**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**AMANDA CAROLINE SILVEIRA E SILVA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE**

**O**

**USO DE**

**BENZODIAZEPÍNICOS**

**E**

**A**

**OCORRÊNCIA**

**DE QUEDAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Salvador**

**-**

**BA**

**2023**



**AMANDA CAROLINE SILVEIRA E SILVA**

### ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE BENZODIAZEPÍNICOS E A OCORRÊNCIA DE QUEDAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso a ser apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso.

Orientadora: Profa. Marília Menezes

Gusmão

### Salvador - BA

**2023**

### AGRADECIMENTOS

Sou grata primeiramente a Deus, por me permitir atravessar essa jornada com coragem, cabeça erguida e perseverança para lidar com as adversidades.

Em segundo lugar, à minha orientadora, Dra. Marília Menezes Gusmão, que tão paciente e carinhosamente me acompanhou, me instruiu e me auxiliou durante a construção desse trabalho.

Em seguida, agradeço a minha família, que sempre me deu substratos para seguir no meio acadêmico e me incentivou a ser minha melhor versão.

Aos meus amigos, que sempre acreditaram em mim e estiveram ao meu lado ao longo de todo o processo.

### SUMÁRIO

[1. INTRODUÇÃO 7](#_Toc47015)

[2. OBJETIVOS 10](#_Toc47016)

[2.1 Objetivo geral 10](#_Toc47017)

[2.2 Objetivos específicos 10](#_Toc47018)

[3. REVISÃO DE LITERATURA 10](#_Toc47019)

[3.1 Definição e avaliação do risco de quedas 10](#_Toc47020)

[3.2 Impacto das quedas na morbidade hospitalar 12](#_Toc47021)

[3.3 Sedativos-hipnóticos 13](#_Toc47022)

[3.4 Associação entre o uso de medicações e o risco de quedas 15](#_Toc47023)

[3.5 Outras situações relacionadas ao risco de quedas 16](#_Toc47024)

[4. MÉTODOS 17](#_Toc47025)

[4.1 Desenho do estudo, local e período 17](#_Toc47026)

[4.2 Pergunta de investigação 17](#_Toc47027)

[4.3 Estratégia de busca 17](#_Toc47028)

[4.4 Critérios de inclusão 17](#_Toc47029)

[4.5 Critérios de exclusão 17](#_Toc47030)

[4.6 Identificação e seleção dos estudos 18](#_Toc47031)

[4.7 Extração dos dados 18](#_Toc47032)

[4.8 Avaliação da qualidade metodológica 20](#_Toc47033)

[5. RESULTADOS 20](#_Toc47034)

[6. DISCUSSÃO 30](#_Toc47035)

[7. CONCLUSÃO 32](#_Toc47036)

[REFERÊNCIAS 34](#_Toc47037)

### RESUMO

Introdução: Quedas acidentais são eventos frequentes em serviços de emergência, estando associadas a uma gama de fatores, incluindo comportamentais, ambientais e características individuais dos pacientes.

Objetivos: Este estudo buscou investigar a relação entre o uso de benzodiazepínicos e o aumento da ocorrência e/ou risco de quedas, bem como descrever os tipos de benzodiazepínicos envolvidos e seus riscos, a idade média dos pacientes e a presença de comorbidades.

Métodos: Neste estudo, realizou-se uma revisão sistemática da literatura. Os termos MESH "hipnóticos e sedativos" e "quedas acidentais" foram utilizados na pesquisa no Pubmed em março de 2023, juntamente com o termo livre "risco de quedas". Os 14 artigos incluídos foram gerenciados no software Mendeley.

Resultados: Dos artigos analisados, 10 deles destacaram a associação entre o uso de benzodiazepínicos e um maior risco de quedas, considerando tanto o tipo de benzodiazepínico utilizado quanto a dose administrada. Comorbidades foram relatadas em 7 estudos, associando-se a um aumento do risco de quedas em 2 deles. Diferentes benzodiazepínicos, como Brotizolam, Triazolam, Flunitrazepam, Nitrazepam, Estazolam, Oxazepam, Lorazepam, Temazepam, Midazolam e Diazepam, mostraram variações na relação com quedas. A idade média dos pacientes que utilizaram benzodiazepínicos variou entre 77,1 e 81,7 anos, enquanto a idade média dos pacientes que sofreram quedas variou de 65 a 97 anos, conforme relatado em 9 estudos.

Conclusão: Em resumo, esta revisão sistemática constatou uma associação positiva entre o uso de benzodiazepínicos e um maior risco de quedas, especialmente os de curta duração. Comorbidades e a dose das medicações também influenciaram o aumento do risco de quedas. São necessários ensaios clínicos randomizados que incluam quedas como desfecho, e a prescrição imprudente de benzodiazepínicos, principalmente entre os idosos, deve ser desencorajada para minimizar o risco de quedas e seus desdobramentos adversos.

Palavras-chave: Benzodiazepínicos, quedas acidentais, risco de quedas, comorbidades, população idosa.

### ABSTRACT

Introduction: Accidental falls are common events in emergency services, associated with a range of factors, including behavioral, environmental, and individual patient characteristics.

Objectives: This study aimed to investigate the relationship between the use of benzodiazepines and the increased occurrence and/or risk of falls, as well as to describe the types of benzodiazepines involved, their associated risks, patient’s median age, and the presence of comorbidities.

Methods: In this study, a systematic literature review was conducted. The MESH terms "hypnotics and sedatives" and "accidental falls" were used in the search on PubMed in March 2023, along with the free term "fall risk." The 14 included articles were managed using Mendeley software.

Results: Among the analyzed articles, 10 of them highlighted the association between the use of benzodiazepines and an increased risk of falls, considering both the type of benzodiazepine used and the administered dose. Comorbidities were reported in 7 studies, with 2 of them associating comorbidities with an increased risk of falls. Different benzodiazepines, such as Brotizolam, Triazolam, Flunitrazepam, Nitrazepam, Estazolam, Oxazepam, Lorazepam, Temazepam, Midazolam, and Diazepam, showed variations in their relationship with falls. The average age of patients using benzodiazepines ranged from 77.1 to 81.7 years, while the average age of patients who experienced falls ranged from 65 to 97 years, as reported in 9 studies.

Conclusion: In summary, this systematic review found a positive association between the use of benzodiazepines and an increased risk of falls, especially with short-acting benzodiazepines. Comorbidities and the medication dose also influenced the elevated risk of falls. Randomized clinical trials are needed that include falls as an outcome, and the imprudent prescription of benzodiazepines, especially among the elderly, should be discouraged to minimize the risk of falls and their adverse consequences.

Keywords: Benzodiazepines, accidental falls, fall risk, comorbidities, elderly.

# INTRODUÇÃO

Quedas incidentais são eventos recorrentes nos serviços de emergência, sobretudo em adultos mais velhos e idosos (1) Um estudo conduzido no Reino Unido demonstrou que, em 1999, foram registradas 200.000 admissões hospitalares por quedas em pacientes maiores de 60 anos. (2) A incidência de quedas em pessoas da comunidade com 65 anos ou mais é de 25 a 40%, e em indivíduos com 80 anos ou mais essa taxa cresce para 50%. (3) As quedas estão associadas à morbimortalidade, tendo em vista que 10% desses eventos provoca lesões debilitantes, como fraturas de quadril, traumas na cabeça hematoma subdural e outras. (3)

As quedas acidentais são a sexta causa de morte mais comum em indivíduos maiores de 65 anos. (3) Em qualquer faixa etária, estes eventos estão associados a um mau prognóstico, tendo em vista a possibilidade de fraturas, escoriações e demais enfermidades por eles propiciados. O advento de uma queda costuma ser multifatorial, sendo esses fatores divididos em 2 principais classes: (a) extrínsecos ou ambientais-comportamentais, como características da casa do indivíduo, que predispõem a uma queda, como uma iluminação precária, entre outros; e (b) intrínsecos ou fatores relacionados ao paciente (como distúrbios da marcha e do equilíbrio, fraqueza muscular, distúrbios visuais, incontinência e alterações de humor) (4) Essas manifestações também podem ser induzidas por determinados medicamentos, a exemplo dos psicotrópicos, e por isso as quedas estão entre os principais efeitos adversos associados a estes medicamentos em pacientes em internação hospitalar ou em tratamento ambulatorial. (5) Também é válido ressaltar a prática da polifarmácia (uso de 4 ou mais medicações concomitantemente por um indivíduo) no aumento do risco de quedas. (6)

