismith SL, Lewis SJ, Rogers NL. Sleep-wake changes and cognition in neurodegenerative disease. *Prog Brain Res.* 2011;190:21–52.
55. Ferini-Strambi L, Galbiati A, Casoni F, Salsone M. Therapy for Insomnia and Circadian Rhythm Disorder in Alzheimer Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2020 Feb;22(2):4.
56. Xu W, Tan CC, Zou JJ, Cao XP, Tan L; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Insomnia Moderates the Relationship Between Amyloid- $\beta$  and Cognitive Decline in Late-Life Adults without Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2021;81(4):1701–10.
57. Pase MP, Himali JJ, Grima NA, Beiser AS, Satizabal CL, Aparicio HJ, et al. Author response: sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology.* 2018 Mar;90(10):487.
58. Kang DW, Lee CU, Lim HK. Role of sleep disturbance in the trajectory of Alzheimer's disease. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017 May;15(2):89–99.
59. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. World Health Organization; 1993.
60. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984 Jul;34(7):939–44.

Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática



## 7. Apêndices

### 7.1. Apêndice 1 – Estratégia de Pesquisa

A estratégia de pesquisa utilizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Embase encontra-se descrita de seguida.

A pesquisa na PubMed/MEDLINE foi realizada até agosto de 2021, tendo sido obtido um total de 83 artigos após a combinação de três pesquisas.

PubMed/MEDLINE

Pesquisa 1

"Hypnotics and Sedatives"[MeSH Terms] OR "Benzodiazepines"[MeSH Terms] OR "benzodiazepine\*" [All Fields] OR "sedative hypnotic\*" [All Fields] OR "sedative\*" [All Fields] OR "sleep medication\*" [All Fields] OR "insomnia treatment" [All Fields] OR "clonazepam" [All Fields] OR "flurazepam" [All Fields] OR "temazepam" [All Fields] OR "lorazepam" [All Fields] OR "alprazolam" [All Fields] OR "triazolam" [All Fields] OR "zaleplon" [All Fields] OR "zolpidem" [All Fields] OR "eszopiclone" [All Fields] OR "diazepam" [All Fields] OR "flunitrazepam" [All Fields] OR "lormetazepam" [All Fields] OR "nitrazepam" [All Fields] OR "oxazepam" [All Fields]

N= 125 573

Pesquisa 2

"Alzheimer Disease"[MeSH Terms] OR "alzheimer's disease" [All Fields] OR "alzheimer's dementia" [All Fields] OR "alzheimer" [All Fields] OR "Alzheimer Disease" [All Fields] OR "alzheimer dementia" [All Fields]

N= 180 861

Pesquisa 3

"Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[MeSH Terms] OR "insomnia" [All Fields] OR "sleep disorders" [All Fields] OR "Disorders of Initiating and Maintaining Sleep" [All Fields] OR "Early Awakening" [All Fields]

N= 44 862

### Pesquisa 1+2+3

("Hypnotics and Sedatives"[MeSH Terms] OR "Benzodiazepines"[MeSH Terms] OR "benzodiazepine\*" [All Fields] OR "sedative hypnotic\*" [All Fields] OR "sedative\*" [All Fields] OR "sleep medication\*" [All Fields] OR "insomnia treatment" [All Fields] OR "clonazepam" [All Fields] OR "flurazepam" [All Fields] OR "temazepam" [All Fields] OR "lorazepam" [All Fields] OR "alprazolam" [All Fields] OR "triazolam" [All Fields] OR "zaleplon" [All Fields] OR "zolpidem" [All Fields] OR "eszopiclone" [All Fields] OR "diazepam" [All Fields] OR "flunitrazepam" [All Fields] OR "lormetazepam" [All Fields] OR "nitrazepam" [All Fields] OR "oxazepam" [All Fields]) AND ("Alzheimer Disease"[MeSH Terms] OR "alzheimer's disease" [All Fields] OR "alzheimer's dementia" [All Fields] OR "alzheimer" [All Fields] OR "Alzheimer Disease" [All Fields] OR "alzheimer dementia" [All Fields]) AND ("Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[MeSH Terms] OR "insomnia" [All Fields] OR "sleep disorders" [All Fields] OR "Disorders of Initiating and Maintaining Sleep" [All Fields] OR "Early Awakening" [All Fields])

N= 83

A pesquisa na Embase foi realizada até agosto de 2021, tendo sido obtido um total de 757 artigos após a combinação de três pesquisas.

