RICARDO PORTUGAL BASILE

**UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE SOBRE OS EVENTOS
ADVERSOS DECORRENTES DO USO DE BENZODIAZEPÍNICOS POR IDOSOS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para a obtenção do Título de Mestre em Ciências.

São Paulo
2014

RICARDO PORTUGAL BASILE

**UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE SOBRE OS EVENTOS
ADVERSOS DECORRENTES DO USO DE BENZODIAZEPÍNICOS POR IDOSOS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para a obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Moacyr Luiz Aizenstein

Versão original

São Paulo
2014

DADOS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e Informação Biomédica do
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

© reprodução total

Basile, Ricardo Portugal.

Uma revisão sistemática e metanálise sobre os eventos adversos decorrentes do uso de benzodiazepínicos por idosos / Ricardo Portugal Basile. -- São Paulo, 2014.

Orientador: Prof. Dr. Moacyr Luiz Aizenstein.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Departamento de Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia. Linha de pesquisa: Uso racional de medicamentos.

Versão do título para o inglês: A systematic review and meta-analysis about the adverse events resulting from the use of benzodiazepines by elderly.

1. Idoso 2. Benzodiazepínicos 3. Ansiedade 4. Insônia 5. Eventos adversos 6. Ensaio clínico controlado e randomizado I. Aizenstein, Prof. Dr. Moacyr Luiz II. Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia III. Título.

ICB/SBIB0165/2014

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidato(a): Ricardo Portugal Basile.

Título da Dissertação: Uma revisão sistemática e metanálise sobre os eventos
adversos decorrentes do uso de benzodiazepínicos por
idosos.

Orientador(a): Prof. Dr. Moacyr Luiz Aizenstein.

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da **Dissertação de Mestrado**,
em sessão pública realizada a/...../....., considerou

☐ **Aprovado(a)**

☐ **Reprovado(a)**

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Presidente: Assinatura:
Nome:
Instituição:

**CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 - CEP. 05508-000 São Paulo, SP - Brasil
Telefone : (55) (11) 3091-7733 - telefax : (55) (11) 3091-8405
e-mail: cep@icb.usp.br

Comissão de Ética em Pesquisa

CERTIFICADO DE ISENÇÃO

Certificamos que o Protocolo CEP-ICB N° 624/13 referente ao projeto intitulado: *“Uma revisão sistemática do uso de benzodiazepínicos por idosos e o real impacto de sua prática à qualidade de vida desta população”* sob a responsabilidade de **Ricardo Portugal Basile**, foi analisado na presente data pela CEUA - COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS e pela CEPSh - COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS, tendo sido deliberado que o referido projeto não utilizará animais que estejam sob a égide da lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, nem envolverá procedimentos regulados pela Resolução CONEP nº196 de 1996.

São Paulo, 29 de outubro de 2013.

PROF. DR. WOTHAN TAVARES DE LIMA
Coordenador da CEUA - ICB/USP

PROF. DR. PAULO M.A. ZANOTTO
Coordenador da CEPsh - ICB/USP

Dedico este trabalho, com muito carinho, à Deus e à minha família.

À minha guerreira mãe Maria Aparecida e ao meu grande pai Aulus Conrado Basile, por todo amor, compreensão, dedicação e ensinamentos a mim proporcionados, construtores de minha vida, que tive como presente imensurável concebido por Deus, a honra de ser filho de vocês. Herança que honrarei fielmente, transferindo às futuras gerações toda esta paixão e empenho na construção de um lar sólido, simples e com muito amor. Fortalecerei todos os ensinamentos por vocês construídos dos quais a *família*, do ponto de vista dos alicerces morais que regem a vida, é o bem mais importante depois de Deus.

Aos meus irmãos, Ivan Luiz e Marcelo, pelas contribuições direta ou indiretamente em meu crescimento como irmão caçula, bem como, pelas manifestações de apoio e carinho nesta minha relevante etapa.

À minha grande companheira e amada esposa Viviane, por todo amor, sabedoria, motivação, compreensão, sempre me apoiando e me fortalecendo em todos os momentos, acrescentando palavras de sabedoria, de incentivo, proporcionando tranquilidade, segurança e alegria durante essa minha jornada.

E, em especial, dedico ao meu grande pai Aulus Conrado Basile (*in memoriam*) que me inspirou a ser um Farmacêutico-Bioquímico, observando sua dedicação, motivação e comprometimento assíduos à profissão, sempre me ensinando e apoiando desde o início de minha carreira acadêmica. Considero-me um privilegiado por ter ao meu lado um pai presente e sempre disposto a ajudar em qualquer circunstância, um renomado Professor Doutor com conhecimento, sabedoria e humildade incomensuráveis; visando continuamente, através de seus ensinamentos, ideais e ações, estimular a reflexão, a busca por conhecimento e o pensamento crítico àqueles que o rodeavam e, do qual, sou abençoado por tê-lo como pai, e, assim, sempre será.

Ensinamentos como este que nos fortalece a cada dia em busca do nosso melhor: “... *A família é uma instituição que nos oferece o melhor modo de aprender a simplicidade, a concórdia, a amarmos como irmãos e desenvolvermos o amor ao próximo. A simplicidade embeleza mais a sabedoria e soluciona nossos problemas. A concórdia é o hábito da vida em comum. O amor ao próximo é a base essencial em toda construção no caminho evolutivo e encerra todos os nossos deveres para com o próximo. Sou feliz por ter conseguido estruturar um lar, uma família de*

convívio tranquilo, onde todos se respeitam e são responsáveis, onde exercemos a simplicidade na disciplina, no dever cumprido, nos compromissos, no amor, na compreensão, na concórdia. Há entreveros, que não desequilibram a harmonia, mas, sim, estimulam a vigilância. Ninguém sabe sem aprender, e aprende mais quem estuda melhor. Isto não é motivo de orgulho, e sim de satisfação, dever cumprido, humildade; afinal, preciso dedicar tempo, esforço, vontade e coragem para aprender o que necessito ou quero. Mesmo chegando a mais avançada idade, nunca deixarei de aprender” (Aulus Conrado Basile).

Conforme nossos pais nos ensinaram, o valor das obras não está nas suas grandes proporções, mas na pureza de intenção e no esforço empregado para realizá-las. As obras são exemplos e o exemplo é a força mais contagiosa do mundo. Basta descobrirmos que o importante não consiste em se fazer grandes coisas, mas em fazer grandemente as coisas pequenas, pois assim, a repercussão será otimizada em outros contextos para o sucesso do bem coletivo a longo prazo. Não há progresso sem esforço. A esperança balsamiza, o entusiasmo revigora, o ideal ilumina, mas o que nos fortalece e sustenta é a nossa comunhão com Deus, a confiança, a perseverança, a promessa, o poder da oração, da fé e do amor cujo esforço próprio de cada um na vitória do bem em comum é a alma da realização esperada. Esta vitória é certa e depende do livre-arbítrio de cada um para concretizá-la, a fim de dar bons frutos, de estimular a inteligência e a vontade para frutificar o aperfeiçoamento moral, o desenvolvimento espiritual e a autorrealização. Otimismo e esperança, nobreza de caráter e intenções puras, são esforços que atraem oportunidades preciosas para a vitória do bem, em nosso favor e em prol daqueles que nos cercam. Termos convicção de mostrar aos nossos próximos que confiar, trabalhar, construir e seguir no bem é fardo tão mais leve para continuarmos no caminho da evolução. Sem perseverança no bem, não há caminho para a felicidade. Obrigado meu pai e minha mãe, por todos esses princípios essenciais de vida, por todo amor e apoio incondicionais e, principalmente, por terem acreditado continuamente em seus filhos. Sempre os terei como exemplo de caráter, simplicidade e integridade em todas as ações no decorrer de minha vida.

