

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Diogo de Castro Monteiro
João Henrique Dupin**

**POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE O USO DE
BENZODIAZEPÍNICOS E A OCORRÊNCIA DE ALZHEIMER -
REVISÃO DE LITERATURA**

**IPATINGA
2016**

Diogo de Castro Monteiro
João Henrique Dupin

**POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE O USO DE
BENZODIAZEPÍNICOS E A OCORRÊNCIA DE ALZHEIMER -
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior como requisito parcial à graduação no curso de medicina.

Prof. Orientador: Dr. João Henrique Dupin

IPATINGA
2016

POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE O USO DE BENZODIAZEPÍNICOS E A OCORRÊNCIA DE ALZHEIMER - REVISÃO DE LITERATURA

Diogo de Castro Monteiro ¹ & João Henrique Dupin ²

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

RESUMO

Objetivos: investigar a relação do uso prolongado dos Benzodiazepínicos e a ocorrência do Alzheimer. **Fontes de dados:** revisões sistemáticas, de bancos de dados de Ciências em Saúde como LILACS, COCHRANE, SciELO, sites oficiais na internet entre outros, busca limitada aos idiomas Inglês, Português e Espanhol, em qualquer período de publicação. **Síntese dos dados:** o uso crônico de benzodiazepínico está relacionado à diversas complicações, com um possível potencial de risco aumentado na doença de Alzheimer. Porém essa relação do uso de benzodiazepínico e a doença de Alzheimer ainda não está bem explicada, mas há hipótese que os mecanismos sejam através do retardamento da acumulação de oligômeros de A β no cérebro, ou através da excitação dos receptores muscarínicos e a fosforilação da proteína tau, ou ainda através da diminuição do nível de ativação cerebral à resposta de lesões iniciais. Entretanto, ainda questiona se outras doenças mentais que justificam o uso de benzodiazepínicos são predatórias da doença de Alzheimer, se o uso do benzodiazepínico pode ser considerado um efeito protetor e pouco se sabe ao certo sobre a funcionalidade GABA na doença de Alzheimer, sendo necessário estudos mais avançados e específicos. **Conclusões:** Os mecanismos etiológicos da doença de Alzheimer ainda estão sob estudos. As suas doenças predatórias e a ação do benzodiazepínico em fortalecer essas características degenerativas da doença de Alzheimer surgem como uma forte hipótese em relação ao agravo da doença. Entretanto, os malefícios do uso prolongado dos benzodiazepínicos é descrito como preocupante devido ao aumento do risco de complicações e da síndrome de abstinência. Sendo necessário a implantação de políticas de controle, principalmente ao abuso sistemático de prescrições desses medicamentos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Peptídeos beta-Amiloides. Efeitos de drogas. Neurotransmissores.

Introdução

Os benzodiazepínicos foram introduzidos no mercado na década de 60, são considerados fármacos depressores do Sistema Nervoso Central e utilizados como hipnóticos, anticonvulsivantes, miorelaxantes e ansiolíticos (FIRMINO et al., 2011; WAYHS, 2014; KACIROVA et al., 2016).

Dentre eles o clonazepam é o psicotrópico de maior demanda e o benzodiazepínico mais consumido em Minas Gerais entre 2011 a 2013 (FIGUEIREDO, 2016). O Conselho Internacional de Controle de Narcóticos (INCB) relata indícios de abuso sistemático de preparações desse fármaco e o abuso da prescrição em escala mundial (MAGINI JÚNIOR, 2013). A dose diária definida (DDD) é uma unidade técnica internacional de medida de consumo de medicamentos, sendo a DHD a dose diária definida por mil habitantes, representando o consumo diário da população de determinado fármaco. As capitais brasileiras possuem uma taxa crescente de uso de benzodiazepínicos, correspondendo a 2,63 DHD em 2010, 3,66 DHD em 2011 e 4,53 DHD em 2012 (CARVALHO, 2011; AZEVEDO; ARAÚJO; FERREIRA, 2016).