### Embase

#### Pesquisa 1

'hypnotic sedative agent'/exp OR 'benzodiazepine derivative'/exp OR (benzodiazepine\*) OR (sedative hypnotic\*) OR sedative\* OR (sleep AND medication\*) OR (insomnia AND treatment) OR 'clonazepam'/exp OR 'flurazepam'/exp OR 'temazepam'/exp OR 'lorazepam'/exp OR 'alprazolam'/exp OR 'triazolam'/exp OR 'zaleplon'/exp OR 'zolpidem'/exp OR 'eszopiclone'/exp OR 'diazepam'/exp OR 'flunitrazepam'/exp OR 'lormetazepam'/exp OR 'nitrazepam'/exp OR 'oxazepam'/exp

N= 597 540

## Pesquisa 2

'alzheimer disease'/exp OR alzheimer OR (alzheimer AND disease) OR (alzheimer AND dementia)

N= 286 988

## Pesquisa 3

'insomnia'/exp OR insomnia OR (sleep AND disorders) OR (disorders AND of AND initiating AND maintaining AND sleep) OR (early AND awakening)

N= 146 334

## Pesquisa 1+2+3

('hypnotic sedative agent'/exp OR 'benzodiazepine derivative'/exp OR "benzodiazepine\*" OR "sedative hypnotic\*" OR sedative\* OR "sleep medication\*" OR "insomnia treatment" OR 'clonazepam'/exp OR 'flurazepam'/exp OR 'temazepam'/exp OR 'lorazepam'/exp OR 'alprazolam'/exp OR 'triazolam'/exp OR 'zaleplon'/exp OR 'zolpidem'/exp OR 'eszopiclone'/exp OR 'diazepam'/exp OR 'flunitrazepam'/exp OR 'lormetazepam'/exp OR 'nitrazepam'/exp OR 'oxazepam'/exp) AND ('alzheimer disease'/exp OR alzheimer OR "alzheimer disease" OR "alzheimer dementia") AND ('insomnia'/exp OR insomnia OR "sleep disorders" OR "disorders of initiating maintaining sleep" OR "early awakening")

N= 757

## 7.2. Apêndice 2 – Características dos estudos

| <b>Estudo</b>  | <b>Autor, Ano</b> | <b>Tipo de estudo</b> | <b><i>Follow-up</i><br/>(anos)</b> | <b>Total de<br/>participantes</b> | <b>Participantes<br/>com insónia<br/>(Intervenção)</b> | <b>Participantes<br/>com insónia<br/>(Controlos)</b> | <b>Participantes<br/>com insónia<br/>(Total)</b> |
|--|-------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|
| Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: A retrospective cohort study (46)  | Lee, 2018         | Coorte retrospectivo  | 10,97                              | 268 170                           | 4 439<br>(pessoas-ano)                                 | 2 839 761<br>(pessoas-ano)                           | 2 844 200<br>(pessoas-ano)                       |
| Is Benzodiazepine Use Associated With the Risk of Dementia and Cognitive Impairment-Not Dementia in Older Persons? The Canadian Study of Health and Aging (47) | Nafti, 2020       | Coorte prospetivo     | 3,4 - 11,4 (≈ 5,4)                 | 5 281                             | 68   | 186  | 254  |

| Estudo   | Tratamento com BZD |           |                              |                                       |                               |                       |
|--|--------------------|-----------|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
|  | Sexo               | Idade     | BZD de semivida curta (< 3h) | BZD de semivida intermédia (3h - 20h) | BZD de semivida longa (> 20h) | Duração do tratamento |
| Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: A retrospective cohort study (46)  | ♀ > ♂              | ≥ 50 anos | 2 221 (pessoas-ano)          | 1 424 (pessoas-ano)                   | 794 (pessoas-ano)             | > 30 DDD              |
| Is Benzodiazepine Use Associated With the Risk of Dementia and Cognitive Impairment-Not Dementia in Older Persons? The Canadian Study of Health and Aging (47) | ♀ > ♂              | ≥ 65 anos | -                            | -                                     | -                             | > 1 mês               |

| Estudo   | Insónia                  |                          | Outcome = DA      |                              |                                       |                               |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
|  | Critérios de Diagnóstico | Critérios de Diagnóstico | Total             | BZD de semivida curta (< 3h) | BZD de semivida intermédia (3h - 20h) | BZD de semivida longa (> 20h) |
| Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: A retrospective cohort study (46)  | CID-10                   | CID-10                   | 213 (pessoas-ano) | 106 (pessoas-ano)            | 70 (pessoas-ano)                      | 37 (pessoas-ano)              |
| Is Benzodiazepine Use Associated With the Risk of Dementia and Cognitive Impairment-Not Dementia in Older Persons? The Canadian Study of Health and Aging (47) | História clínica         | NINCDS-ADRDA             | 71                | -                            | -                                     | -                             |