Obrigado Deus por me proporcionar tantas oportunidades para o aprimoramento intelectual, a evolução pessoal e, principalmente, espiritual. Toda glória ao Senhor!

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço a Deus pela vida e oportunidade de compreender a relevância de nosso processo de evolução, em busca do aprendizado constante neste nosso caminho ascensional de vida, onde toda dificuldade superada é uma experiência adquirida, com a prática, o discernimento, a visão aguçada, a perseverança, a confiança, a promessa, a oração, o amor e a fé em Teus ensinamentos. Toda Glória pertence a Ti Senhor!

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Moacyr Luiz Aizenstein por toda confiança, apoio, estímulo, conselhos, ensinamentos e discussões plausíveis proporcionados nesta importante investigação científica, fundamentais para o êxito desta dissertação.

À Profa. Dra. Clarice Gorenstein pelos conselhos e orientações plausíveis na etapa de qualificação que contribuíram no desenvolvimento deste trabalho.

À Profa. Dra. Denise Pimentel Bergamasch por toda atenção e pela relevante colaboração e sugestões na análise estatística dos dados para o aprimoramento deste trabalho.

À Profa. Carolina Demarchi Munhoz pelas orientações e críticas relevantes na etapa de qualificação das quais foram importantes para aprimoramento e desenvolvimento desta dissertação.

À minha amada esposa, Viviane, por todo amor, toda alegria, sabedoria e compreensão, presente em todos os momentos, me apoiando, incentivando, e a qual o meu coração sempre sorri de amor.

À minha querida mãe, Maria Aparecida, por toda proteção, cuidado, carinho e ensinamentos de vida a mim proporcionados. Obrigado por tudo mãe.

Ao meu grande pai, Aulus C. Basile (*in memoriam*), por todo apoio, conselhos e orientações que favoreceram meu aprendizado, entusiasmo, minha dedicação, minha perseverança em sempre buscar novos conhecimentos e um aprendizado constante. Obrigado por tudo pai.

Às secretárias Mônica e Camila do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas pelo auxílio e apoio referentes às documentações regulatórias necessárias de submissão ao programa, por toda presteza no atendimento, profissionalismo, simpatia e amizade.

À Equipe da Biblioteca do ICB, em especial, à Sra. Monica pela simpatia e presteza no processo de normalização técnica e ao Sr. Nilson pelo rápido atendimento na disponibilização por comutação à universidades internacionais de artigos que solicitei e de importância a esta revisão.

Às bibliotecárias Sra. Valéria e Sra. Márcia, à estudante Laís e toda equipe da Biblioteca da FMUSP pelo auxílio na disponibilização impressa de determinados artigos relevantes dos quais solicitei.

À bibliotecária Sra. Andrea da Biblioteca Regional de Medicina - BIREME pelo auxílio e orientações gerais referentes às principais estratégias de busca disponíveis e ao Sr. Marcos pela disponibilização de periódicos por mim solicitados para impressão de artigos relevantes presentes no acervo.

À aluna Natália da Faculdade de Saúde Pública da USP pelo material didático e artigos de auxílio disponibilizados referentes ao entendimento sobre metodologia de desenvolvimento de uma revisão sistemática e metanálise.

A todos os meus professores, muito obrigado, pelos ensinamentos, debates, aprimoramentos e amizade proporcionados durante esta jornada.

E, agradeço à todos que de alguma forma, direta ou indiretamente, tenham ajudado para a realização deste trabalho.

“O homem erudito é um descobridor de fatos que já existem, mas o homem sábio é um criador de valores que não existem e que ele faz existir. Toda a nossa ciência, comparada à realidade, é primitiva e inocente; e, portanto, é o que temos de mais valioso”.

Albert Einstein

RESUMO

BASILE, R. P. Uma revisão sistemática e metanálise sobre os eventos adversos decorrentes do uso de benzodiazepínicos por idosos. 2014. 204 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

O avanço econômico, científico e tecnológico vem proporcionando um aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, um acelerado processo de envelhecimento da população. Neste processo, o idoso, com suas peculiaridades fisiológicas, requer uma atenção especial devido à maior incidência de doenças crônicas e degenerativas que influem no aumento concomitante do consumo de fármacos. Este consumo pode ocasionar complicações pela maior vulnerabilidade à eventos adversos (EAs), uso inapropriado e abusivo, exposição desnecessária à interações medicamentosas potencialmente sérias, e casos de iatrogenias. Esta preocupação vem sendo acentuada devido ao aumento do consumo de benzodiazepínicos (BDZs) para o tratamento da ansiedade e insônia. O objetivo deste trabalho foi rever e sintetizar as evidências geradas por ensaios clínicos controlados e randomizados sobre a incidência de EAs relacionados à terapia com BDZs em idosos com ansiedade ou insônia, em comparação àqueles que, sob as mesmas condições clínicas, não o utilizaram. Os artigos foram recuperados através de busca sistemática em cinco bases de dados eletrônicas (PubMed, SCOPUS, Web of Science, Cochrane Central, e LILACS) relacionadas à área da saúde, com atualização até 11 de fevereiro de 2014, bem como, por meio de busca em sites relevantes, visando contribuir para o melhor controle e minimização de vieses de seleção. A metanálise foi desenvolvida pelo modelo de efeito fixo, empregando o método de Mantel-Haenszel, com a apresentação dos resultados agregados por meio do gráfico *forest plot*. O grau de heterogeneidade entre os estudos foi verificado através do teste Q de Cochran e I^2 . Com relação ao viés de publicação, avaliou-se subjetivamente os artigos incluídos na metanálise através da distribuição no gráfico *funnel plot*. Dos 933 trabalhos inicialmente recuperados, 21 preencheram os critérios de elegibilidade, sendo que destes, 19 foram selecionados através da qualidade metodológica e tiveram seus dados extraídos. Posteriormente, 18 artigos com dados completos aplicáveis, compuseram a síntese metanalítica. A análise combinada dos grupos (intervenção e controle) foi expressa em Risco Relativo (RR), com o cálculo do número necessário para causar dano (NNH). A síntese dos dados contemplou 2012 participantes, sendo 878 em uso de BDZs e 1134 em uso de placebo-controle. Observou-se que 116 (13,21%) e 60 (5,29%) dos participantes relataram EAs após o uso de BDZ e placebo, respectivamente. O RR foi de 2,3 (IC 95%; 1,74 - 3,04; $p = 0,003$). A diferença de risco foi de 8% e, conseqüentemente, o NNH correspondeu a 12. O I^2 foi de 55%, sendo considerado moderado. Com relação à incidência de eventos cognitivos (RR=2,73; NHH=50) e psicomotores (RR=2,34; NHH=12), destacam-se, respectivamente, o evento “*confusão mental*” (RR=3,16) e os eventos “*queda*” (RR=4,09) e “*tontura/vertigem*” (RR=1,92). Diante das evidências encontradas, o aumento do risco de EAs foi estatisticamente significativo e potencialmente relevante na terapia benzodiazepínica em idosos e, em especial, no que se refere ao comprometimento cognitivo e à eventos psicomotores. Assim, em idosos, os benefícios destes fármacos podem não justificar o aumento do

risco, especialmente se o usuário apresentar fatores de risco adicionais na esfera cognitiva e psicomotora.

Palavras-chave: Idoso. Benzodiazepínicos. Ansiedade. Insônia. Distúrbios do sono. Eventos adversos. Ensaios clínicos. Ensaio clínico controlado e randomizado.