Vale ressaltar a notável relação do declínio cognitivo, doença de Alzheimer e uso crônico de psicotrópico, o qual é demonstrado pela queda de pontuação do exame mínimo do estado mental em pacientes em uso de benzodiazepínicos (ROCHA, 2014). No início da década de noventa foi criado o critério de Beers, a primeira escala de medicamentos a serem evitados no idosos. São constituídos por dois quadros de medicamentos, um em que devem ser evitados independente da patologia do doente (com 48 substâncias/classes) e outro com medicamentos que devem ser evitados dependente de situações clínicas (SOARES et al., 2008). Segundo este critério, o uso de benzodiazepínicos deve ser evitado por idosos com transtornos neurocognitivos (demência) devido a possíveis interações que podem agravar a doença (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2012).

Dessa forma, é importante investigar a relação do uso prolongado dos Benzodiazepínicos e a ocorrência do Alzheimer.

Métodos

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões não sistemáticas.

A seleção da bibliografia foi realizada nos seguintes bancos de dados de Ciências em Saúde: LILACS, COCHRANE, SciELO, sites oficiais na internet entre outros. A busca foi limitada aos idiomas Inglês, Português e Espanhol, em qualquer período de publicação.

A lista final de termos de pesquisa incluiu as seguintes palavras-chave ou combinações de palavras-chave: Benzodiazepínico, Alzheimer, peptídeo betamiloide, neurofibrilares, neurotransmissores.

Desenvolvimento

USO CRÔNICO BENZODIAZEPÍNICO

O perfil dos usuários crônicos de benzodiazepínicos são predominantemente mulheres e idosos. Entre estes nota-se a predominância de pessoas com baixo nível de escolaridade. Sendo prevalente a utilização por um ou mais anos, o qual o Clonazepam e o Diazepam os mais usados (FORSAN, 2010; SOARES; MARTINS; CALDEIRA, 2013; DE LIRA et al., 2014; SILVA et al., 2015). Considera-se indicado o uso de benzodiazepínico para o tratamento de transtornos depressivos por até dois meses, quando associado ao antidepressivo, e para o tratamento de ansiedade por período de até três meses. Sendo que o uso acima de um ano está relacionado ao risco aumentado de síndrome de abstinência (NALOTO et al., 2016). Além disso, na literatura o uso crônico de benzodiazepínico também é relacionado à diversas complicações, como o risco aumentado de quedas, fraturas, declínio cognitivo e a doença de Alzheimer (DE VRIES et al. 2013; MURA et al.2013; DE GAGE et al. 2014; XING et al.2014). Estudo realizado por Yaffe e Boustani (2014) demonstrou que o risco de desenvolver doença de Alzheimer aumenta em até duas vezes em usuários com mais de 180 dias e esse risco é ainda maior ao utilizar benzodiazepínicos de ação prolongada.

BENZODIAZEPÍNICOS A NÍVEL MOLECULAR E NEURAL

Os benzodiazepínicos foram descobertos ao acaso por Leo Sternbach, funcionário da divisão farmacêutica do Grupo Roche, na Suíça. Sternbach foi contratado para desenvolver novos compostos neuroativos e decidiu investigar o sistema heterocíclico benzoheptoxidiazínico, dando origem a descoberta do núcleo 1,4-benzodiazepínico (BZD), o qual foi comercializado em 1960 inicialmente para tratamento de ansiedade (BARREIRO; FRAGA, 2015).

Essa conformação da molécula permite que os benzodiazepínicos atuem juntamente aos receptores do sistema nervoso central do córtex cerebral, aumentando os efeitos inibitórios de neurotransmissores (GABA), o que gera

hiperpolarização dos neurônios e redução da excitabilidade (SANTOS, 2016).

ALZHEIMER E O CÉREBRO

A doença de Alzheimer é definida como transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal manifestado pela deterioração cognitiva e da memória. Para melhor compreensão das degenerações cerebrais geradas pela doença de Alzheimer e como os benzodiazepínicos podem contribuir para essas transformações é necessário compreender que as alterações neuropatológicas e bioquímicas são descritas pelas mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores (BRASIL, 2010).