Qual a associação entre o tratamento de longa duração da insónia com benzodiazepinas e a doença de Alzheimer?: Uma revisão sistemática

## **8. Anexos**

### **8.1. Anexo 1 – Critérios de Diagnóstico de Demência na DA – CID-10**

Segundo a CID-10, os critérios de diagnóstico de Demência na DA carecem do cumprimento de dois critérios:

- (1) Os critérios de demência (G1 a G4) são cumpridos;
- (2) Ausência de evidência, através da história clínica, exame objetivo ou outros exames, de outras causas para demência (por exemplo, doença cerebrovascular, Doença de Parkinson, Doença de Huntington, hidrocefalia de pressão normal), de distúrbio sistêmico (por exemplo, hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico, hipercalcemia) ou de história de perturbação de uso de substâncias.

Critérios de Diagnóstico de demência – CID-10

G1. Evidência de um dos seguintes:

- (1) Declínio na memória, mais evidente na aprendizagem de novas informações, embora em casos mais graves, a memória de informações previamente aprendidas também possa estar afetada. O compromisso relaciona-se com informação verbal e não verbal. O declínio deve ser verificado objetivamente através da obtenção de história clínica confiável dada pelo acompanhante, complementada, se possível, por testes neuropsicológicos ou avaliações cognitivas que possam ser quantificadas. A gravidade do declínio, com compromisso ligeiro como limiar de diagnóstico, deve ser avaliada da seguinte forma:

Leve: grau de amnésia suficiente para interferir nas atividades diárias, embora não seja grave o suficiente de forma a ser incompatível com a vida independente. A principal função afetada é a aprendizagem de novas informações. Por exemplo, o indivíduo tem dificuldade em registrar, armazenar e lembrar informações durante o dia-a-dia, como o local onde colocou determinado objeto ou informações recentemente transmitidas pelos familiares.

Moderada: grau de amnésia com elevado impacto na vida independente. Apenas há retenção de informação altamente aprendida ou muito familiar. As novas informações são apenas retidas ocasionalmente e de forma muito breve. O indivíduo é incapaz de se

lembrar de informações básicas sobre onde reside, o que tem feito recentemente ou os nomes de pessoas que lhe são familiares.

Grave: grau de amnésia caracterizado pela completa incapacidade de reter novas informações. Permanecem apenas fragmentos de informações aprendidas anteriormente. A pessoa não reconhece os familiares mais próximos.

(2) Declínio noutras habilidades cognitivas, caracterizado pela deterioração do julgamento e do pensamento, como planeamento e organização, e no processamento geral da informação. As evidências disso devem ser obtidas, quando possível, a partir de entrevista dada pelo acompanhante, complementadas, se possível, por testes neuropsicológicos ou avaliações cognitivas que possam ser quantificadas. A deterioração de um nível de desempenho, anteriormente, mais alto deve ser estabelecida. A gravidade do declínio, com compromisso ligeiro como limiar de diagnóstico, deve ser avaliada da seguinte forma:

Leve: O declínio nas habilidades cognitivas causa prejuízo do desempenho na vida diária, porém num nível em que o indivíduo não depende de outrem. Existe incapacidade de realização de tarefas diárias mais complicadas ou atividades recreativas.

Moderada: O declínio no domínio cognitivo incapacita o indivíduo da realização de AVD, dependendo da ajuda de outrem, em atividades que incluem fazer compras e lidar com dinheiro. Em casa, apenas há preservação da realização de tarefas simples. A realização de atividades encontra-se cada vez mais restrita e mal suportada.

Grave: O declínio é caracterizado por uma ausência, ou ausência virtual, de ideação inteligível.

A gravidade geral da demência é caracterizada de melhor forma através do nível de declínio na memória ou em outras habilidades cognitivas, consoante o nível mais grave (por exemplo, declínio ligeiro na memória e declínio moderado nas habilidades cognitivas indicam uma demência de gravidade moderada).