Pensando nesse aspecto, em 2010, o Conselho Nacional Sueco de Saúde e Bem-Estar, publicou uma relação de drogas que precisariam de atenção extra ao serem prescritas sobretudo para idosos, sendo classificadas como FRID’s (fall risk increasing drugs, ou drogas relacionadas ao aumento do risco de quedas). Entre elas estão os opioides, antipsicóticos, ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, e antidepressivos. (7) (8) Esta revisão sistemática enfoca sobretudo a influência dos sedativos-hipnóticos sobre o aumento da prevalência de quedas. Estes fármacos são subdivididos em grupos, dentre os quais os mais utilizados são os benzodiazepínicos e os novos agonistas dos receptores benzodiazepínicos (compostos Z). Estes fármacos atuam sobre os receptores do neurotransmissor inibitório, o GABA (ácido gama-aminobutírico), e induzem efeitos de sedação, hipnose, controle da ansiedade, relaxamento muscular e entre outros. Estão associados também a efeitos que incluem falta de coordenação motora, tontura, lassidão, comprometimento da função cognitiva, confusão mental, além de sonolência diurna residual, principalmente se for utilizado à noite. (7)

Apesar de medicações hipnóticas e sedativas contribuírem com o aumento do risco de quedas, cabe lembrar que a população que frequentemente faz uso desses medicamentos pode possuir comorbidades que podem aumentar, por si só, o risco de quedas, dentre elas: doenças psiquiátricas, doenças cardiovasculares, doenças neurológicas, distúrbios cognitivos, doença de Parkinson, distúrbios visuais, diabetes, dentre outros. (8) Essas comorbidades prévias, quando presentes em pacientes com indicação para o uso de sedativoshipnóticos, precisam ser levadas em consideração no momento da prescrição, pois constituem agravantes do estado de saúde desses pacientes em caso de uma queda incidental. (9)

A problemática associada à relação entre o uso de sedativos-hipnóticos e o risco de quedas é a morbimortalidade desencadeada por esses eventos, além do alto custo que as internações apresentam aos serviços de saúde. (2) Não obstante, quedas em adultos e idosos estão quase sempre relacionadas a consequências graves, como fraturas, admissão hospitalar, síndrome pós queda (dependência, perda da autonomia, confusão mental, imobilização, depressão e restrição das atividades diárias), e assim, com o aumento da mortalidade. (10) Uma investigação mais afundo de cada sedativo-hipnótico em relação a seu potencial de induzir quedas, permitindo declarar esse parâmetro em bulas e diretrizes, poderia ser de grande valia para orientar a prescrição de drogas para pacientes já em condição de risco para quedas e contribuir com a redução da morbidade hospitalar nesse aspecto.

O uso de sedativos-hipnóticos é muito disseminado em ambiente hospitalar e ambulatorial devido a condições como demências, insônia ou comportamento agitado ou agressivo dos pacientes, principalmente em se tratando de idosos com múltiplas comorbidades. (8) (9) Entretanto, estes medicamentos acabam sendo prescritos sem que sejam ponderados os efeitos colaterais em cada paciente e o risco associado a eles, como sonambulismo e sono residual durante o dia, o que diminui o estado de alerta e contribui para um maior risco de quedas. (4) Diante desse contexto, esta revisão sistemática tem como intuito investigar com maior afinco a relação entre o uso destas duas classes de medicamentos e a incidência e prevalência de quedas acidentais, visto que, embora haja uma relação lógica entre estes dois temas, não encontramos evidências científicas bem consolidadas que comprovem a relação entre eles. (9)

# OBJETIVOS

## Objetivo geral

Investigar a possível relação entre o uso de benzodiazepínicos e o aumento da incidência de quedas.

## Objetivos específicos

· Identificar os diferentes tipos de medicamentos benzodiazepínicos e o risco de queda associado a eles.

. Analisar os tipos de comorbidades mais prevalentes em pacientes em uso de benzodiazepínicos.

· Analisar a idade média dos pacientes que fazem uso de benzodiazepínicos.

. Analisar se o uso de benzodiazepínicos está atrelado ao aumento da ocorrência e/ou do risco de quedas.

· Investigar a relação entre o uso de benzodiazepínicos e o aumento da incidência de quedas em pacientes que possuam comorbidades.

# REVISÃO DE LITERATURA

## Definição e avaliação do risco de quedas

Uma queda consiste em um incidente em que o corpo de um paciente de repente ou não intencionalmente atinge o chão ou outro local (11), não relacionada a um incidente médico ou a um esforço físico intenso (10) A definição de risco, de acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde) é a probabilidade de um evento de saúde indesejado (por exemplo, uma futura queda) ocorrer. Assim, o risco de queda é a probabilidade de um evento debilitante (sobretudo em populações mais vulneráveis), como uma queda, em que o corpo atinge o chão, acontecer. Há vários fatores associados a um maior risco de quedas, como: redução da eficiência de respostas posturais, diminuição da acuidade sensorial, sistemas musculoesquelético, neuromuscular e/ou cardiopulmonar prejudicados, descondicionamento associado à inatividade, depressão e baixo equilíbrio, polifarmácia e uma série de fatores ambientais. (10)

Nesse sentido, o envelhecimento é um importante promotor de risco para quedas, por ser um fator de comorbidade e redução da função dos sistemas fisiológicos, sobretudo musculoesquelético, cardiovascular, visual, vestibular, e das funções relacionados à coordenação e cognição. (12) Pacientes acima dos 65 anos e aqueles com 50 anos ou mais com duas ou mais comorbidades possuem um risco elevado de apresentar quedas. (12)

Há várias ferramentas para mensurar o risco de quedas, entre elas o Berg Balance Score (Escore de Equilíbrio de Berg), uma escala de 14 itens que avalia os equilíbrios estático e dinâmico e os relaciona ao risco de quedas em adultos (13); o teste Time Up and Go, que se inicia com o sujeito sentado em uma cadeiras com as costas no assento e braços relaxados sobre as coxas, quando é solicitado que ele levante, caminhe por 3 metros, dê uma volta sobre si mesmo e retorne à cadeira, sendo que um tempo maior ou igual a 30 segundos prediz um alto risco de quedas (14); e o teste 5 times sit to stand, que consiste em solicitar que o paciente sente em uma cadeira, com as costas no assento, os pés encostados no chão e os braços cruzados à frente do corpo, levante e sente 5 vezes, sem descruzar os braços. Mede-se assim o seu índice de força nos membros inferiores e suas estratégias para realizar movimentos transicionais, estando o resultado relacionado ao risco de esse paciente sofrer ou não episódios de queda. (15) As ferramentas mais utilizadas atualmente são a Escala de Quedas Morse (Morse Fall Scale) (16) e a STRATIFY (St Thomas Risk Assessment Tool in The Falling Elderly). (17)

A escala de quedas Morse é um escore amplamente utilizado em setores de emergência e de longa permanência para avaliar rapidamente a probabilidade de queda dos pacientes. Esse protocolo leva em consideração 6 variáveis, que estão associdas a diferentes pontuações, dentre elas: histórico de quedas do paciente nos últimos 3 meses (se sim, contabilizam-se 25 pontos; se não 0 pontos); diagnósticos secundários (se sim, 25 pontos; se não, 0 pontos); capacidade de mobilidade do paciente, separando entre aqueles que se locomovem sem nenhum apoio (mesmo que assistido por um auxiliar de enfermagem) (0 pontos), os que utilizam cadeira de rodas, muleta ou bengala (15 pontos), e aqueles que estão restritos ao leito sem locomoção (30 pontos); uso de alguma terapia endovenosa ou heparina (20 pontos); características da marcha, separando entre uma marcha normal (0 pontos), uma marcha deficitária com passos mais curtos (10 pontos) e um paciente com distúrbio da marcha (20 pontos); e por último, o estado mental do paciente, separando entre os pacientes orientados em relação à sua própria capacidade de caminhar e aqueles que não têm noção de suas limitações. Quanto às classificações, pacientes com 0-24 pontos não apresentam risco de quedas; pacientes com 25-50 pontos possuem um risco baixo, mas a indicação é de que sejam submetidos a intervenções de prevenção de quedas; e por último, pacientes com pontuação maior que 51 são considerados com alto risco para quedas, e também devem ser submetidos a estratégias de prevenção. (16)