A mudanças estruturais são os envelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amiloide, que causam as perdas sinápticas e a morte neuronal (BRASIL, 2010).

Os emaranhados neurofibrilares são agregados intraneuronais de formas hiperfosforiladas associadas à proteína tau. O peptídeo betamiloide no encéfalo normalmente é encontrado em níveis baixos, com o envelhecimento de pacientes com a doença de Alzheimer ocorre acúmulo desse peptídeo que pode estar relacionado a um defeito de depuração. Esse defeito ocorre devido à uma remoção por absorção celular inapropriada ou transporte pela barreira hematoencefálica inadequada, ou ainda, por um aumento da produção do peptídeo. O acúmulo pode gerar neuroinflamação, reduzindo a permeabilidade da barreira hematoencefálica e conseqüentemente passa a prejudicar o transporte de nutrientes, eletrólitos e vitaminas essenciais para o funcionamento adequado no encéfalo e de controle da entrada de substâncias nocivas, gerando distúrbios neurológicos como a lesão de isquemia-reperfusão e a doença de Alzheimer. O peptídeo betamieloide na forma insolúvel acumula nos neurônios e nas paredes das pequenas artérias causando alteração na função sináptica e na capacidade de destruição das membranas lipídicas de oligodentrócitos e de mielina, além de ser anti-angiogênico e acarretar morte neuronal (VIEIRA et al., 2014).

As alterações em alguns neurotransmissores ocorrem indicando padrão de degeneração, podendo estar acometidos em algumas áreas cerebrais mas não em outras, como a perda do sistema colinérgico corticobasal e a ausência de efeito no sistema colinérgico do tronco cerebral. Também são observados efeitos similares no

sistema noradrenérgico. As diminuições desses neurotransmissores afetam diretamente a memória, já que a acetilcolina é o neurotransmissor mais envolvido no processo de memorização e o seu déficit gera confusão mental e perda de raciocínio (HUEB, 2008; BRASIL, 2010).

BENZODIAZEPÍNICO, O CÉREBRO E A DOENÇA DE ALZHEIMER

A placa amilóide é uma das principais lesões cerebrais da doença de Alzheimer, a qual é formada por fibras de peptídeo A β , altamente hidrofóbico, que se agregam de forma excessivas para formar oligômeros (FRIDMAN, 2004; HAASS, 2004).

Na atualidade, há evidências que demonstram a capacidade dos benzodiazepínicos de oligomerização de A β no cérebro (MANDAL; SIMPLACEANU; FODALE, 2010). Já que esses oligômeros A β são potentes inibidores da potencialização do hipocampo a longo prazo que demonstrou ser uma base molecular para a falha de memória na Doença de Alzheimer (GONG et al., 2003). Dessa forma, surgem a possibilidade de investigações no tratamento com base na diminuição da carga β -peptídeo amilóide neurotoxic (A β) (HAASS, 2004; HENLEY et al., 2009).

Na doença de Alzheimer, os astrócitos nas placas amiloides podem ter atividade de secreção de ácido gama-aminobutírico (GABA), que contribui para diminuir a atividade colinérgica. Com a atividade colinérgica reduzida ocorre uma hiperfosforilação da proteína tau, gerando uma reação em cadeia, resultando em morte neuronal (CALIMAN; OLIVEIRA, 2005; PARIENTE et al., 2016). Dessa forma, os benzodiazepínicos demonstraram que aumentam os efeitos inibitórios dos neurotransmissores (GABA) relacionado, assim, à doença de Alzheimer já que a mesma envolve alterações desses receptores (JANSEN et al., 1990; SANTOS, 2016). Estudo realizado por Carlson, Penney Jr. e Young (1993) demonstrou associação direta entre o receptor de benzodiazepínico e a perda de ligação laminar consistente com o número crescente de emaranhados neurofibrilares.