ABSTRACT

BASILE, R. P. **A systematic review and meta-analysis about the adverse events resulting from the use of benzodiazepines by elderly**. 2014. 204 p. Masters thesis (Pharmacology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

The economic, scientific and technological progresses have provided an increase in life expectancy and consequently an accelerated population aging process. In this process, the elderly, with their physiological peculiarities, requires special attention due to the higher incidence of chronic and degenerative diseases that lead to a concomitant increase in the drugs consumption. This consumption can cause complications by increasing vulnerability for adverse events (AEs); inappropriate and abusive use; exposition to potentially serious drug interactions, and iatrogenic cases. This concern has been enlarged due to the increase of benzodiazepine (BDZ) use to treat anxiety and insomnia. The objective of this study was to review and synthesize the evidence generated by randomized controlled trials on the incidence of AEs related to therapy with BDZs in elderly with anxiety or insomnia compared to those under the same clinical conditions, not medicated. The articles were retrieved via a systematic search of five electronic databases (PubMed, SCOPUS, Web of Science, Cochrane Central, and LILACS) directly related to the health field, updated until February 11, 2014, as well as by searching on relevant sites, aiming to contribute to better control and minimize selection bias. The meta-analysis was performed by the fixed effect model using the Mantel-Haenszel method, with the presentation of aggregated results through the forest plot graph. The degree of heterogeneity between studies was assessed using Cochran's Q statistics and I^2 tests. Concerning publication bias, the articles in the meta-analysis included were subjectively evaluated by distributing the funnel plot graph. From 933 papers initially retrieved, 21 met the eligibility criteria, and of those, 19 were selected by their methodological quality and data-extracted. Subsequently, 18 articles presenting complete applicable data became the composition of the meta-analytic synthesis. The combined groups (intervention and control) analysis was expressed as relative risk (RR), with the calculation of number needed to harm (NNH). Data synthesis included 2012 participants, 878 took BDZ and 1134 took placebo-control. It was observed that 116 (13.21%) and 60 (5.29%) of participants reported AEs after taking BDZs and placebo, respectively. The pooled RR was 2.3 (IC 95%; 1.74 – 3.04; $p = 0.003$). The risk difference was 8% and therefore the NNH was 12. The I^2 corresponded to 55 % and it was considered moderate. Regarding the incidence of cognitive events (RR = 2.73; NHH = 50) and psychomotor (RR = 2.34; NHH = 12), stand out, respectively, the adverse event "mental confusion" (RR = 3.16) and the events "fall" (RR = 4.09) and dizziness/vertigo (RR = 1.92). Due to evidence found, the increased risk of AEs was statistically significant and potentially relevant in older people benzodiazepine therapy and in particular with regard to cognitive impairment and psychomotor events. Thus, in the elderly, the benefits of these drugs may not justify the increased risk, especially if the patient has additional risk factors of cognitive and psychomotor origin.

Keywords: Elderly. Benzodiazepines. Anxiety. Insomnia. Sleep initiation and maintenance disorders. Adverse events. Clinical trial. Randomized controlled trial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1a. Pirâmide Etária Absoluta – ano 2000	22
Figura 1b. Pirâmide Etária Absoluta – ano 2010	22
Figura 2a. Projeção - Pirâmide Etária Absoluta – ano 2020.....	23
Figura 2b. Projeção - Pirâmide Etária Absoluta – ano 2050.....	23
Figura 3. Estrutura química dos benzodiazepínicos.....	41
Figura 4. Distribuição de artigos localizados nas bases de dados	92
Figura 5. Fluxograma da pesquisa	95
Figura 6. Forest plot no Revman 5.2 para número de participantes que relataram eventos adversos	125
Figura 7. Forest plot no Revman 5.2 para Diferença de Risco	127
Figura 8. Gráfico de funil	128
Figura 9. Forest plot - Exclusão do estudo de Reeves (1977)	130
Figura 10. Forest plot - Exclusão do estudo de Caldwell (1982)	131
Figura 11. Forest plot - Exclusão do estudo de Martinez e Serna (1982).....	131
Figura 12. Forest plot - Exclusão do estudo de Elie et al. (1990)	132
Figura 13. Forest plot – Estudos classificados como de baixo risco de viés	132
Figura 14. Forest plot – Estudos excluídos – metodologia diferenciada.....	133
Figura 15. Efeito sumarizado da Incidência de eventos adversos cognitivos.....	136
Figura 16. Funnel Plot da incidência de eventos adversos cognitivos	136
Figura 17. Efeito sumarizado da Incidência de eventos adversos psicomotores	137
Figura 18. Funnel Plot da incidência de eventos adversos psicomotores	137
Figura 19. Efeito sumarizado da Incidência de evento - “Confusão mental”	140
Figura 20. Funnel Plot dos ensaios combinados - desfecho “Confusão mental”	140
Figura 21. Efeito sumarizado da Incidência de evento adverso - “Queda”	141
Figura 22. Funnel Plot dos ensaios combinados - desfecho “Queda”	141
Figura 23. Efeito sumarizado da Incidência de evento adverso - “Tontura/Vertigem” .	143
Figura 24. Funnel Plot dos ensaios combinados - desfecho “Tontura/Vertigem”	143

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Os cinco princípios ativos da Portaria SVS/MS nº 344/1998 em formulações industrializadas de maior consumo no país. Brasil, 2007-2010	35
Tabela 2. Os cinco princípios ativos em formulações industrializadas mais consumidos da Portaria SVS/MS nº 344/1998 nas Unidades da Federação (UF) em 2009, 2010 e 2011. Brasil, 2012.....	37
Tabela 3. Benzodiazepínicos potencialmente inapropriados cujo uso deve ser evitado em idosos	52
Tabela 4. Fármacos potencialmente inapropriados e que devem ser evitados em idosos e as doenças ou síndromes que podem ser exacerbadas	53
Tabela 5. Hierarquia das evidências de intervenções terapêuticas.....	58
Tabela 6. Grau de recomendação dos níveis de evidência.....	58
Tabela 7. Descrição da estratégia PICOS segundo componentes existentes.....	71
Tabela 8. Aspectos de interesse para a seleção inicial dos estudos desta revisão	74
Tabela 9. Características das Bases de dados bibliográficos	76
Tabela 10. Termos especificadores e operadores booleanos	79
Tabela 11. Medidas de tamanho de efeito para variáveis dicotômicas	85
Tabela 12. Graus de heterogeneidade de acordo com I^2	89
Tabela 13. Distribuição dos artigos recuperados nas bases de dados eletrônicas ..	96

Tabela 14. As características metodológicas dos estudos elegíveis	99
Tabela 15. Análise de qualidade metodológica – classificação	101
Tabela 16. Classificação final de análise de qualidade metodológica	105
Tabela 17a. Mensuração dos tipos de desfechos relatados.....	122
Tabela 17b. Mensuração dos tipos de desfechos relatados.....	123
Tabela 18. Variação de possibilidades para efetuar a Análise de Sensibilidade.....	129
Tabela 19a. Desfechos primários observados no grupo ativo e controle	134
Tabela 19b. Desfechos primários observados no grupo ativo e controle	135
Tabela 20. Motivo das perdas e desistências relatadas – grupo intervenção	145
Tabela 21. Motivo das perdas e desistências relatadas – grupo controle	146

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDZ	Benzodiazepínico
BDZs	Benzodiazepínicos
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
CEBRID	Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
CRD	Centre for Reviews and Dissemination – Universidade de York
CYP	Citocromo
DeCs	Descritores em Ciências da Saúde
EAs	Eventos Adversos
ECCR	Estudo(s) Clínico(s) Controlado(s) e Randomizado(s)
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido γ -aminobutírico
I^2	Medida de Inconsistência
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IE	Índice de Envelhecimento
IMSH	Intercontinental Marketing Services Health
INCB	International Narcotics Control Boards
ISI	Institute for Scientific Information
L/Kg	Litro por quilograma
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MBE	Medicina Baseada em Evidência
MeSH	Medical Subject Headings
NCBI	National Center for Biotechnology
NLM	National Library of Medicine
NNH	Número Necessário para causar dano
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio

P=	Valor P
PBE	Pesquisa Baseada em Evidência
RR	Risco Relativo
SAMHSA	Substance Abuse and Mental Health Services Administration
SNC	Sistema Nervoso Central
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
USP DI	United States Pharmacopeia Dispensing Information
WHO	World Health Organization
$\leq$	Menor ou igual a
$<$	Menor que
$\geq$	Maior ou igual a
$>$	Maior que

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 Envelhecimento	20
1.2 O idoso e o consumo de medicamentos	24
1.3 Incidência do uso de benzodiazepínicos	26
2 BENZODIAZEPÍNICOS	39
2.1 Histórico	39
2.2 Farmacologia dos BDZs e suas particularidades na população idosa	40
2.2.1 Farmacodinâmica	40
2.2.2 Estrutura química	41
2.2.3 Farmacocinética	42
2.2.3.1 Absorção e distribuição	42
2.2.3.2 Biotransformação	44
2.2.3.3 Excreção	45
2.3 Uso terapêutico e reações adversas aos BDZs	46
2.4 Tolerância, dependência e síndrome de abstinência	48
2.5 A terceira idade: aspectos fisiológicos x terapia medicamentosa	50
3 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	54
3.1 Avaliação da evidência clínico-epidemiológica	57
3.2 Estudos de revisão sistemática e metanálise	60
3.3 Estudos clínicos controlados e randomizados (ECCR)	63
3.4 Síntese das evidências existentes	65
4 JUSTIFICATIVA	68
5 OBJETIVO	69
5.1 Objetivo geral	69
5.2 Objetivo específico	69
6 MÉTODOS	70
6.1 Tipo de estudo	70
6.2 Indagação da pesquisa	70
6.3 Critérios de elegibilidade	72
6.3.1 Critérios de inclusão	72
6.3.1.1 População de interesse	72
6.3.1.2 Tipo de intervenção	72
6.3.1.3 Grupo comparativo	72
6.3.1.4 Desfechos de interesse	72
6.3.1.5 Desenhos metodológicos	73

6.3.2 Critérios de exclusão	74
6.4 Métodos para identificação dos estudos	75
6.4.1 Bases de dados bibliográficos.....	75
6.4.2 Estratégias de busca para identificação dos estudos originais	78
6.5 Processamento dos dados	80
6.6 Seleção e análise de dados.....	80
6.6.1 Seleção dos estudos.....	80
6.6.2 Análise de Qualidade Metodológica	81
6.6.3 Processo de extração de dados dos trabalhos incluídos.....	83
6.6.4 Estabelecimento de contato com Autores principais	84
6.7 Análise Estatística	84
6.7.1 Avaliação de viés de publicação	90
6.8 Considerações éticas	91
7 RESULTADOS	92
7.1 Busca e seleção inicial dos artigos originais	92
7.1.2 Busca por estudos em andamento ou ainda não publicados	96
7.2 Análise de qualidade metodológica dos estudos.....	98
7.2.1 Distribuição dos estudos segundo avaliação do risco de viés e sigilo de alocação ...	100
7.3 Extração dos dados dos artigos incluídos	106
7.3.1 Características metodológicas e dados descritivos dos estudos incluídos	106
7.4 Metanálise	124
8 DISCUSSÃO	147
8.1 Limitações do estudo	152
9 CONCLUSÕES	156
REFERÊNCIAS	158
REFERÊNCIAS INCLUÍDAS NA METANÁLISE	183
ANEXO A - Ferramenta para Avaliação da Qualidade de Estudos Clínicos Controlados e Randomizados (ECCR) - risco de vieses.....	185
ANEXO B - Ferramenta para classificação de ECCR - sigilo de alocação	186
APÊNDICE A - Documentação das buscas nas bases de dados bibliográficas.....	187
APÊNDICE B - Ferramenta para avaliação de resumo dos estudos originais.....	193
APÊNDICE C - Descrição sucinta dos estudos excluídos e respectivas justificativas	194
APÊNDICE D - Referências bibliográficas excluídas, em ordem alfabética, conforme justificativas e análise de qualidade metodológica apresentadas.....	197
APÊNDICE E - Mensagem encaminhada ao autor principal do artigo Glass et al. (2008)..	202
APÊNDICE F - Mensagem encaminhada ao autor principal do artigo Morin et al. (2003) ..	204

1 INTRODUÇÃO

1.1 Envelhecimento

O acelerado processo vigente de envelhecimento da população mundial, em especial, nos países em desenvolvimento, é consequência do avanço progressivo da economia e do crescente desenvolvimento de inovações científicas e tecnológicas na área da saúde, oferecendo aos indivíduos melhores condições de vida e maior longevidade.

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), através de dados do Censo Demográfico Brasileiro de 2010 divulgados em abril de 2011, a relação entre a população idosa e os jovens menores de 15 anos resultou em um Índice de Envelhecimento (IE) de 44,8. Resultado este que representa um aumento de 268% em relação ao Censo de 1970, mostrando o real processo de envelhecimento da qual a população brasileira se encontra (IBGE - Censos Demográficos 2010).

Vale ressaltar que o cálculo do IE é determinado pela aplicação da equação:

$$\text{Índice de Envelhecimento} = P_{60} / P_{15} \times 100$$

Nesta, o “P₆₀” corresponde ao número de indivíduos residentes nos países em desenvolvimento que apresentam idade igual ou superior a 60 anos e; o “P₁₅”, representa o número de indivíduos residentes com menos de 15 anos de idade (Rede Internacional de Informações para a saúde – RIPSa; Departamento de Informática do SUS/Ministério da Saúde – DATASUS. Características dos indicadores – Fichas de qualificação, 2009).

Tais parâmetros foram estipulados pelo “*Vienna International Plan of Action on Ageing - United Nations World Assembly on Ageing*” (Plano Internacional de Ação de Viena sobre o Envelhecimento – Assembleia Mundial das Nações Unidas sobre o Envelhecimento), Resolução nº 39/125 de 1982 (UNITED NATIONS, 1982) e, posteriormente, sancionados pela “*Second World Assembly on Ageing - Madrid International Plan of Action on Ageing*” (Segunda Assembleia Mundial sobre o Envelhecimento – Plano Internacional de Ação de Madrid sobre o Envelhecimento), realizada em 2002 (UNITED NATIONS, 2002).

Estes dados ratificam o processo vigente de reestruturação demográfica caracterizada pela redução das taxas de natalidade, diminuição da taxa de

mortalidade e um inerente aumento da expectativa de vida em que a população global se encontra, através da ocorrência de uma transição heterogênea e em fases distintas ao redor do mundo (NASRI, 2008). O marco relevante da Revolução Industrial iniciado na Europa proporcionou o primeiro fenômeno observado de diminuição da fecundidade, acompanhado, posteriormente, pela introdução de métodos contraceptivos, em especial, com o surgimento dos anticoncepcionais. Por sua vez, o aumento na expectativa de vida foi acontecendo paulatinamente, em consequência das melhores condições sociais e de saneamento básico, bem como, do advento da utilização de antibióticos e de vacinas, entre outros progressos na área da saúde (RAMOS et al., 1987).

Desta forma, os dados do censo 2010 mostram um crescimento percentual do número de idosos e uma diminuição do número de crianças na população brasileira. No ano de 1991, os idosos correspondiam a 4,8% e as crianças (até 5 anos) a 11,5% e; em 2000, respectivamente, 5,8% e 9,8%. Já no ano de 2010, as crianças representavam 7,6% e, os idosos, 7,4% do total de 190.755.799 da população brasileira, sendo o grupo de faixa etária entre 65 e 69 anos correspondendo ao de maior representatividade (IBGE - Censos Demográficos 2010).