A escala STRATIFY é utilizada em hospitais para pacientes avaliados como em risco para quedas. Ela consiste em 5 perguntas, incluindo: se o paciente está no hospital devido a uma queda, ou caiu desde a admissão; se está agitado; se possui alguma dificuldade visual que afeta seu dia a dia; se precisa ir ao banheiro a cada 3 horas; e se o paciente se move de forma independente ou precisa de assistência. Uma resposta positiva a cada uma dessas perguntas equivale a 1 ponto, enquanto uma resposta negativa equivale a zero pontos. Um paciente que possua uma pontuação de 2 pontos ou mais possui um risco preditivo para quedas. (18)

Em hospitais, as quedas são registradas como um incidente em que os profissionais, sobretudo enfermeiros, encontraram os pacientes caídos. Esses episódios de queda são convertidos em relatórios que incluem idade e sexo do paciente, o departamento em que ele se encontra, data, hora e local da queda e o grau de prejuízo. Os relatórios de incidentes são verificados pelo líder do grupo, e dois pesquisadores confirmam o incidente verificando os registros médicos.

## Impacto das quedas na morbidade hospitalar

Quedas em hospitais constituem um ônus para os serviços de saúde públicos e privados. As taxas de quedas em ambiente hospitalar vão de 2 a 8 em 1.000 pacientes internados em emergências e serviços geriátricos, e de 3 a 16 em 1.000 pacientes internados em hospitais de reabilitação, onde eles são estimulados a mobilizarem-se diariamente. Eventuais quedas são importantes fatores de morbidade hospitalar pois podem provocar lesões – que ocorrem em 30% dos casos. As lesões podem ser leves, incluindo lacerações e contusões, ou graves, como lesões na cabeça, fraturas de quadril ou óbito. (12)

## Sedativos-hipnóticos

Entre as classes de medicamentos relacionados a um maior risco de quedas, os sedativos e hipnóticos são alguns dos mais relacionados a esses eventos adversos. (8) A classe de medicamentos denominada Sedativos são responsáveis por diminuir a atividade, moderar a excitação e acalmar o paciente que os utiliza. A sedação acaba por ser um efeito colateral de muitos fármacos que não necessariamente são depressores do SNS (como antipsicóticos e agentes-antihistamínicos), se forem utilizados em doses maiores do que as terapêuticas. Um fármaco hipnótico, por sua vez, está associado à produção de sonolência e permitir o início e a manutenção de um estado de sono que se aproxima do natural, do qual o indivíduo pode ser facilmente acordado. (7)

Há diversas classes de fármacos sedativos-hipnóticos, que incluem os benzodiazepínicos, os novos agonistas dos receptores de benzodiazepínicos (conhecidos como “compostos Z”), os barbitúricos e outros agentes de estrutura química variada. Sabe-se, no entanto, que os agentes mais recentes, os benzodiazepínicos e compostos Z, são mais seguros em termos de efeitos colaterais, pois aqueles que não são direcionados ao receptor de benzodiazepínicos causam depressão do SNC dependente da dose, produzindo uma série de respostas que vão desde sedação leve até coma e morte. (7)

Em se tratando dos benzodiazepínicos, estes fármacos atuam nos receptores GABA A, por meio da ligação direta a um sítio específico, que não é o sítio de ligação do neurotransmissor inibitório GABA. Eles aumentam a afinidade do receptor GABA A pelo GABA, e intensificam as correntes de cloreto (Cl-) induzidas por esse neurotransmissor. O perfil de segurança dos benzodiazepínicos está associado ao fato de que seus efeitos dependem da liberação pré-sináptica de GABA; isto é, na ausência desse neurotransmissor, esses fármacos não desempenham função alguma no receptor GABA A. (19) Os efeitos mais significativos promovidos por esses fármacos são a sedação, a hipnose, o controle da ansiedade, o relaxamento muscular e entre outras. O uso desses medicamentos também está atrelado a efeitos adversos, que incluem graus variáveis de tontura, lassidão, falta de coordenação motora e comprometimento das funções mentais e motoras, confusão, aumento do tempo de reação e amnésia anterógrada. (7) Quando utilizado à noite, antes de dormir, pode haver persistência dos seus efeitos no dia seguinte, podendo levar à sonolência diurna residual. É válido ressaltar ainda que a intensidade e toxicidade desses fármacos sobre o SNC aumentam com a idade, tornando os idosos mais suscetíveis a esses efeitos adversos. (19)

Os barbitúricos têm uma atuação semelhante aos benzodiazepínicos e já foram muito utilizados como sedativos-hipnóticos, mas na atualidade são substituídos pelos benzodiazepínicos e compostos Z. Eles funcionam de forma semelhante aos benzodiazepínicos, de forma a aumentar a função do receptor GABA A. (19) Mas, além de aumentar a função dos canais de cloreto desse receptor, os barbitúricos também exercem uma ativação direta dos receptores GABA A em concentrações muito altas, podendo provocar um efeito depressor intenso no Sistema Nervoso Central. Os efeitos adversos associados a esses fármacos não são muito significativos e se assemelham aos benzodiazepínicos, sendo eles sonolência residual, depressão residual do SNC que pode durar por um maior período de tempo, alterações no humor, comprometimento do julgamento e de habilidades motoras finas, bem como vertigens, náuseas, vômitos e entre outros. O fator de maior preocupação associado aos barbitúricos é, na verdade, a intoxicação associada ao seu uso. A incidência desse fenômeno declinou devido ao serem substituídos pelos benzodiazepínicos para o efeito sedativo-hipnótico. Uma dose letal, associada à intoxicação grave, é de cerca de 10 vezes a dose hipnótica total, e o paciente intoxicado encontra-se comatoso com a respiração afetada, podendo haver complicações pulmonares (como atelectasia e broncopneumonia) e insuficiência renal. (19)

Os novos agonistas dos receptores benzodiazepínicos (compostos Z), representados pelo Zolpidem, Zaleplona, Zopiclona e Eszopiclona, não se assemelham em estrutura aos benzodiazepínicos, mas também desempenham efeitos agonistas nos receptores GABA A, sendo mais seletivos àqueles que possuem subunidade alfa 1. Estes fármacos são menos associados a tolerância e abuso que os benzodiazepínicos. (19) Um de seus principais representantes, o Zolpidem, atua na redução da latência do sono e no prolongamento do tempo de sono total em pacientes com insônia, sendo aprovado apenas para o tratamento de curto prazo da insônia. Usado nas doses terapêuticas, esse fármaco raramente produz sedação diurna residual ou amnésia, bem como é pouco associado a outros efeitos adversos. (7)

## Associação entre o uso de medicações e o risco de quedas

Os medicamentos relacionados a um maior risco de quedas (ou Fall risk increasing drugs), como foram classificados pelo Conselho Nacional Sueco de Saúde e Bem-Estar em 2010, incluem algumas classes de fármacos amplamente utilizadas, como anti-hipertensivos, antiarrítmicos, anticolinérgicos, anti-histamínicos, sedativos-hipnóticos, antipsicóticos, antidepressivos, opioides e anti-inflamatórios não esteroidais. Estes medicamentos podem contribuir com a prevalência e incidência de quedas por promoverem efeitos nos sistemas nervoso central e cardiovascular, podendo induzir fenômenos como sedação, distúrbios do sono, bradicardia, hipotensão ortostática, confusão mental e tontura. (5)

Os fármacos psicotrópicos mais comumente associadas ao aumento do risco de quedas são os sedativos, hipnóticos, antipsicóticos e antidepressivos. Estes medicamentos estão associados aos efeitos de distúrbios de equilíbrio, de coordenação e à sedação, contribuindo para eventos de quedas acidentais.(19) (20)

Drogas cardiovasculares, como anti-hipertensivos, também se relacionam a esses eventos, considerando que são administrados em pacientes com comorbidades cardiovasculares e desempenham efeitos fisiológicos na regulação da pressão arterial e, estando, fatores que estão associados a uma maior incidência de hipotensão ortostática e contribui com o advento das quedas.(7) (20)

Fármacos anti-colinérgicos - a exemplo dos espasmolíticos urológicos e dos antihistamínicos – podem causar declínio cognitivo e turvação da visão em idosos, aumentando, por conseguinte, o risco de quedas.(7) (20)

Fármacos administrados na doença de Parkinson e drogas dopaminérgicas estão associadas ao aumento do risco de hipotensão ortostática, alucinações e discinesia. (19) (20)

Apesar de várias classes de drogas estarem potencialmente associadas ao risco de quedas, as drogas psicotrópicas são aquelas com evidências mais consistentes de associação a um aumento do risco deste efeito adverso de acordo com a literatura, sobretudo os antipsicóticos, antidepressivos e sedativoshipnóticos. (9) (5) Esses medicamentos estão associados ao aumento do risco de quedas, sobretudo em uso prolongado e em altas doses.