Outra forma dos benzodiazepínicos contribuir para o desenvolvimento indireto da doença de Alzheimer é através da diminuição do nível de ativação cerebral, limitando a capacidade cerebral de desenvolver redes alternativas à resposta de lesões iniciais (PARIENTE et al., 2016).

Os benzodiazepínicos possuem ação direta no Sistema Nervoso Central alterando funções psicomotoras e cognitivas no organismo (ALVES; COELHO; KOHLER, 2016). Os estudos relacionados ao uso de longo prazo de benzodiazepínico demonstraram que podem ter risco de demência, outros citam efeito deletério e até mesmo um efeito protetor foi sugerido por certas publicações (PARIENTE et al., 2016). Entretanto, o efeito protetor foi considerado um viés de casualidade inversa em que as indicações de benzodiazepínicos poderiam também ser pródromos de distúrbios de demência, como a ansiedade e depressão (PARIENTE et al., 2016).

Entretanto, um estudo realizado no Canadá com 2000 pacientes que foram acompanhados por pelo menos 6 anos demonstrou associação dose-efeito acumulativa e o risco de desenvolver doença de Alzheimer (YAFFE; BOUSTANI, 2014). Essa relação entre o uso de benzodiazepínico e demência também é demonstrado em estudo realizado com 1134 pacientes na Universidade de Bristol (UK) o qual concluiu-se que o risco de demência foi descrito em 9,1% dos usuários que utilizavam o medicamento regularmente (GALLACHER et al., 2012).

Esses achados são corroborados em estudo caso-controle realizado por Gage et al. (2014) em que analisou 8980 pacientes, dos quais 1796 foram acompanhados por pelo menos seis anos antes do diagnóstico de Doença de Alzheimer. No qual se evidencia a associação do uso de benzodiazepínico e a doença de Alzheimer, sendo mais forte de acordo com a densidade de exposição, 1,32 para usuários de 90 a 180 dias e uma associação de 1,84 para usuários acima de 180 dias. Dessa forma, o uso de benzodiazepínico pode ser um marcador precoce de uma condição associada a um risco aumentado de demência, sendo, considerado perigoso o seu uso a longo prazo (GAGE, et al., 2014).

Conclusão

O uso prolongado dos benzodiazepínicos e sua relação com a doença de Alzheimer foram retratados em diversos artigos, seja através da acumulação de oligômeros de A β no cérebro descrito como uma base molecular para a falha de memória na Doença de Alzheimer, ou através da excitação dos receptores muscarínicos e a fosforilação da proteína tau, ou ainda através da diminuição do nível de ativação cerebral à resposta de lesões iniciais. Todos esses mecanismos

deletérios são as bases de estudos de investigação de tratamento do Alzheimer na atualidade. Entretanto, ainda é questionado se outras doenças mentais que justificam o uso de benzodiazepínicos são predatórias da doença de Alzheimer, e se podem ou não apresentar um efeito protetor; devido à falta de estudos sobre a funcionalidade do receptor GABA na doença de Alzheimer. Dessa forma, necessita-se de maiores pesquisas sobre os mecanismos etiológicos da doença de Alzheimer, as suas doenças predatórias e a ação do benzodiazepínico em fortalecer essas características degenerativas da doença. Por conseguinte, os malefícios do uso prolongado dos benzodiazepínicos são descritos como preocupantes devido ao aumento do risco de complicações e da síndrome de abstinência. Contudo, é importante o avanço de pesquisas científicas na área, para melhor evidenciar e comprovar o real efeito deletério associado à doença de Alzheimer. Para não apenas buscarmos um possível tratamento, como também, suas formas de prevenção.