G2. Consciência preservada do meio ambiente (ou seja, ausência de deturpação da consciência (conforme definido em F05, critério A)) durante um período de tempo suficiente para permitir a demonstração inequívoca de G1. Quando há episódios sobrepostos de delirium, o diagnóstico de demência deve ser adiado.

G3. Declínio no controlo emocional ou motivacional, ou mudança no comportamento social, manifestando-se através de pelo menos um dos seguintes:

(1) Labilidade emocional;



- (2) Irritabilidade;
- (3) Apatia;
- (4) Alteração do comportamento social.

G4. Para um diagnóstico clínico confiável, o ponto G1 deveria estar presente há pelo menos seis meses; se o espaço temporal for mais curto, o diagnóstico apenas poderá ser provisório.

Os critérios da CID-10 descritos salientam ainda que o diagnóstico é confirmado através da evidência *post-mortem* de tranças neurofibrilares e placas neuríticas no cérebro em quantidade superior comparativamente ao envelhecimento normal (59).

## **8.2. Anexo 2 – Critérios de Diagnóstico de DA – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-5) e National Institute on Aging-Alzheimer’s Association (NIA-AA)**

Segundo o DSM-5 e o NIA-AA, os critérios de Perturbação Neurocognitiva Ligeira ou Perturbação Neurocognitiva Major devido à DA, evidenciam a possibilidade de DA devido à presença de uma mutação genética causal. Segundo o NIA-AA, o diagnóstico em pessoas assintomáticas é baseado em biomarcadores, contrastando com os critérios de diagnóstico do International Working Group (IWG), existindo uma clivagem entre os estádios pré-clínico e clínico (23).

---

### **Perturbação Neurocognitiva Ligeira devido à DA (DSM-5 e NIA-AA)**

---

- I. Os critérios de Perturbação Neurocognitiva Ligeira são cumpridos; início insidioso e progressão gradual de declínio em um ou mais domínios cognitivos.
  - II. Diagnóstico de DA *provável* se evidência de mutação genética causal, existente na história familiar ou através de teste genético.
  - III. Diagnóstico de DA *possível* se (1) e (2):
    - 1. Ausência de evidência de mutação genética causal, existente na história familiar ou através de teste genético.
    - 2. Presença dos três critérios seguintes:
      - i. Clara evidência de declínio cognitivo na memória e aprendizagem;
      - ii. Declínio cognitivo progressivo e gradual, sem períodos alargados de *plateau*;
-

- 
- iii. Ausência de evidência de etiologia variável (por exemplo, outras doenças neurodegenerativas, cerebrovasculares, neurológicas, sistêmicas ou distúrbios psiquiátricos).
- 

---

#### **Perturbação Neurocognitiva Major devido à DA (DSM-5 e NIA-AA)**

---

- I. Os critérios de Perturbação Neurocognitiva Major são cumpridos; início insidioso e progressão gradual de declínio em dois ou mais domínios cognitivos.
  - II. Diagnóstico de DA *provável* se (1) ou (2):
    - 1. Ausência de evidência de mutação genética causal, existente na história familiar ou através de teste genético.
    - 2. Presença dos três critérios seguintes:
      - i. Clara evidência de declínio cognitivo na memória e aprendizagem e, pelo menos, num outro domínio cognitivo;
      - ii. Declínio cognitivo progressivo e gradual, sem períodos alargados de *plateau*;
      - iii. Ausência de evidência de etiologia variável (por exemplo, outras doenças neurodegenerativas, cerebrovasculares, neurológicas, sistêmicas ou distúrbios psiquiátricos).
  - III. Diagnóstico de DA *possível* se nenhum dos critérios acima for cumprido.
- 

Segundo o NIA-AA, os critérios clínicos representam um continuum entre a fase inicial da doença, incluindo pessoas assintomáticas e com Perturbação Neurocognitiva Ligeira (DA pré-clínica) e uma fase mais avançada, onde se encontram aqueles que cumprem os critérios de Perturbação Neurocognitiva Major.