## Outras situações relacionadas ao risco de quedas

Quedas em ambientes hospitalares são adventos comumente registrados, e associados a altos custos para os serviços de saúde, tendo em vista que esses pacientes demandam mais recursos e permanecem mais tempo em internação hospitalar do que o esperado. (8) Esses eventos são facilitados por alguns fatores, como o uso de medicações e condições clínicas pré-estabelecidas nos pacientes, dentre elas: depressão, distúrbios visuais, distúrbios de equilíbrio, incontinência urinária, câncer, doença de Parkinson e diabetes mellitus. Além desses, o envelhecimento é um dos fatores de risco mais importantes para o aumento da prevalência de quedas acidentais. (8)

# MÉTODOS

## Desenho do estudo, local e período

O presente estudo proposto consiste em uma revisão sistemática da literatura redigida conforme a declaração PRISMA (Principais Itens para Relatar em Revisões Sistemáticas e Metanálises).

## Pergunta de investigação

Existe relação entre o uso de medicamentos benzodiazepínicos e o aumento da ocorrência e/ou do risco de quedas?

## Estratégia de busca

Com o intuito de incluir estudos de intervenção e estudos observacionais que abordem a ocorrencia de quedas em pacientes em uso de benzoadiazepinicos, foi realizada uma busca na base de dados Pubmed/Medline, através do uso de vocabulário controlado da base citada (termos MESH). Os termos MESH referentes a exposição ("hipnóticos e sedativos") e referentes aos desfechos ("quedas"), são respectivamente "hypnotics and sedatives" e "accidental falls". Para ampliar a busca também foi associado o termo livre "risco de quedas" traduzido para a língua inglesa: "fall risk", sendo conectado ao termo MESH "accidental falls" pelo operador booleano OR.

Com base no explicitado acima, foi realizada uma busca na base de dados do Pubmed, no dia 10 de janeiro de 2023, utilizando os termos de busca: "hypnotics and sedatives"[MeSH Terms] AND ("accidental falls"[MeSH Terms] OR "fall risk"[All Fields]).

Os artigos encontrados foram baixados e direcionados ao software Mendeley.

## Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos observacionais que avaliam a ocorrência e/ou o risco de quedas associados ao uso de fármacos benzodiazepínicos.

## Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão aplicados foram os seguintes:

1. O artigo não aborda o tema “uso de benzodiazepínicos e prevalência de quedas”;
2. Com desenho de estudo inadequados;
3. Indisponíveis na íntegra;
4. Que não estejam disponíveis nos idiomas Português, Inglês ou Espanhol;
5. Estudos que não tenham sido realizados em seres humanos.

## Identificação e seleção dos estudos

Os resultados obtidos a partir dessa busca foram avaliados inicialmente por dois avaliadores, que aplicaram os critérios de inclusão e exclusão. Após essa triagem, os artigos completos foram submetidos à leitura na íntegra e novamente avaliados dentro dos mesmos critérios.

## Extração dos dados

Os estudos selecionados após a primeira avaliação foram submetidos à leitura integral de seu conteúdo, aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, os estudos incluídos na revisão foram organizados em uma planilha no software Excel, onde foram tabuladas as informações relacionadas às variáveis de interesse:

* Tamanho da amostra, tipo do estudo, ano e local da publicação do estudo, qualidade do estudo.
* Tipos de benzodiazepínicos pesquisados.
* Prevalência de comorbidades nos pacientes analisados em uso de benzodiazepínicos e que apresentaram episódios de queda.
* Tipo da comorbidade dos pacientes incluídos nos estudos.
* Idade média das populações incluídas nos estudos, em específico dos pacientes usuários de BZDs e daqueles que sofreram quedas.
* Aumento da ocorrência e/ou do risco de quedas associada ao uso de benzodiazepínicos.

## Avaliação da qualidade metodológica

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados e inclusão na revisão sistemática foram utilizados os checklists da JBI Systematic Reviews, denominadas Ferramentas de Avaliação Crítica para uso em Revisões

Sistemáticas JBI (Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews), que podem ser acessadas através do endereço [https://jbi.global/critical-appraisaltools,](https://jbi.global/critical-appraisal-tools) tendo sido selecionados os checklists para Ensaios Clínicos Randomizados, Estudos de Prevalência, Estudos analíticos de corte transversal e Estudos de Caso Controle.

# RESULTADOS

Os dados referentes à seleção dos artigos encontram-se no fluxograma representado na Figura 1. A partir da estratégia de busca, obtivemos 141 artigos na base de dados Pubmed. Não foram encontrados artigos duplicados. Após a Triagem 1, na qual foi realizada leitura dos títulos e abstracts dos referidos artigos, 94 deles foram excluídos, pelos seguintes critérios: desenho de estudo (29), ano de publicação (18), tema (33), idioma (4), tipo de desfecho (5) e artigos não disponíveis na íntegra (5), restando 47 artigos a serem lidos e analisados na íntegra na Triagem 2. Após estes 47 artigos serem avaliados conforme os critérios de elegibilidade, 33 deles foram excluídos, pelos seguintes critérios: não citam benzodiazepínicos (16), tema (15) e idioma (4), totalizando, assim, 14 artigos incluídos na revisão sistemática. Todos esses dados foram sistematizados conforme o fluxograma PRISMA (Principais Itens para Relatar em Revisões Sistemáticas e Metanálises).

Figura 1: Fluxograma dos estudos incluídos na revisão sistemática

Nº de resultados identificados

nas buscas em:

Pubmed (n =

141

)

Resultados triados

(

n =

141

)

Resultados excluídos (n =

89

)

Desenho do estudo (n = 29)

Ano de publicação (n = 18)

Tema (n = 33)

Tipo de desfecho (n = 5)

Idioma (n = 4)

Estudos avaliados

para critérios

de

elegibilidade

(

n =

4

7

)

Estudos excluídos (n = 33):

Não citam benzodiazepínicos (n = 16)

Tema (n = 15)

Idioma (n = 2)

Estudos incluídos na revisão

(

n =

14

)

**Identificação dos estudos nas bases de dados**



**Identifica**

**ção**



**Screening / triagem**



**Incluídos**

Resultados para análise do

artigo na

íntegra

= 52)

n

(

Artigos completos não disponíveis (n = 5)

As características gerais dos artigos analisados foram detalhadas na Tabela 1. Os estudos foram publicados entre os anos de 2013 e 2023, com pesquisas sendo realizadas desde o ano de 1996. O tempo médio de duração dos estudos foi de 3,31 anos, e o volume de participantes das amostras dos variou entre 111 a 10.883 participantes. 3 dos artigos foram publicados no Japão, enquanto os demais locais de publicação incluíram China (1 artigo), Espanha (1 artigo), Israel (1 artigo), Suíça (1 artigo), Inglaterra (1 artigo), Holanda (1 artigo), Taiwan (1 artigo), Estados Unidos (2 artigos) e Alemanha (2 artigos). Conforme aplicação dos checklists do Joana Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools para estudos observacionais e de intervenção, 11 artigos foram classificados como qualidade metodológica alta, 2 artigos como moderada e 1 artigo como baixa.

#### Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados

**Qualidade**

**Primeiro autor** **Periódico** **País/ano** **Tamanho Característica da Duração** **Desenho de estudo** **(JBI Critical**

**amostral (N)** **população estudada** **Appraisal**

**Tools)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **JIANG ET AL** (21) | *International*  *Journal of*  *Environmental*  *Research and*  *Public Health* | China, 2019 | 605 | Idosos vivendo em asilos de longa permanência | 1 ano | Estudo de coorte prospectivo | Alta |
| **MARTINEZ-**  **CENGOTITABENGOA ET**  **AL** (22) | *Revista de*  *Psiquiatría y*  *Salud Mental* | Espanha, 2017 | 654 | Pacientes 65+ anos em uso de benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos 2 semanas antes de serem admitidos na emergência | - | Análise de prontuário | Baixa |
| **LAVON ET AL** (23) | *European*  *Journal of*  *Clinical*  *Pharmacology* | Israel, 2018 | 600 | Pacientes hospitalizados | 1 ano | Estudo de coorte retrospectivo | Moderada |
| **WESTERLIND ET AL** (24) | *Aging Clinical and*  *Experimental Researh* | Suíça, 2018 | 331 | Pacientes 65+ anos  vivendo em asilos | 3 anos | Estudo de coorte longitudinal | Alta |
| **WEDMANN ET AL** (25) | *European*  *Journal of*  *Clinical*  *Pharmacology* | Alemanha, 2019 | 962 | Pacientes 65+ anos  hospitalizados | 1 ano | Estudo de caso-controle | Alta |

#### Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados (continuação)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Primeiro autor** | **Periódico** | **País/ano** | **Tamanho**  **amostral (N)** | **Característica da população estudada** | **Duração** | **Desenho de estudo** | **Qualidade**  **(JBI Critical Appraisal Tools)** |
| **MORALES ET AL** (26) | *The American Surgeon* | Estados Unidos, 2021 | 1.029 | Pacientes adultos em pósoperatório com uso de anestesia geral | 9 anos e 4 meses | Estudo de caso-controle | Alta |
| **ISHIBASHI ET AL** (27) | *Japan Geriatrics Society* | Japão, 2020 | 1.610 | Pacientes hospitalizados | 35 meses | Estudo de caso-controle e estudo transversal | Alta |
| **OBAYASHI ET AL** (28) | *Drugs R D* | Japão, 2013 | 3.683 | Pacientes hospitalizados | 3 meses | Estudo retrospectivo | Moderada |
| **ISHIBASHI ET AL** (29) | *PLOS ONE* | Estados Unidos, 2020 | 1.610 | Pacientes hospitalizados | 35 meses | Estudo de caso controle e estudo transversal | Alta |
| **JANUS ET AL** (30) | *Drugs R D* | Holanda, 2017 | 1.415 | Idosos em tratamento somático e psicogeriátrico vivendo em asilos | 2 anos e 10 meses | Estudo de coorte retrospectivo | Alta |
| **BALLOKOVA ET AL** (31) | *Drugs aging* | Alemanha, 2014 | 1.412 | Pacientes 70+ anos admitidos nos setores de medicina generalista, ortopedia e cirurgia em hospitais de emergência | 4 anos e 11 meses | Estudo de coorte prospectivo | Alta |

#### Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados (continuação)

**Qualidade**

**Tamanho Característica da (JBI Critical**

**Primeiro autor Periódico** **País/ano** **Duração** **Desenho de estudo**

**amostral (n)** **população estudada** **Appraisal**

**Tools)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **O. J. DE VRIES ET AL** (32) | *Age and Ageing* | Inglaterra, 2013 | Estudo 1: 1509 Estudo 2: 564 | No estudo 1, pacientes 65+ anos vivendo na comunidade. No estudo 2, pacientes 65+ anos que foram atendidos na emergência ou pelo  médico da família | Estudo 1: 1 ano;  Estudo 2: 2 anos e 4 meses | Estudos observacionais | Alta |
| **YU ET AL** (33) | *BMC Geriatrics* | Taiwan, 2017 | 10.883 | Pacientes hospitalizados | 10 anos | Estudo de caso controle e estudo transversal | Alta |
| **TORII ET AL** (34) | *Biological and*  *Pharmaceutical Bulletin* | Japão, 2020 | 111 | Pacientes hospitalizados | 1 ano | Estudo de caso transversal | Alta |

26 As variáveis de interesse pesquisadas foram os tipos de benzodiazepínicos mencionados nos estudos, os tipos de comorbidades associadas aos pacientes incluídos, a idade média ou faixa etária dos pacientes em uso de benzodiazepínicos ou dos pacientes que passaram por episódio de queda. Nesse sentido, buscou-se avaliar se houve aumento da incidência e/ou do risco de quedas associado ao uso de benzodiazepínicos, bem como se este aumento pode ser atribuído também à presença de comorbidades.

Dentre os 14 artigos incluídos, 10 deles apresentaram resultados favoráveis à associação entre o uso de benzodiazepínicos e o aumento do risco ou da ocorrência de quedas, sendo que alguns especificaram tal relação ao tipo de benzodiazepínico utilizado (em termos de meia-vida ou nome do medicamento) ou à dose administrada. *Jiang et al* (21), *Martinez-Cengotitabengoa et al* (22), *Wedmann et al* (25), *Ishibashi et al* (27), *Obayashi et al* (28), *Janus et al* (30), *Ballokova et al* (31), *O. J. de Vries et al* (32), *Yu et al* (33) e Torii et al (34) demonstraram significância estatística na referida associação, sendo que alguns apresentaram particularidades. *Ishibashi et al* (27) demonstrou tal associação apenas no estudo 1 (caso-controle), pois a significância relativa a esta desapareceu no estudo 2. *Obayashi et al* (28) demonstrou a relação estudada somente para dois benzodiazepínicos em específico: Brotizolam e Estazolam. *Janus et al* (30) demonstrou tal associação somente para o uso de Temazepam, Oxazepam e Lorazepam. *Ballokova et al* (p = 0.369) (31), por sua vez, pontuou a referida associação somente para o uso do benzodiazepínico Diazepam. Os demais estudos, no entanto, *Lavon et al* (23), *Westerlind et al* (24) e *Morales et al* (26), não encontraram significância estatística na relação entre o uso de benzodiazepínicos e o aumento da incidência de quedas. (Tabela 2)

A prevalência e o tipo de comorbidades nos pacientes em uso de benzodiazepínicos foi relatada em 6 estudos, *Jiang et al* (21), *Lavon et al* (23), Westerlind et al (24), *Wedmann et al* (25), *Yu et al* (33) e Torii et al (34). Dentre os 6 estudos, em 4 deles houve maior prevalência dos diagnósticos de demência ou distúrbio cognitivo. Outros diagnósticos que obtiveram destaque entre as comorbidades trazidas pelos pacientes foram o histórico de AVC e doença cardíaca. A presença de comorbidades foi descrito como um fator de aumento do risco de quedas em pacientes em uso de benzodiazepínicos em 2 estudos. 27 O tipo de benzodiazepínico analisado foi detalhado em apenas 8 artigos, sendo alguns discernidos pelo nome do medicamento e outros pela duração da sua meia-vida, variando desde ultracurta a longa duração. Dentre os nomes de medicamentos analisados, encontraram-se: Brotizolam, Triazolam, Flunitrazepam, Nitrazepam, Estazolam, Oxazepam, Lorazepam, Temazepam, Midazolam e Diazepam.

Dentre estes medicamentos em específico, *Lavon et al* (23) encontrou ausência de risco de quedas associado ao uso de Brotizolam (p = 0.172), enquanto *Obayashi et al* (28) apresentou associação deste medicamento à ocorrência destes eventos (p<0.001). *Obayashi et al* (28) também encontrou risco aumentado de quedas com o uso de Estazolam (p = 0.013), enquanto não demonstrou diferença neste parâmetro com o uso de Triazolam (p= 0.416), Flunitrazepam (p=0.327) e Nitrazepam (p=0.446). *Janus et al* (30) demonstrou um aumento do risco de quedas associado ao uso de Temazepam (aHR 1.96), Oxazepam (aHR 1.41) e Lorazepam (aHR 1.53). *Ballokova et al* (31) demonstrou um risco independente de quedas associado ao uso de Diazepam (OR 3.3; 95 % CI 1.3–8.2; p=0.012). Quanto à meia-vida dos benzodiazepínicos, *MartinezCengotitabengoa et al* (22) encontrou risco associado ao uso daqueles de duração ultracurta ou curta (p=0.058). *Wedmann et al* (25), por sua vez, demonstrou aumento do risco de quedas com o uso dos benzodiazepínicos de longa duração (aOR 3.49; 95% CI, 1.16–10.52). Por fim, *O. J. de Vries et al* (32)*,* em que foram realizados dois estudos prospectivos, tem-se que, no estudo 1, o aumento do risco de quedas está relacionado ao uso de benzodiazepínicos de forma geral (OR 1.28; 95% CI: 1.06–1.54), mas quando analisando classes separadas, somente aqueles de curta duração impactaram no risco (OR 1.28; 95% CI: 1.01–1.61); no estudo 2, a mesma associação foi demonstrada para todos os benzodiazepínicos (OR 1.26; 95% CI: 1.03–1.53) e para os de curtaduração (OR 1.37; 95% CI: 1.10–1.70)*. Yu et al* (33) demonstrou risco associado tanto ao uso dos benzodiazepínicos de longa duração (AOR = 1.41, 95% CI = 1.16–1.71) como dos de curta duração (AOR = 1.42, 95% CI = 1.20–1.69).