O aumento gradativo do número de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos é uma realidade comprovada através de parâmetros estatísticos fidedignos dos quais mostram que esta população no território brasileiro atingirá, perante estimativas consistentes, 14% no ano de 2025, o que se figurará com uma proporção de idosos similar àquela presente atualmente em países desenvolvidos (ANDERSON, 1998; COELHO FILHO; RAMOS, 1999; FERRARI, 1999; GUS, 1999).

A Figura 1a e 1b representam, respectivamente, as pirâmides etárias absolutas do IBGE correspondentes ao ano de 2000 e 2010 onde se observa a transformação demográfica no Brasil.

Figura 1a. Pirâmide Etária Absoluta – ano 2000.

Figura 1b. Pirâmide Etária Absoluta – ano 2010.

Fonte: IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica.

Perante dos dados verificados, o IBGE desenvolveu uma projeção para 2020 e 2050, conforme representada pela Figura 2a e 2b.

Figura 2a. Projeção - Pirâmide Etária Absoluta – ano 2020.

Figura 2b. Projeção - Pirâmide Etária Absoluta – ano 2050.

Fonte: IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica.

Diante do exposto, o processo de mudança em estruturas etárias no conjunto da população de diversos países, incluindo o Brasil, mostra uma diminuição relativa na proporção de crianças e jovens, e, um aumento na de adultos e idosos. Em decorrência deste cenário dinâmico onde se observa um aumento regular da expectativa de vida da população brasileira, estima-se que no ano de 2020 a mesma corresponda a 73 anos para ambos os sexos. Assim, o aprimoramento e a manutenção com os cuidados da saúde necessitarão de uma atenção especial e mais atuante de profissionais multidisciplinares envolvidos nos cuidados primários e, principalmente, à condução clínica de prescrição e uso racional de medicamentos perante uma faixa etária com condições fisiológicas, fisiopatológicas e sociais diferenciadas das demais. A ocorrência de características, valores e necessidades próprios diante de modificações morfológicas naturais da vida que ocorrem em sua estrutura orgânica, metabólica, no equilíbrio bioquímico, na imunidade, nos mecanismos funcionais, intelectuais e emocionais deverão ser foco da atenção dos profissionais envolvidos no cuidado desta população (FERRARI, 1975, 1999).

1.2 O idoso e o consumo de medicamentos

Atualmente, como visto, os indivíduos idosos correspondem a um grupo etário que mais cresce na população geral e que tende a proporcionar desafios contínuos aos serviços de saúde. Desta forma, o delineamento de condutas terapêuticas e de políticas específicas ao idoso é uma prioridade ímpar a ser inserida na prática da qual se faz imprescindível o conhecimento assíduo das condições de vida desse segmento etário e de suas reais necessidades, bem como, a instituição de medidas preventivas essenciais com o objetivo de lhes proporcionar uma melhor qualidade de vida (COELHO FILHO; RAMOS, 1999; GRI et al., 1999; OSTROM et al., 1985).

Observa-se uma percentagem superior a 80% desta classe especial que faz uso diário de no mínimo um medicamento, podendo elevar os riscos de uso inadequado e, conseqüente, aparecimento de casos de iatrogenia medicamentosa (TEIXEIRA; LEFÈVRE, 2001). Estudo realizado pela Universidade de Harvard, nos Estados Unidos da América (EUA), mostrou através de uma revisão de trinta mil prontuários médicos de cinquenta e um hospitais localizados em Nova Iorque que pacientes com mais de 65 anos de idade apresentaram incidência de iatrogenia duas vezes

superior em comparação aos pacientes com idade entre 16 e 44 anos (CARVALHO et al., 1998; HARVARD MEDICAL PRACTICE STUDY, 1990).

Assim, a maior incidência de idosos portadores de doenças crônicas e degenerativas que requerem uso contínuo e concomitante de fármacos, faz desta faixa etária a maior consumidora de medicamentos, ocasionando maior ocorrência de complicações (ALMEIDA et al., 1999; BERNSTEIN et al., 1989; BRUNNER; SUDDARTH, 2009; CARVALHO, 2007; CLASSEN et al., 1997; FIELD et al., 2007; GOMES; CALDAS, 2008; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS, 2003; TIMIRAS, 1997).

Em contrapartida, observa-se que o processo vigente de transição demográfica mundial não vem acompanhado de um aumento nos recursos financeiros destinados à saúde pública, perante uma classe vulnerável à efeitos adversos provenientes de fármacos e cuja utilização é cerca de três vezes superior ao observado em indivíduos mais jovens (BARBUI et al., 1998; BODENHEIMER, 2001; COLENDIA et al., 2002; EGAN et al., 2000; JORM et al., 2000; PASSARELLI et al., 2005; ROZENFELD, 2003; TIMIRAS; LUXENBERG, 2007).

Estudo publicado por McLean e Le Couteur (2004), referente à estimativa de risco de reações adversas medicamentosas, mostrou que os idosos, em comparação aos jovens, apresentavam um risco de sete vezes superior e, quando associado à hospitalização decorrente, de quatro vezes.

Nos EUA, estima-se que 25 a 32% referentes à totalidade de medicamentos prescritos sejam para utilização em idosos e, este consumo, no Japão, corresponde à aproximadamente 30,6% (OLIVEIRA et al., 2009).

Na Europa, 20% dos idosos que buscaram atendimento no serviço ambulatorial relacionava-se à reações adversas de medicamentos e, aproximadamente, 10-20% das internações em hospitais geriátricos estavam vinculadas à causas similares (LAROCHE et al., 2006).

Projetos desenvolvidos em cidades de distintos estados brasileiros observaram que 69,1% a 85% dos idosos faziam uso no mínimo de um medicamento prescrito, indicando a alta prevalência de seu consumo nesta faixa etária (COELHO FILHO et al., 2004; LOYOLA-FILHO et al., 2006; ROZENFELD, 2003; ROZENFELD; VALENTE, 2004).

Outro projeto denominado “SABE - Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento”, coordenado pela Organização Pan-Americana de Saúde, objetivou coletar informações sobre as condições de vida dos idosos de 60 anos ou mais residentes em áreas urbanas de metrópoles de sete países da América Latina e Caribe, e, avaliar diferenciais de coorte, gênero e socioeconômicas com relação ao estado de saúde, acesso e utilização de cuidados de saúde. Este projeto apontou na amostragem de 2.143 idosos (58,6% do sexo feminino e 41,4% do sexo masculino) residentes na cidade de São Paulo que 86,7% utilizavam algum medicamento no momento da entrevista, sendo que 86% destes tinham prescrição médica e 10,1% se automedicavam (LEBRÃO; LAURENTI, 2005).

1.3 Incidência do uso de benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos (BDZs) são fármacos que atuam diretamente no sistema nervoso central (SNC), provocando modificações relevantes nos aspectos cognitivos e psicomotores do organismo. Disponíveis a partir da década de 60 e, deste então, correspondendo aos psicotrópicos mais prescritos no mundo, sua prevalência no Brasil atingiu a terceira classe de medicamentos mais prescritos (KAPCZINSKI et al., 2001).

Várias denominações são atribuídas a esta classe de fármacos, compreendendo: ansiolíticos, sedativo-hipnóticos, "calmantes". Os principais efeitos terapêuticos proporcionados pelos BDZs correspondem à sedação, hipnose e ao relaxamento muscular. Suas principais aplicações clínicas estão associadas à situações de ansiedade, distúrbios do sono, convulsões, espasmos musculares involuntários, dependência de álcool e substâncias ilícitas.

As principais vantagens dos BDZs em comparação aos sedativo-hipnóticos mais antigos correspondem ao menor potencial letal para depressão respiratória e do SNC, potencial inferior de indução à tolerância e dependência, e, elevada margem de segurança (FRIEDMAN et al., 1996).