---

#### **Crítérios de diagnóstico (NIA-AA)**

---

- I. Amilóide
    - ↓ Aβ-42 no LCR
    - ↑ retenção do radiofármaco na PET amilóide
  - II. Biomarcadores de lesão
    - ↑ t-tau ou p-tau no LCR
    - ↓ metabolismo no córtex temporal e parietal na FDG-PET
  - III. Atrofia do córtex temporal (medial, basal e lateral) e parietal medial na RM
-

---

Probabilidade de DA:

- Se (1) e (2) presentes: alta
  - Se 1 dos 2 presente: intermédia
  - Se (1) e (2) ausentes: baixa
  - Se indisponível ou indeterminada: sem informação disponível
- 

### **8.3. Anexo 3 – Critérios de Diagnóstico de DA – IWG**

Segundo o IWG, os biomarcadores fisiopatológicos são considerados praticamente estáticos, no que respeita ao estágio sintomático, pelo que são úteis no diagnóstico em qualquer fase sintomática da doença, contrastando com os biomarcadores topográficos, que se caracterizam por ser suscetíveis de mudança, revestindo-se de especial importância na avaliação da progressão da doença (23).

---

#### **Critérios de diagnóstico (IWG)**

---

1. Biomarcadores topográficos
    - ↓ metabolismo no córtex temporal e parietal na FDG-PET
    - Atrofia do córtex temporal (medial, basal e lateral) e parietal medial na RM
  2. Biomarcadores patofisiológicos
    - ↓ Aβ-42 e ↑ t-tau ou p-tau no LCR
    - ↑ retenção do radiofármaco na PET amiloide
  3. Biomarcadores de mutações autossómicas dominantes
    - APP, PSEN-1 ou PSEN-2. (ApoE ε4 não cumpre os critérios)
- 

### **8.4. Anexo 4 – Critérios de Diagnóstico de DA – NINCDS-ADRDA (1984)**

Segundo o NINCDS-ADRDA, o diagnóstico de demência tem por base não só a sintomatologia apresentada, mas também a avaliação de biomarcadores, aumentando a especificidade do diagnóstico (1,60).

Os critérios de diagnóstico clínico, estabelecidos em 1984, apresentavam-se como a pedra basilar do diagnóstico, no qual o declínio cognitivo progressivo se encontrava associado a prejuízo nas AVD (1,60).

No entanto, nos critérios originais do NINCDS-ADRDA, o diagnóstico de demência baseava-se exclusivamente nos sintomas clínicos apresentados, pelo que foram alvo de avaliação e atualização (1).

Neste sentido, foi introduzida a avaliação de biomarcadores que se inserem em duas categorias: (1) marcadores de amiloide cerebral tais como, PET amiloide e medição de  $\beta$ -amilóide no LCR e (2) marcadores de lesão neuronal, tais como medição da proteína tau no LCR, atividade metabólica do tecido cerebral através de FDG-PET e verificação de atrofia cortical através de RM (1).

Assim, os biomarcadores podem ser usados de forma a aumentar a especificidade do diagnóstico, transmitindo um menor ou maior nível de certeza quanto ao diagnóstico de DA (1).

Os critérios de diagnóstico do NINCDS-ADRDA revistos e atualizados encontram-se descritos no anexo 5.

---

#### **Crítérios de diagnóstico (NINCDS-ADRDA) – 1984**

---

##### **I. Os critérios para o diagnóstico clínico de DA PROVÁVEL incluem:**

- Demência estabelecida por exame objetivo e documentada pelo Mini Mental, Blessed Dementia Scale ou algum exame semelhante, e confirmada por testes neuropsicológicos;
- Défices em duas ou mais áreas da cognitivas;
- Deterioração progressiva da memória e outras funções cognitivas;
- Ausência de perturbação da consciência;
- Início entre os 40 e os 90 anos, na maioria das vezes após os 65 anos; e
- Ausência de doenças sistémicas ou outras doenças cerebrais que, por si só, possam explicar os défices progressivos de memória e cognição.

##### **II. O diagnóstico de DA PROVÁVEL é apoiado por:**

- Deterioração progressiva de funções cognitivas específicas, como linguagem (afasia), habilidades motoras (apraxia) e percepção (agnosia);
  - Prejuízo nas AVD e padrões alterados de comportamento;
  - História familiar de distúrbios semelhantes, particularmente se confirmados neuropatologicamente; e resultados laboratoriais de:
    - Punção lombar normal avaliada por técnicas padrão;
    - Padrão normal ou mudanças inespecíficas no EEG. como aumento da atividade de ondas lentas; e
    - Evidência de atrofia cerebral na TC com progressão documentada por observação seriada.
-

---

III. Outras características clínicas consistentes com o diagnóstico de DA PROVÁVEL, após a exclusão de causas de demência além da DA, incluem:

- Plateaus no decurso da progressão da doença;
- Sintomas associados de depressão, insônia, incontinência, delírio, ilusão, alucinações, surtos verbais, emocionais ou físicos, distúrbios sexuais e perda de peso;
- Outras características neurológicas em alguns doentes, especialmente com doença mais avançada e incluindo sinais motores, como aumento do tônus muscular, mioclonia ou distúrbio da marcha;
- Convulsões em doenças avançadas; e
- TC normal para a idade.