A idade média ou faixa etária dos pacientes em uso de benzodiazepínicos foi detalhada em 2 estudos, e foi encontrada variação de 77.1 anos a 81.7 ± 6.6 anos na idade média desse grupo. A idade média dos pacientes que sofreram episódio de queda, por sua vez, foi detalhada em 9 estudos, e variou de 65 a 97 anos.

28

#### Tabela 2. Relação entre os tipos de benzodiazepínicos e comorbidades com a ocorrência de quedas

**Idade média Aumento da Aumento do risco Relação entre Idade média dos dos pacientes ocorrência de**

**Primeiro autor** **Tipos de Tipo de comorbidade** **pacientes usuários de que quedas com uso de de quedas com uso comorbidades benzodiazepínicos** **de e aumento das**

**benzodiazepínicos** **apresentaram benzodiazepínicos**

**quedas**  **benzodiazepínicos quedas**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **JIANG ET AL** (21) | Não relatado | Depressão, noctúria, declínio cognitivo leve a  moderado, distúrbio de  equilíbrio | Não relatado | Não relatado | Não relatado | Sim | Sim |
| **MARTINEZ-**  **CENGOTITABENGOA**  **ET AL** (22) | Benzodiazepínicos de vida ultracurta ou curta  (Alprazolam,  Brotizolam, Lorazepam) e de vida média ou  longa (Bromazepam,  Clonazepam) | Não relatado | Não relatado | 79,9 (± 8,5) anos | Sim | Não relatado | Não relatado |
| **LAVON ET AL** (23) | Brotizolam | Condições respiratórias, cardíacas, infecciosas, hematológicas ou outras. | 78.4 (± 11.8) anos | Não relatado | Não relatado | Não | Não |
| **WESTERLIND ET AL**  (24) | Não relatado | Demência, polifarmácia | Não relatado | Não relatado | Não | Não relatado | Não relatado |
| **WEDMANN ET AL** (25) | Benzodiazepínicos de vida curta, média ou  longa | Parkinson, demência,  AVC, desidratação, delirium, distúrbios hidroeletrolíticos,  doenças do trato digestivo,  musculoesquelético, trauma, entre outras. | Não relatado | Mulheres: 83.3  (6.81); Homens:  80.4 (7.04) | Não relatado | Sim | Sim |
| **MORALES ET AL** (26) | Não relatado | Não relatado | Não relatado | 67 anos | Não | Não relatado | Não relatado |
| **ISHIBASHI ET AL** (27) | Não relatado | Não relatado | Não relatado | 76.7 (±12.0) anos | Não relatado | Sim, mas somente no estudo 1 (casocontrole) | Não relatado |

29

**Idade média Aumento da Aumento do risco Relação entre Idade média dos dos pacientes ocorrência de**

**Primeiro autor** **Tipos de Tipo de comorbidade** **pacientes usuários de que quedas com uso de de quedas com uso comorbidades benzodiazepínicos** **de e aumento das**

**benzodiazepínicos** **apresentaram benzodiazepínicos benzodiazepínicos quedas**

**quedas**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **OBAYASHI ET AL** (28) | Brotizolam, Triazolam,  Flunitrazepam,  Nitrazepam, Estazolam | Não relatado | Não relatado | 64.7 (±19.5) anos | Não relatado | Sim, mas somente associado ao uso de Brotizolam e  Estazolam | Não relatado |
| **ISHIBASHI ET AL** (29) | Não relatado | Não relatado | Não relatado | 76.7 (12.0) anos | Não | Não relatado | Não relatado |
| **JANUS ET AL** (30) | Oxazepam, Lorazepam,  Temazepam, Midazolam | Não relatado | Não relatado | 83.5 (±8.8) anos | Não | Sim, mas somente associado ao uso de  Temazepam,  Oxazepam e  Lorazepam | Não relatado |
| **BALLOKOVA ET AL**  (31) | Diazepam, Oxazepam e Temazepam | Não relatado | 81.7 (± 6.6) anos | Não relatado | Sim, mas somente associado ao uso de Diazepam | Não relatado | Não relatado |
| **O. J. DE VRIES ET AL**  (32) | Benzodiazepínicos de vida curta ou longa | Não relatado | Estudo 1: 77.1 anos  (BZDs de curta duração) e 77.2 (BZDs de longa duração);  Estudo 2: 79.8 (BZDs de curta duração) e 79.6  (BZDs de longa duração) | Não relatado | Não relatado | Sim | Não |
| **YU ET AL** (33) | Benzodiazepínicos de vida curta ou longa | Demência, epilepsia, doença de Parkinson,  doença cerebrovascular, diabetes, hipertensão, cardiopatia isquêmica | Não relatado | 77.7 anos | Não relatado | Sim | Não relatado |
| **TORII ET AL** (34) | Não relatado | Câncer, ICC, AVE,  Doença vascular periférica, doença renal,  diabetes, úlcera péptica, doença pulmonar, IAM | Não relatado | 81.1 anos | Não relatado | Sim | Não relatado |

Legenda: AVC (Acidente Vascular Cerebral), OR (Odds Ratio), HR (Hazard ratio), aHR (Hazard ratio ajustado), CI (intervalo de confiança), ICC (Insuficiência cardíaca congestiva), BZDs (benzodiazepínicos), IAM (infarto agudo do miocárdio), AOR (Odds ratio ajustado).

# DISCUSSÃO

No presente estudo, buscou-se investigar a relação entre o uso de benzodiazepínicos e o aumento da ocorrência e/ou do risco de quedas, sendo englobados estudos no período de 2013 a 2023. Dentre os estudos analisados, dez apresentaram-se favoráveis à associação entre o uso de benzodiazepínicos e o aumento da incidência de quedas (21,22,25,28–34), sobretudo em pacientes de idade avançada (variação de idade média de 65 a 97 anos entre os estudos) e pacientes hospitalizados.

Esse achado é corroborado por outros estudos prévios. Em uma metanálise que avaliou a influência do uso de psicotrópicos no aumento do risco de quedas em idosos, Leipzig et al (35) concluiu que o uso de benzodiazepínicos, dentre outras classes de medicações psicotrópicas, apresentou um OR de 1.48 no risco de quedas, demonstrando um aumento nesse risco em decorrência do uso dessas medicações.

Primeiramente, a partir dos resultados performados, percebeu-se que a idade média das populações dos estudos variou entre os extremos de 65 a 97 anos de idade, demonstrando um maior uso de benzodiazepínicos e ocorrência de quedas devido a esse aspecto na população de idade mais avançada. Essa realidade é reflexo da maior incidência de distúrbios do sono nessa população, devido à maior prevalência de comorbidades, atividade física e social reduzidas, e entre outros, o que os faz ser um maior alvo terapêutico dessas drogas. (21) Tal dado possui relevância, pois idosos são, de antemão, suscetíveis a maior risco de quedas, devido a mudanças inerentes à idade na farmacodinâmica e farmacocinética dos medicamentos e interações medicamentosas (36), e o uso desses medicamentos apresenta risco ainda maior em relação ao desfecho de quedas.

Paralelamente, a prevalência de comorbidades nos pacientes em uso de benzodiazepínicos, como demência, doença de Parkinson, câncer, epilepsia, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca, foi relatada por Jiang et al (21), Lavon et al (23), Westerlind et al (24), Wedmann et al (25), Yu et al (33) e Torii et al (34). Essas comorbidades se mostraram como fator de risco adicional para quedas em 2 estudos (21,25), mas na maior parte deles não houve associação entre esses aspectos. Na revisão sistemática mencionada anteriormente, Leipzig et al (35) ressaltou sobre como o risco de quedas em pacientes em uso de benzodiazepínicos, bem como em uso de outras classes, poderia estar associada à condição de base para o qual o medicamento foi prescrito, além de somente o efeito dessas medicações.