POSSIBLE RELATIONSHIP BETWEEN THE ALZHEIMER OCCURRENCE AND THE USE OF BENZODIAZEPÍNICOS - LITERATURE REVIEW

Diogo de Castro Monteiro ¹ & João Henrique Dupin ²

ABSTRACT

Objectives: To investigate the relationship between the prolonged use of benzodiazepines and the occurrence of Alzheimer's disease. **Data sources:** systematic reviews, from Health Sciences databases such as LILACS, COCHRANE, SciELO, official websites on the Internet among others, search limited to the English, Portuguese and Spanish languages, in any period of publication. **Synthesis of data:** Chronic use of benzodiazepine is related to several complications, such as increased risk of Alzheimer's disease. The relationship between benzodiazepine use and Alzheimer's disease has not yet been well explained, but it is hypothesized that mechanisms are either by delaying the accumulation of A β oligomers in the brain, or by the excitation of muscarinic receptors and phosphorylation of the tau protein, or by decreasing the level of brain activation to the response of initial lesions. However, it still questions whether other mental illnesses that justify the use of benzodiazepines are predatory to Alzheimer's disease, if the use of benzodiazepine can be considered a protective effect and little is known about GABA functionality in Alzheimer's disease. **Conclusions:** Further studies on the etiological mechanisms of Alzheimer's disease, its predatory diseases and the action of benzodiazepine on strengthening these degenerative features of Alzheimer's disease are needed. However, the harm of prolonged use of benzodiazepines is described as of concern because of the increased risk of complications and withdrawal symptoms. Therefore, it is important to implement policies to control and improve the prescriptions of benzodiazepines, especially for the elderly.

KEYWORDS: Alzheimer Disease. Amyloid beta-Peptides. Drug effects. Neurotransmitter Agents.

REFERÊNCIAS

- ALVES, D. M. P.; COELHO, V. G. M. A.; KOHLER, L. M. Perfil de um grupo de usuários de clonazepam no município de Manhuaçu. *REMAS-Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde*, v. 6, n. 1, p. 44-60, 2016.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.*, v. 60, n. 4, p. 616–31, 2012.
- AZEVEDO, A. J. P.; ARAÚJO, A. A.; FERREIRA, M. A. F. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. *Ciênc. saúde coletiva*, v. 21, n. 1, p. 83-90, 2016.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. *Química Medicinal-: As bases moleculares da ação dos fármacos*. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Doença de Alzheimer*. Portaria n. 491, de 23 de setembro de 2010. Brasília: Diário Oficial da União, 2010.
- CALIMAN, G. T.; OLIVEIRA, R. M. W. Novas perspectivas no tratamento da doença de Alzheimer. *Iniciação científica CESUMAR*, v. 7, n. 2, p. 141-162, 2007.
- CARLSON, M. D.; PENNEY, J. B.; YOUNG, A. B. NMDA, AMPA, and benzodiazepine binding site changes in Alzheimer's disease visual cortex. *Neurobiology of aging*, v. 14, n. 4, p. 343-352, 1993.
- CARVALHO, C. M. M. F. Prescrição de antibióticos nos Centros de Saúde da Região de Saúde do Norte: padrão e variabilidade geográfica. 2011. 110 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto, 2011.
- FIGUEIREDO, A. C. D. *Consumo e gastos com psicotrópicos no sistema único de saúde no estado de Minas Gerais: análise de 2011 a 2013*. 2015. 62 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)—Universidade de Brasília, Brasília, 2016.
- FIRMINO, K. F. et al. Fatores associados ao uso de benzodiazepínicos no serviço municipal de saúde da cidade de Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública*, v. 27, n. 6, p. 1223-1232, 2011.
- FORSAN, M. A. *O uso indiscriminado de benzodiazepínicos: uma análise crítica das práticas de prescrição, dispensação e uso prolongado*. 26 f. Dissertação (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) - Universidade Federal de Minas Gerais. Campos Gerais, 2010.
- FRIDMAN, C. et al. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Archives of*

Clinical Psychiatry, v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004.

GAGE, S. B. et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *Bmj*, v. 349, p. g5205, 2014.

GALLACHER, J. et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*, 2011.

GONG, Y. et al. Alzheimer's disease-affected brain: presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 100, n. 18, p. 10417-10422, 2003.