IV. Características que tornam o diagnóstico de DA PROVÁVEL incerto ou improvável incluem:

- Início súbito;
- Achados neurológicos focais, como hemiparesia, perda da sensibilidade, defeitos no campo visual e descoordenação no início do curso da doença; e
- Convulsões ou distúrbios da marcha no início ou muito cedo no curso da doença.

V. Diagnóstico clínico de DA POSSÍVEL:

- Pode ser feito com base na demência, na ausência de outros distúrbios neurológicos, psiquiátricos ou sistêmicos suficientes para causar demência e na presença de flutuações no início, na apresentação ou no curso clínico;
- Pode ser feito na presença de um segundo distúrbio sistêmico ou cerebral suficiente para produzir demência, que não é considerada a causa da demência;
- Deve ser usado em investigações quando é identificado um único déficit cognitivo grave gradualmente progressivo na ausência de outra causa identificável.

VI. Os critérios para o diagnóstico de DA DEFINITIVA são:

- Os critérios clínicos da provável DA; e
- Evidência histopatológica obtida de uma biópsia ou autópsia.

VII. A classificação da DA para fins de pesquisa deve especificar características que possam diferenciar subtipos da doença, como:

- História familiar;
  - Início antes dos 65 anos;
  - Presença de trissomia-21; e
  - Coexistência de outras condições relevantes, como a doença de Parkinson.
-

## 8.5. Anexo 5 – Critérios de Diagnóstico de DA – NINCDS-ADRDA (revisão e atualização)

| <b>Perturbação Neurocognitiva Ligeira com Biomarcadores</b>   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| Critérios de Diagnóstico  | Probabilidade dos biomarcadores da etiologia de DA | B-amilóide (PET ou LCR)                       | Lesão neuronal (tau, FDG, RM estrutural)      |
| Critérios clínicos de Perturbação Neurocognitiva Ligeira  | Pouco informativo                                  | Conflitante/<br>indeterminado/<br>não testado | Conflitante/<br>indeterminado/<br>não testado |
| Perturbação Neurocognitiva Ligeira devido a DA (probabilidade intermédia)   | Intermédia   | Positivo                                      | Não testado                                   |
|   |  | Não testada                                   | Positivo                                      |
| Perturbação Neurocognitiva Ligeira devido a DA (probabilidade alta)   | A mais elevada                                     | Positivo                                      | Positivo                                      |
| Perturbação Neurocognitiva Ligeira devido a DA (probabilidade baixa)  | A mais baixa                                       | Negativo                                      | Negativo                                      |
| <b>Critérios de Diagnóstico – DA PROVÁVEL</b>   |  |   |   |
| - Cumpre critérios de demência e, adicionalmente, apresenta as seguintes características:   |  |   |   |
| - Início insidioso; os sintomas têm um início gradual ao longo de meses a anos, não repentino – horas ou dias;  |  |   |   |
| - História clara de agravamento cognitivo por relato ou observação;   |  |   |   |
| - Os défices cognitivos iniciais e mais proeminentes são evidentes na história e no exame objetivo em 1 das seguintes categorias:   |  |   |   |
| - Apresentação amnésica: é a apresentação sintomática mais comum da demência de Alzheimer. Os défices devem incluir comprometimento da aprendizagem e da recordação de informações aprendidas recentemente. Também deve existir evidência de disfunção cognitiva em pelo menos 1 outro domínio cognitivo; |  |   |   |

---

- Apresentações não amnésicas:

- Linguagem: os défices mais proeminentes manifestam-se na procura de palavras, mas podem estar presentes défices em outros domínios cognitivos;

- Visuoespacial: os défices mais proeminentes manifestam-se na cognição espacial, incluindo agnosia de objetos, comprometimento do reconhecimento facial, simultanagnosia e alexia. Devem estar presentes défices noutros domínios cognitivos;

- Disfunção executiva: os défices mais proeminentes relacionam-se com o comprometimento do raciocínio, julgamento e resolução de problemas. Devem estar presentes défices noutros domínios cognitivos.