Além disso, os tipos de benzodiazepínicos também foram investigados em relação à associação com quedas. Observou-se maior incidência de quedas associada aos benzodiazepínicos de curta e média duração, a exemplo do Brotizolam, Temazepam e Estazolam (22,23,28,30,31). Tal aspecto se deve à farmacocinética desses medicamentos em cada organismo, o que depende da composição corporal, albumina sérica, volume hídrico corporal e funções hepática e renal de cada paciente. (36) No entanto, alguns estudos também acreditam que os benzodiazepínicos de longa duração estejam associados a maior risco de quedas (25), devido a sua maior permanência no organismo. Seppala et al (37), através de uma metanálise e síntese qualitativa acerca do assunto, inferiu que os benzodiazepínicos de longa duração estariam associados a um maior risco de quedas se comparados aos benzodiazepínicos de curta duração, contrastando com o achado de Leipzig et al (35), que afirmou não haver diferença entre os dois tipos nesse aspecto.

Além dos tipos de medicamentos, percebeu-se uma influência da dose utilizada no aumento da incidência de quedas. Um estudo relatou que o mecanismo fisiopatológico mais importante dos benzodiazepínicos em relação ao desfecho quedas é o seu impacto no equilíbrio e na estabilidade no paciente, sendo assim, a quantidade administrada do medicamento tem relevância nos efeitos que ele promove. (36) Martinez-Cengotitabengoa et al (22) demonstrou que os indivíduos que sofreram episódio de queda estavam utilizando doses maiores do que as recomendadas de benzodiazepínicos. (22) Yu et al (33), por outro lado, pontuou que o uso de quaisquer doses de benzodiazepínicos estaria associado a um maior risco de quedas. Esse tópico também foi mencionado em um estudo que analisou a influência de diversas classes farmacológicas no aumento da incidência de quedas em pacientes com demência em um asilo, o qual salientou que mesmo doses baixas de psicotrópicos, dentre eles os benzodiazepínicos (Oxazepam e Temazepam), estavam associadas a um maior risco de quedas, e que este efeito aumenta proporcionalmente com a dose. (38)

Por outro lado, esse estudo apresentou algumas limitações. Dentre eles, ressalta-se a prevalência de estudos observacionais entre os estudos selecionados para revisão, especialmente casos controles e estudos de coorte. Os estudos de caso-controle são vulneráveis a ocorrência de viés de seleção (pois definir os critérios de seleção de um grupo de comparação apropriado para os pacientes que sofreram quedas pode ser difícil) e de viés de memória (pois os pacientes selecionados para o grupo dos casos – que sofreram quedas e/ ou utilizaram benzodiazepínicos - e controles podem diferir sistematicamente na capacidade de lembrar a exposição). Os estudos de coorte, sobretudo os retrospectivos, também podem ter sido sujeitos a viés de memória, pois em muitos deles as quedas computadas foram relatos dos próprios pacientes. Quanto aos prospectivos, podem ter exigido longos períodos de acompanhamento, resultando numa maior probabilidade de perda de seguimento por abandono ou falecimento de pacientes. Nesse sentido, os resultados dessa revisão sistemática podem ter sido enviesados devido a possíveis incoerências na metodologia dos artigos incluídos, sobretudo na seleção dos pacientes de cada população. Em adição, sabe-se que estudos observacionais que relacionem benzodiazepínicos e quedas possuem menor capacidade de estabelecer relação causal entre ambos, pois não há randomização das populações e, por diversos motivos, algumas classes de drogas podem ter tido seu risco de quedas superestimado (caso sejam amplamente prescritas, por exemplo), e outras terem sido subestimadas por esse mesmo motivo (drogas que já foram associadas a um maior risco de quedas há certo tempo terem sido menos prescritas, e por isso, causarem menos esse desfecho – a exemplo dos psicotrópicos). (35)

Por último, destaca-se como desvantagem do presente estudo a possibilidade de viés de publicação, intrinsecamente associado ao desenho de estudo escolhido, pois não foram avaliadas ou incluídas publicações não convencionais (não publicadas), como teses de doutorado, dissertações de mestrado, anais de conferências, relatórios de pesquisa e entre outros estudos que são igualmente atualizados e detalhados, mas que não são tão divulgados. No entanto, é menos provável que esse tipo de viés tenha ocorrido, pois os estudos que abordam a relação entre benzodiazepínicos e risco de quedas normalmente incluem outras medicações, tornando a disseminação desse conteúdo mais ampla. (35)

Nesse sentido, a presente revisão sistemática traz informações relevantes ao explorar a literatura no que diz respeito à relação entre o uso de benzodiazepínicos e o aumento da incidência ou do risco de quedas. Os resultados obtidos por meio dessa revisão sistemática promovem uma reflexão acerca da importância de uma avaliação individualizada de cada paciente no momento da prescrição dessa classe farmacológica, pois, mesmo com seus benefícios quanto ao efeito sedativo, hipnótico e ansiolítico que promovem, também estão associados a efeitos adversos que podem comprometer seus usuários em determinados contextos. (37) Além disso, os profissionais devem atentar para prescrições em contextos inadequados para esses pacientes, evitando predispor mais aos seus efeitos adversos.

# CONCLUSÃO

Desse modo, a presente revisão sistemática revelou que o uso de benzodiazepínicos está relacionado ao aumento da incidência e do risco de quedas acidentais. Dentre os diferentes tipos dessa classe medicamentosa, os benzodiazepínicos de curta duração estiveram associados a maior risco, apesar de os de longa duração também terem sido mencionados nesse aspecto. Apesar de a presença de comorbidades concomitantes ao uso dessas medicações não ser relatada em todos os estudos, alguns deles encontraram associação entre elas e o aumento do risco de quedas, apresentando um fator de risco adicional em relação ao uso de benzodiazepínicos. Além disso, foi observada em alguns estudos a influência da dose do benzodiazepínico no aumento da incidência de quedas, exercida desde as doses baixas e aumentando proporcionalmente ao aumento da dose.

O estudo possui algumas limitações, sobretudo em relação aos estudos selecionados, que foram, em sua maioria, estudos de caso-controle e de coorte, traduzindo um maior risco de viés de seleção, de memória e perda de seguimento, além de estes não conseguirem estabelecer uma relação causal entre o uso de benzodiazepínicos e o desfecho das quedas de forma plena, podendo todos esses fatores terem comprometido os resultados obtidos com a análise destes materiais. Além disso, poderia estar suscetível ao viés de publicação, por se tratar de uma revisão sistemática da literatura.

Em suma, nossa revisão sistemática salienta para a comunidade médica a importância de realizar prescrição cautelosa dessas medicações, considerando seus efeitos adversos importantes, sobretudo em pacientes idosos e com comorbidades. Para isso, um passo importante é que ensaios clínicos randomizados realizados na fase de teste dessas medicações antes de serem aprovadas incluam o desfecho de risco de quedas, permitindo a identificação desse aspecto previamente à comercialização e consequente ajuste na composição. Ainda, deve ser reivindicada a implementação de políticas públicas que mobilizem os profissionais de saúde para a conscientização dessa causa, evitando prescrições em contextos inadequados. Ainda nesse intuito, poder-se-ia restringir a prescrição dessas drogas somente a psiquiatras e neurologistas, visando a reduzir a quantidade de prescrições *off-label* (uso de medicamentos em situações divergentes das orientações devidamente preconizadas em documentos oficiais).