Tem-se observado nos últimos anos um aumento do uso de BDZs por pacientes idosos cuja utilização indiscriminada e excessiva pode expô-los à reações adversas desnecessárias e interações medicamentosas potencialmente sérias. Estudos mostram uma maior incidência de efeitos colaterais em idosos relacionados ao uso

de benzodiazepínico (BDZ), principalmente quedas, déficits cognitivos e dependência à medicação (ALMEIDA et al., 1999; DESPLENTER et al., 2012).

Órgãos internacionais, como a Organização Mundial da Saúde (OMS) / *World Health Organization* (WHO) e a Comissão Internacional de Controle de Narcóticos das Nações Unidas / *International Narcotics Control Boards* (INCB), têm alertado para o uso indiscriminado de psicotrópicos, incluindo os BDZs, sobretudo nos países em desenvolvimento (INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARDS - Site <http://www.incb.org/>).

Observa-se que ao final da década de 90 houve um aumento mundial significativo do consumo de psicotrópicos, sendo que no tocante à população brasileira, o uso desta classe de medicamentos tem sido considerado uma prática abusiva e desordenada (ABREU et al., 2000; SANTOS et al., 2009).

Diversos estudos relatam irregularidade na utilização de psicotrópicos pela população, no que se refere ao acesso terapêutico sem prescrição médica, notificações de receita sem validade, erros de posologia, adulteração e falsificação, e, precária orientação ao paciente (FERRARI et al., 2013; FIELD et al., 2007; HANSON; VENTURELLI, 1995; MASTROIANNI, 2009; MONTEIRO, 2008; VALADÃO et al., 2009).

Segundo a OMS, mais de 50% de todos os medicamentos não são corretamente prescritos, dispensados e vendidos, e, neste cenário, mais de 50% dos pacientes os utilizam de maneira inadequada, aumentando, conseqüentemente, a probabilidade de complicações inerentes (RATIONAL USE OF MEDICINES, 2010).

No ano de 2001, o Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) divulgou o primeiro "*Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil*", por meio de um estudo observacional que envolveu as 107 maiores cidades do País, e, dentre os medicamentos usados sem receita médica, verificou-se que 3,3% dos 8.589 entrevistados tiveram "*uso na vida*" de BDZ sem qualquer prescrição, porcentagem esta inferior à verificada nos EUA que atingiu 5,8%. Referente ao "*uso no ano*" e "*uso no mês*" de BDZs, observou-se a porcentagem de 1,3 e 0,8%, respectivamente (CARLINI et al., 2002).

Em 2005, foi desenvolvido o "*II Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil*" e o último divulgado pelo CEBRID até o presente momento. Neste, a distribuição dos 7.939 entrevistados, segundo "*uso na vida*", "*uso no ano*" e

“uso no mês” das drogas mais utilizadas nas 108 cidades com mais de 200 mil habitantes, correspondeu, no que se refere ao uso de BDZs, respectivamente a, 5,6%, 2,1% e 1,3%. Desta população, a faixa etária igual ou superior a 35 anos apresentou uma maior porcentagem de uso, sendo nítido um predomínio de usuários do sexo feminino quando comparado ao masculino, em todas as faixas etárias. Em relação à prevalência de dependentes de BDZs, observou-se que 0,54% preencheram os critérios diagnósticos do SAMHSA (*Substance Abuse and Mental Health Services Administration* / Agência de Serviços em Abuso de Substâncias e Saúde Mental), documento desenvolvido pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos / Saúde Pública dos EUA e utilizado na entrevista, onde neste se verificou uma predominância das mulheres (0,77%) de cinco vezes superior aos homens (0,14%). Por outro lado, a incidência de mulheres dependentes acima de 35 anos atingiu 1,02%. E, ainda, entre os medicamentos usados sem receita médica, o relato do “uso na vida” de BDZs foi verificado em 5,6% dos entrevistados contra 8,3% referente aos EUA (CARLINI et al., 2006).

Vale frisar que através de um comparativo dos dados apresentados por estes dois levantamentos efetuados pelo CEBRID, pode-se observar um aumento significativo no território nacional de usuários de BDZs cujo relato de “uso na vida” foi de 3,3% no ano de 2001 e 5,6% em 2005, ou seja, um aumento de 169,7% no decorrer de quatro anos (CARLINI et al., 2006).

Estima-se que a população adulta usuária crônica de BZD seja de 1,6%, em especial, as mulheres acima de 50 anos que sofrem de problemas crônicos de saúde. Os indivíduos que abusam desses medicamentos geralmente o fazem com o objetivo de lidar com as dificuldades e as situações diversas relacionadas ao estresse cotidiano (FRANCES; MILLER, 1998; KING, 1994; LARANJEIRA; CASTRO, 2000).

Adicionalmente, estudos relacionam a maior prevalência do consumo de BDZ e outros sedativo-hipnóticos à períodos de trabalho prolongados, alta competitividade, exposição demasiada ao estresse físico e psíquico, características estas presentes na sociedade moderna, contribuindo para um início prematuro de seu uso e, conseqüentemente, uma utilização crônica em virtude da dependência vinculada, em especial, ao avanço da faixa etária (FIRMINO, 2008; MOLINA; MIASSO, 2008).

No início da década de 80, ao se observar que 50% dos usuários crônicos de BDZ, utilizando-o por um período superior a 12 meses, evoluíam com uma síndrome de abstinência, a condescendência de seu uso foi modificada de forma significativa (LARANJEIRA; NICASTRI, 1996).

Desta forma, o potencial de desenvolvimento de dependência dos BDZs e seus efeitos colaterais passaram a ser estudados com grande veemência e, no mundo inteiro, iniciou-se uma política de contenção de sua prática. Participação esta vivenciada no Brasil por meio da implementação do formulário de notificação de receita B de cor azul (Substâncias psicotrópicas), estabelecido pela Portaria SVS/MS nº 344/1998 que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial e suas atualizações periódicas presentes através da RDC nº 13 de 26/03/2010, RDC nº 21 de 17/06/2010, e RDC nº 36 de 03/08/2011 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA, 1998).

Em 1990, a Associação Psiquiátrica Americana (*American Psychiatric Association*) organizou uma força tarefa onde se concluiu que o idoso e o uso de BDZs diário por um período acima de quatro meses constituíam fatores de risco para o aumento de toxicidade e o desenvolvimento de dependência. Assim, a prática de seu uso exacerbado como solução imediata aos problemas relacionados à ansiedade e insônia apresentou uma contenção de prescrição, direcionando-a ao tratamento de quadros agudos de ansiedade, à crises convulsivas e à sua utilização como sedativo para procedimentos cirúrgicos, de caráter breve e com a ínfima quantidade possível (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1990; SALZMAN, 1991).

Todavia, em virtude de sua relativa segurança, a prescrição e utilização de BDZs ocorrem de forma abusiva, mesmo sendo controlado e dispensado somente com apresentação de prescrição/receita específica (MENDONÇA; CARVALHO, 2005). Consequentemente, esta prática indiscriminada pode ocasionar elevadas taxas de tolerância e dependência, levando a necessidade de aumento da dose que promova o mesmo efeito terapêutico inicial e, quando sua administração é interrompida de maneira abrupta, provoca o aparecimento de sinais e sintomas de abstinência do fármaco (BERNIK, 1999; BICCA; ARGIMON, 2008; BRASIL, 2007, 2009).

O crescente e extenso uso inadequado de BDZs é observado tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, por ser uma classe farmacêutica de alto

índice terapêutico, boa tolerabilidade e de custo acessível, proporcionando benefícios comprovados e, em contrapartida, desencadeando iatrogenias relevantes (DIÉYE et al., 2006; FURTADO; TEIXEIRA, 2006; GALLEGUILLOS et al., 2003; HUF et al., 2000; KASSAM; PATTEN, 2006; NOTO; ORLANDI, 2005; ZANDSTRA et al., 2002).