---

---

**Critérios de Diagnóstico – DA POSSÍVEL**

---

- Curso atípico;

- O curso atípico cumpre os principais critérios clínicos relativamente à natureza dos défices cognitivos para demência de Alzheimer, mas o comprometimento cognitivo apresenta um início súbito ou demonstra história clínica insuficiente ou documentação insuficiente de declínio cognitivo progressivo OU

- Apresentação etiológica mista;

- A apresentação etiológica mista cumpre todos os principais critérios clínicos para demência de Alzheimer, mas evidencia (1) doença cerebrovascular concomitante, definida por um histórico de acidente vascular cerebral temporalmente relacionado com o início ou agravamento do comprometimento cognitivo, ou a presença de enfartes múltiplos ou extensos ou hiperintensidade grave da substância branca ou (2) características de demência com corpos de Lewy além da própria demência ou (3) evidência de outra doença neurológica ou comorbilidade médica não neurológica ou uso de fármacos que possam ter um efeito cognitivo substancial.

---

## **8.6. Anexo 6 – Critérios de Diagnóstico de insónia – CID-10**

---

**Critérios de diagnóstico de insónia não-orgânica (CID-10)**

---

- Dificuldade em iniciar ou manter o sono, ou sono de fraca qualidade.
  - Distúrbios do sono com frequência superior a pelo menos três vezes por semana, num período superior a um mês.
  - Os indivíduos afetados apresentam um foco excessivo no seu distúrbio do sono (especialmente durante a noite) e demonstram preocupação com as consequências negativas da insónia.
  - A duração e qualidade de sono insuficientes estão associadas a um elevado nível de sofrimento ou incapacidade para as atividades diurnas.
-

## **8.7. Anexo 7 – Critérios de Diagnóstico de insónia – ICSD-3**

---

### **Critérios de diagnóstico de insónia crónica (ICSD-3)**

---

A. O doente relata, ou o familiar ou cuidador do doente observa, um ou mais dos seguintes:

1. Dificuldade em iniciar o sono.
2. Dificuldade em manter o sono.
3. Acordar mais cedo do que o desejado.
4. Relutância em ir para a cama no horário apropriado.
5. Dificuldade em dormir sem intervenção dos familiares ou cuidadores.

B. O doente relata, ou o familiar ou cuidador do paciente observa, um ou mais dos seguintes itens relacionados à dificuldade de sono noturno:

1. Fadiga/mal-estar.
2. Comprometimento da atenção, concentração ou memória.
3. Prejuízo do desempenho social, familiar, ocupacional ou académico.
4. Perturbação do humor/irritabilidade.
5. Sonolência diurna.
6. Problemas comportamentais (por exemplo, hiperatividade, impulsividade, agressão).
7. Diminuição da motivação/energia/iniciativa.
8. Propensão a erros/acidentes.
9. Preocupação ou insatisfação relacionadas com o sono.

C. As queixas relatadas de sono/vigília não podem ser explicadas unicamente por oportunidades inadequadas (ou seja, tempo suficiente para dormir) ou circunstâncias inadequadas (ou seja, o ambiente é seguro, escuro, silencioso e confortável) para dormir.

D. O distúrbio do sono e os sintomas diurnos associados ocorrem pelo menos três vezes por semana.

E. O distúrbio do sono e os sintomas diurnos associados estão presentes há pelo menos 3 meses.

F. A dificuldade de sono/vigília não é melhor explicada por outro distúrbio do sono.

---



## 8.8. Anexo 8 – Questionário de avaliação da qualidade de estudos coorte – JBI

---

### Questionário de avaliação da qualidade de estudos coorte – JBI

---

1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população?
  2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas a grupos expostos e não expostos?
  3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?
  4. Foram identificados fatores de confundimento?
  5. Foram delineadas estratégias para lidar com fatores de confundimento?
  6. Os grupos/participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)?
  7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?
  8. O tempo de *follow-up* foi relatado e longo o suficiente para que os resultados ocorram?
  9. O *follow-up* foi concluído e, caso contrário, as razões para a perda de *follow-up* foram descritas e exploradas?
  10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o *follow-up* incompleto?
  11. Foi utilizada uma análise estatística apropriada?
-