# REFERÊNCIAS

1. Multifactorial falls prevention programmes for older adults presenting to the Emergency Department with a fall: systematic review and meta-analysis [Internet]. Available from:

https://mc.manuscriptcentral.com/ip

1. Scuffham P, Chaplin S. Incidence and costs of unintentional falls in older people in the United Kingdom [Internet]. Vol. 57, J Epidemiol Community Health. 2003. Available from:

www.doh.gov.uk/

1. Won JI. Risk Factors for Falls Among Elderly People Living in the Rural Community.
2. Castaldi S, Principi N, Carnevali D, Tiwana N, Pietronigro A, Mosillo M, et al. Correlation between fall risk increasing drugs (FRIDs) and fall events at a rehabilitation hospital. Acta Biomedica. 2021;92(6).
3. Lee J, Negm A, Peters R, Wong EKC, Holbrook A. Deprescribing fall-risk increasing drugs (FRIDs) for the prevention of falls and fall-related complications: a systematic review and meta-analysis. Vol. 11, BMJ Open. BMJ Publishing Group; 2021.
4. Hart LA, Phelan EA, Yi JY, Marcum ZA, Gray SL. Use of Fall Risk–Increasing Drugs Around a FallRelated Injury in Older Adults: A Systematic Review. Vol. 68, Journal of the American Geriatrics Society. Blackwell Publishing Inc.; 2020. p. 1334–43.
5. Brunton LL, Brunton LL, Chabner BA. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman (12a. ed.). Grupo A - AMGH; 2012. 457–480 p.
6. Axmon A, Sandberg M, Ahlström G, Midlöv P. Fall-risk-increasing drugs and falls requiring health care among older people with intellectual disability in comparison with the general population: A register study. PLoS One. 2018 Jun 1;13(6).
7. Sterke CS, Verhagen AP, Van Beeck EF, Van Der Cammen TJM. The influence of drug use on fall incidents among nursing home residents: A systematic review. Vol. 20, International Psychogeriatrics. 2008. p. 890–910.
8. Lusardi MM, Fritz S, Middleton A, Allison L, Wingood M, Phillips E, et al. Determining Risk of falls in community dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis using posttest probability. Vol. 40, Journal of Geriatric Physical Therapy. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 1–36.
9. Torii H, Ando M, Tomita H, Kobaru T, Tanaka M, Fujimoto K, et al. Association of Hypnotic Drug Use with Fall Incidents in Hospitalized Elderly Patients: A Case-Crossover Study. Vol. 43, Biol. Pharm. Bull. 2020.
10. Morris ME, Webster K, Jones C, Hill AM, Haines T, McPhail S, et al. Interventions to reduce falls in hospitals: A systematic review and meta-analysis. Vol. 51, Age and Ageing. Oxford University Press; 2022.
11. Berg K, Maki BE, Holliday PJ. Article in Archives of Physical Medicine and Rehabilitation

[Internet]. 1992. Available from: https://www.researchgate.net/publication/21710494

1. Alexandre TS, Meira DM, Rico NC, Mizuta SK. Accuracy of Timed Up and Go Test for screening risk of falls among community-dwelling elderly Acurácia do Timed Up and Go Test para rastrear risco de quedas em idosos da comunidade. Rev Bras Fisioter. 2012;16(5):381–9.
2. Clinical Measurement of Sit-to-Stand Performance in People With Balance Disorders: Validity of Data for the Five-Times-Sit-to-Stand Test.
3. Jewell VD, Capistran K, Flecky K, Qi Y, Fellman S. Prediction of Falls in Acute Care Using The Morse Fall Risk Scale. Occup Ther Health Care. 2020 Sep 4;34(4):307–19.
4. Milisen K, Staelens N, Schwendimann R, De Paepe L, Verhaeghe J, Braes T, et al. Fall prediction in inpatients by bedside nurses using the St. Thomas’s Risk Assessment Tool in Falling Elderly Inpatients (STRATIFY) instrument: A multicenter study. J Am Geriatr Soc. 2007 May;55(5):725– 33.
5. Castellini G, Demarchi A, Lanzoni M, Castaldi S. Fall prevention: Is the STRATIFY tool the right instrument in Italian Hospital inpatient? A retrospective observational study. BMC Health Serv Res. 2017 Sep 15;17(1).
6. Silva Penildon. Farmacologia. Guanabara koogan; 2010. 206–209 p.
7. Arendts G, Fitzhardinge S, Pronk K, Donaldson M, Hutton M, Nagree Y. The impact of early emergency department allied health intervention on admission rates in older people: A nonrandomized clinical study. BMC Geriatr. 2012;12.
8. Jiang Y, Xia Q, Wang J, Zhou P, Jiang S, Diwan VK, et al. Insomnia, benzodiazepine use, and falls among residents in long-term care facilities. Int J Environ Res Public Health. 2019 Dec 1;16(23).
9. Martinez-Cengotitabengoa M, Diaz-Gutierrez MJ, Besga A, Bermúdez-Ampudia C, López P, Rondon MB, et al. Benzodiazepine prescriptions and falls in older men and women. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2018 Jan 1;11(1):19–26.
10. Lavon O, Bejel S. Safety of brotizolam in hospitalized patients. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Jul 1;74(7):939–43.
11. Westerlind B, Östgren CJ, Mölstad S, Midlöv P, Hägg S. Use of non-benzodiazepine hypnotics is associated with falls in nursing home residents: a longitudinal cohort study. Aging Clin Exp Res. 2019 Aug 1;31(8):1087–95.
12. Wedmann F, Himmel W, Nau R. Medication and medical diagnosis as risk factors for falls in older hospitalized patients. Eur J Clin Pharmacol. 2019 Aug 1;75(8):1117–24.
13. Valencia Morales DJ, Laporta ML, Johnson RL, Schroeder DR, Sprung J, Weingarten TN. A CaseControl Study of Accidental Falls During Surgical Hospitalizations. American Surgeon. 2023 Jan 1;89(1):61–8.
14. Ishibashi Y, Nishitani R, Kato T, Chiba S, Ashidate K, Ishiwata N, et al. Association of drugs with special caution in the guidelines with falls: A case–control and case–crossover study in Japan. Geriatr Gerontol Int. 2021 Mar 1;21(3):285–90.
15. Obayashi K, Araki T, Nakamura K, Kurabayashi M, Nojima Y, Hara K, et al. Risk of falling and hypnotic drugs: Retrospective study of inpatients. Drugs in R and D. 2013 Jun;13(2):159–64.
16. Ishibashi Y, Nishitani R, Shimura A, Takeuchi A, Touko M, Kato T, et al. Non-GABA sleep medications, suvorexant as risk factors for falls: Case-control and case-crossover study. PLoS One. 2020 Sep 1;15(9 September).
17. Janus SIM, Reinders GH, van Manen JG, Zuidema SU, Ijzerman MJ. Psychotropic Drug-Related Fall Incidents in Nursing Home Residents Living in the Eastern Part of The Netherlands. Drugs in R and D. 2017 Jun 1;17(2):321–8.
18. Ballokova A, Peel NM, Fialova D, Scott IA, Gray LC, Hubbard RE. Use of benzodiazepines and association with falls in older people admitted to hospital: A prospective cohort study. Drugs Aging. 2014 Apr 1;31(4):299–310.
19. De vries OJ, Peeters G, Elders P, Sonnenberg C, Muller M, Deeg DJH, et al. The elimination half-life of benzodiazepines and fall risk: Two prospective observational studies. Age Ageing. 2013 Nov;42(6):764–70.
20. Yu NW, Chen PJ, Tsai HJ, Huang CW, Chiu YW, Tsay WI, et al. Association of benzodiazepine and Z-drug use with the risk of hospitalisation for fall-related injuries among older people: A nationwide nested case-control study in Taiwan. BMC Geriatr. 2017 Jul 11;17(1).
21. Torii H, Ando M, Tomita H, Kobaru T, Tanaka M, Fujimoto K, et al. Association of Hypnotic Drug Use with Fall Incidents in Hospitalized Elderly Patients: A Case-Crossover Study. Vol. 43, Biol. Pharm. Bull. 2020.
22. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. J Am Geriatr Soc. 1999;47(1):30–9.
23. Capiau A, Huys L, van Poelgeest E, van der Velde N, Petrovic M, Somers A. Therapeutic dilemmas with benzodiazepines and Z-drugs: insomnia and anxiety disorders versus increased fall risk: a clinical review. European Geriatric Medicine. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022.
24. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. J Am Med Dir Assoc. 2018 Apr 1;19(4):371.e11-371.e17.
25. Sterke CS, Van Beeck EF, Van Der Velde N, Ziere G, Petrovic M, Looman CWN, et al. New insights: Dose-response relationship between psychotropic drugs and falls: A study in nursing home residents with dementia. Vol. 52, Journal of Clinical Pharmacology. 2012. p. 947–55.