Em países desenvolvidos, os BDZs são amplamente prescritos em períodos curtos de tratamento no combate à ansiedade e aos distúrbios do sono (LAGNAOUI et al., 2004; SONNENBERG et al., 2012). Estima-se que entre 5% e 33% dos idosos da América do Norte e do Reino Unido recebam prescrição de BDZs para combate aos distúrbios de sono (APARASU et al., 2003; CRAIG et al., 2003). Na França, 30% dos indivíduos com 65 anos ou mais utilizam BDZs (FOURRIER et al., 2001) e, estima-se que mais de 1 milhão de franceses acima de 60 anos são usuários crônicos do mesmo (PATERNITI et al., 2002). Já no Canadá e na Espanha, estes são utilizados por mais de 20% dos idosos e, na Austrália, prevalece o seu uso em cerca de 15% (CARRASCO-GARRIDO et al., 2007; HOGAN et al., 2003; WINDLE et al., 2007). No Reino Unido, estudos observacionais comprovam que no ano de 2007, aproximadamente 11,7 milhões de prescrições realizadas no país correspondiam à BDZs (HANSARD DEBATES, 2009; PAULOSE-RAM et al., 2007).

Embora o seu uso prolongado, superior a quatro semanas, não seja recomendado, sedativo-hipnóticos são comumente prescritos durante um período superior cujas estimativas indicam que cerca de 2% da população adulta dos EUA e, aproximadamente, um milhão de indivíduos no Reino Unido recebam uma prescrição de BZD por 12 meses ou mais, e, destes, aproximadamente 50% os utilizam por cinco anos ou mais (NOMURA et al., 2006).

Assim, o uso de BDZ é frequentemente crônico e muitos indivíduos o utilizam durante anos, apesar das orientações presentes nas Guias de Boas Práticas sobre a importância de limitar o período de tratamento à algumas semanas (EGAN et al., 2000; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 1994; NEUTEL, 2005; SONNENBERG et al., 2012; VINKERS; OLIVIER, 2012).

É importante frisar que nos EUA, quinze fármacos da família dos BDZs são comercializados e outros vinte o são em outros países. No Brasil, por exemplo, mais de 30 desses fármacos constam na lista B1 (substâncias psicotrópicas) e requerem sua notificação no receituário B (azul), de acordo com a Portaria 344 de 1998 da

ANVISA/Ministério da Saúde e suas atualizações regulamentares, previamente mencionados neste.

Atualmente, apesar desta prática de utilização apresentar-se menos acentuada nos EUA e no Reino Unido, verifica-se uma escala ainda elevada em idosos (GALLACHER et al., 2012). Fator este em modificação, principalmente nos países da Europa, em virtude de programas governamentais de conscientização aos profissionais envolvidos no atendimento ao paciente para promoção de descontinuação acompanhada desta classe farmacológica, visando minimizar os efeitos de abstinência até a sua total extinção (GOULD et al., 2014; HARTHOLT et al., 2011; LADER et al., 2009; SALONOJA et al., 2012; VELERT VILA et al., 2012).

Vale ainda frisar que a utilização ininterrupta de BDZ em idosos provoca reações adversas de alto grau de significância desde simples sonolência diurna à perda de memória, função cognitiva debilitada, aumento da incidência de quedas e as superveniências associadas (BALESTRIERI et al., 2005; BERDOT et al., 2009; BERNIK, 1996; LADER, 1999; O'BRIEN, 2005; SCHNEEWEISS; WANG, 2005; STEWART, 2005).

Tramunt et al. (2010) desenvolveram um estudo na Unidade de Psiquiatria do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul onde foram incluídos todos os pacientes com 60 anos de idade ou mais internados no período de Maio de 2008 a Setembro de 2009. Observou-se, em sua amostra contemplando 63 idosos, a percentagem de 50,7% de usuários de BDZs.

Em Taiwan, estudo observacional realizado sobre o perfil dos inscritos no Programa de Segurança Nacional de Saúde no ano de 2002, observou que dos 4.267 idosos incluídos, 1.826 haviam recebido pelo menos uma prescrição de BDZ, sendo a prevalência de aproximadamente 43% destes o utilizando há um ano. Verificou-se que as características associadas à esta terapia no sexo feminino correspondiam à insônia, ansiedade, depressão e outras enfermidades neurológicas, cardiovasculares, oncológicas, doença pulmonar obstrutiva crônica, artrite e uso prévio de BDZs (CHENG et al., 2008).

Estudos indicam que há uma relação considerável entre idade e gênero para com o consumo de BDZs. O predomínio de sua utilização por mulheres foi atribuído à maior frequência destas pela busca de serviços de saúde, em virtude da maior preocupação feminina com a própria saúde e à maior propensão de apresentar

ansiedade e depressão, problemas de cunho afetivo e psicológico, conferindo-lhes aproximadamente 30% de prevalência no uso deste fármaco (KINRYS; WYGANT, 2005).

O uso de BDZs por mulheres é de 2 a 3 vezes superior quando comparada aos homens, prevalecendo o aumento conforme a idade (BENDTSEN et al., 1999; GONZÁLEZ RUBIO et al., 1995; JOHNELL; FASTBOM, 2011; LESÉN et al., 2010; STRAAND; ROKSTAD, 1997; VOYER et al., 2009).

Estudo espanhol publicado em 2000 verificou em sua amostragem que as características convencionais de um usuário de BDZs correspondem a uma mulher entre 38 e 70 anos, com ou sem estudo educacional primário, casada ou com parceiro (ESCRIVÁ FERRAIRÓ et al., 2000).

Carrasco-Garrido et al. (2013), desenvolveram na Espanha estudo descritivo, transversal e epidemiológico de âmbito nacional onde analisaram a incidência de uso de psicotrópicos pela população acima de 65 anos de idade, entre o período de 2003 a 2009, evidenciando uma forte associação do aumento do uso destes às mulheres.

Em estudo transversal sócio demográfico realizado por Alvarenga et al. (2008) na comunidade de Bambuí localizada no Estado de Minas Gerais, observou-se na amostra de 1.606 idosos que a prevalência do uso de BDZs correspondeu a 21,7% (26,7% entre as mulheres e 14% entre os homens) dos quais 68,7% o utilizavam há pelo menos um ano, 31,3% há pelo menos cinco anos e 53,2% faziam uso de BDZs de meia-vida longa.

Já com relação aos princípios ativos desta classe farmacêutica com maior prevalência de uso, encontram-se o *diazepam*, o *bromazepam* e o *clonazepam*. Em trabalho desenvolvido por Nordon et al. (2009), observou-se que o BDZ *diazepam* foi o medicamento mais utilizado (76,1%) por mulheres que frequentavam a Unidade de Saúde em Sorocaba – SP, acompanhado pelo *clonazepam* (8,7%). Já no estudo de Firmino (2008), 59,7% das prescrições analisadas correspondiam ao *diazepam* e, 40,2%, ao *clonazepam*. Fato análogo verificou-se em projeto apresentado por Monteiro (2008) do qual dentre as 15.887 notificações de receita B analisadas, o uso de *diazepam* prevaleceu em 54,5%.