JANSEN, K. L. R. et al. Alzheimer's disease: changes in hippocampal N-methyl-d-aspartate, quisqualate, neurotensin, adenosine, benzodiazepine, serotonin and opioid receptors—an autoradiographic study. *Neuroscience*, v. 39, n. 3, p. 613-627, 1990.

HAASS, C. Take five - BACE and the γ -secretase quartet conduct Alzheimer's amyloid β -peptide generation. *The EMBO journal*, v. 23, n. 3, p. 483-488, 2004.

HENLEY, D. B. et al. Development of semagacestat (LY450139), a functional γ -secretase inhibitor, for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*, v. 10, n. 10, p. 1657-1664, 2009.

HUEB, T. O. Doença de Alzheimer. *RBM Rev. Bras. Med*, v. 65, n. 4, p. 90-95, 2008.

KACIROVA, I. et al. A case report of clonazepam dependence: utilization of therapeutic drug monitoring during withdrawal period. *Springer International Publishing*, n. 9, 2016.

LIRA, A. C. et al. Perfil de usuários de benzodiazepínicos no contexto da atenção primária a saúde. *Revista de APS*, v. 17, n. 2, 2014.

MANDAL, P. K.; SIMPLACEANU, V.; FODALE, V. Intravenous anesthetic diazepam does not induce amyloid- β peptide oligomerization but diazepam co-administered with halothane oligomerizes amyloid- β peptide: An NMR Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 20, n. 1, p. 127-134, 2010.

MURA, T. et al. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the Three-city study. *European Neuropsychopharmacology*, v. 23, n. 3, p. 212-223, 2013.

NALOTO, D. C. C. et al. Prescription of benzodiazepines for adults and older adults from a mental health clinic. *Ciencia & saude coletiva*, v. 21, n. 4, p. 1267-1276, 2016.

PARIENTE, A. et al. The Benzodiazepine – Dementia Disorders Link: Current State of Knowledge. *CNS drugs*, v. 30, n. 1, p. 1-7, 2016.

ROCHA, E. K. P. *O uso crônico de benzodiazepínicos na saúde do idoso*. 2014. 38 f. Dissertação (Especialista em Saúde da Família) – Universidade Federal de Minas

Gerais. Governador Valadares, 2014.

SANTOS, M. A. et al. BENZODIAZEPÍNICOS: PRESCRIÇÃO RACIONAL. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 13, n. 30, p. 229, 2016.

SOARES, I. C.; MARTINS, I. L.; CALDEIRA, E. S. Perfil dos usuários de benzodiazepínicos da Estratégia Saúde da Família Monte Carmelo. *ANAIS DO CBMFC*, n. 12, p. 1354, 2013.

SOARES, M. A. et al. Operacionalização para Portugal: Critérios de Beers de medicamentos inapropriados nos doentes idosos. *Acta Médica Portuguesa*, p. 441-452, 2008.

SILVA, V. P. et al. Perfil epidemiológico dos usuários de benzodiazepínicos na atenção primária à saúde. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro*, v. 5, n.1, 2015.

VIEIRA, G. D. et al. A deposição de peptídeo beta-amiloide e as alterações vasculares presentes na doença de Alzheimer. *Journal of Health & Biological Sciences*, v. 2, n. 4, p. 218-223, 2014.

VRIES, O. J. et al. The elimination half-life of benzodiazepines and fall risk: two prospective observational studies. *Age and ageing*, v. 42, n. 6, p. 764-770, 2013.

WAYHS, C. A. Y. *Investigação do efeito da insulina e/ou clonazepam sobre o dano oxidativo em fígado, cérebro e sobre os níveis plasmáticos e cerebrais de taurina em ratos diabéticos submetidos ao teste de natação forçada*. 2014. 209 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

YAFFE, K.; BOUSTANI, M. Benzodiazepines and risk of Alzheimer's disease. *BMJ*, v. 349, p. g5312, 2014.

XING, D. et al. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporosis International*, v. 25, n. 1, p. 105-120, 2014.