Noto et al. (2002), desenvolveram uma análise da prescrição e dispensação de psicotrópicos em dois municípios do estado de São Paulo, em parceria com as

vigilâncias sanitárias locais, onde foram coletadas e analisadas as prescrições retidas em drogarias, farmácias de manipulação, postos públicos e hospitais no ano de 1999. Neste processo, verificou-se a presença de 108.215 prescrições das quais 76.954 correspondiam à BZDs, prevalecendo o princípio ativo *diazepam* (31.644), *bromazepam* (16.911) e *clonazepam* (7.929). Observou-se que as prescrições direcionadas às mulheres apresentaram uma proporção de duas a três vezes superiores às destinadas aos homens. A conclusão final foi a existência do uso irracional de BDZs no Brasil, incluindo práticas inadequadas de prescrição e dispensação destes à população.

Nos dados apresentados no estudo de Medeiros (2004), o *diazepam* foi detectado em 47,6% das prescrições, acompanhados pelo *bromazepam* (26,1%), *clonazepam* (19,0%), *alprazepam* (4,7%) e *lorazepam* (2,3%). Em outra pesquisa desenvolvida no Rio Grande do Sul, Mattioni et al. (2005) verificaram que 10,9% da população do estudo eram usuários de BDZs, sendo que 19,3% destes já o haviam utilizado em algum momento da vida e, 58,6%, o utilizavam há mais de 2 anos. Foi observado na amostra do estudo que o medicamento *diazepam* correspondeu ao fármaco mais prescrito.

Portanto, dentre os estudos apresentados, observa-se o predomínio da prescrição do princípio *diazepam*, sendo a prevalência do uso de BDZs uma prática crescente no território brasileiro e em vários países. Vale ainda mencionar um similar comportamento em Cuba (HERRERA et al., 2002), no Chile (GALLEGUILLLOS et al., 2003) e no México (FRÉSAN et al., 2011).

Outro fator que requer uma atenção primordial refere-se à prescrição médica sem um acompanhamento ideal da evolução terapêutica, conduta esta que também contribui para a manutenção do uso crônico de BDZs. Grande parte dos consumidores de BDZs é medicada por clínicos gerais ou médicos de outras especialidades, não incluindo psiquiatras. Essa realidade propicia o surgimento de diversas complicações advindas da utilização prolongada de BDZs onde estudos a relacionam com déficit da atividade cognitiva, principalmente em idosos, agravando o quadro da perda natural dessa função (HALLFORS; SAXE, 1993; HIRSCHFELD, 1993; MEDEIROS, 2004; SEBASTIÃO; PELÁ, 2004).

Desta maneira, a utilização de BDZ já transpôs há muito a especialidade psiquiátrica, em virtude do crescimento exacerbado de seu uso indevido, das

enormes distorções nas prescrições por distintas especialidades médicas, da ausência de supervisão de profissionais, da quantidade e dos prazos terapêuticos superiores ao preconizado, sendo objeto de preocupação na área de saúde pública junto à outros medicamentos psicotrópicos (MCCARTHY, 2007; MILLER; DEGENHARDT, 2009).

Um levantamento feito pela *Intercontinental Marketing Services Health* (IMS Health), instituto localizado em Connecticut – EUA com a finalidade de fornecer informações, consultorias, serviços e tecnologia à indústria farmacêutica, observou um aumento do consumo de BDZs no Brasil, em especial, do princípio ativo *clonazepam*, cuja aceleração de venda foi evidente e atingiu 41,9% no período de 2006 a 2010, representando o segundo mais comercializado perante as vendas sob prescrição. O produto comercial Rivotril® (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S. A., Rio de Janeiro, RJ., Brasil), princípio ativo *clonazepam*, lidera esse mercado, respondendo por 77% das vendas em unidades (14 milhões por ano), não ultrapassando somente o anticoncepcional Microvlar® (associação de levonorgestrel e etinilestradiol) cujas vendas, em média, correspondem a 20 milhões de unidades por ano. Números estes que prevalecem em alta mesmo diante dos conhecimentos científicos sobre os efeitos adversos relacionados ao seu uso, incluindo sonolência, dificuldade de concentração, perda de memória, aumento do número de quedas entre os idosos e, principalmente, o risco de tolerância e dependência nos 3 a 6 meses de terapia (COLLUCCI, 2011).

Em 2009, foi criada a Coordenação do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (CSNGPC) ligada ao Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (NUVIG) da ANVISA com o intuito de promover a gestão do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), um sistema informatizado de auxílio ao monitoramento sanitário e farmacoepidemiológico de medicamentos comercializados no Brasil (SNGPC, 2011).

Em 2011, foi divulgada a segunda edição do Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC contendo diversos dados relativos ao comércio brasileiro de medicamentos controlados. Neste, observou-se que os princípios ativos *clonazepam*, *bromazepam* e *alprazolam* corresponderam às substâncias controladas

de maior consumo pela população no período de 2007 a 2010, ocupando as três primeiras posições de venda para o tratamento de distúrbios da ansiedade.

Tabela 1. Os cinco princípios ativos da Portaria SVS/MS nº 344/1998 em formulações industrializadas de maior consumo no país. Brasil, 2007-2010.

ANO	Princípio ativo	Características	UFD	UFD/ farmácia e drogaria	UFD/1.000 habitantes
2007	<i>clonazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	29.463	7	< 1
	<i>bromazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	16.117	4	< 1
	<i>alprazolam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	12.566	3	< 1
	amitriptilina	Controle especial (Lista C1, Receituário BRANCO)	10.740	3	< 1
	fenobarbital	Psicotrópico (Lista B1, Receituário BRANCO)	9.793	2	< 1
2008	<i>clonazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	4.784.730	167	25
	<i>bromazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	2.519.556	88	13
	<i>alprazolam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	2.112.329	74	11
	fenobarbital	Psicotrópico (Lista B1, Receituário BRANCO)	1.612.024	56	9
	carbamazepina	Controle especial (Lista C1, Receituário BRANCO)	1.582.874	55	8
2009	<i>clonazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	7.498.569	214	39
	<i>bromazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	3.478.014	99	18
	<i>alprazolam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	3.069.676	88	16
	sibutramina	Controle especial (Lista C1, Receituário BRANCO)	2.653.396	76	14
	fenobarbital	Psicotrópico (Lista B1, Receituário BRANCO)	2.524.212	72	13
2010	<i>clonazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	10.590.047	258	56
	<i>bromazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	4.463.460	109	23
	<i>alprazolam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	4.360.203	106	23
	fenobarbital	Psicotrópico (Lista B1, Receituário BRANCO)	3.203.824	78	17
	amitriptilina	Controle especial (Lista C1, Receituário BRANCO)	3.060.358	75	16

UFD = Unidades Físicas Dispensadas.

Fonte: SNGPC, 2011.

A Tabela 1 mostra sucintamente este comportamento onde se observa que o líder *clonazepam* apresentou uma venda, somente no ano de 2010, de aproximadamente 10 milhões de caixas, acompanhado posteriormente pelo *bromazepam*, com 4,4 milhões de unidades vendidas, e do *alprazolam* que registrou 4,3 milhões de unidades. Além das informações de consumo, o Boletim também apresentou estimativas de gastos das famílias brasileiras com as substâncias de maior consumo. No caso do *clonazepam*, por exemplo, o investimento dos brasileiros, se considerado o preço máximo ao consumidor e a menor faixa de imposto (12%) aplicável, pode ter atingido R\$ 92,4 milhões (SNGPC, 2011).

Desta forma, o SNGPC tem a finalidade de subsidiar e dinamizar ações de vigilância sanitária nos diferentes níveis decisórios, acompanhando e controlando a dispensação de medicamentos e substâncias entorpecentes e psicotrópicas e seus precursores, permitindo o monitoramento de hábitos de prescrição e consumo de substâncias controladas em determinada região para propor políticas de controle, realizando a captação de dados que viabilizem a geração de informação atualizada e fidedigna através de registros obtidos da escrituração eletrônica realizada por farmácias e drogarias de todo território brasileiro referente aos medicamentos sujeitos a controle especial, com o objetivo de contribuir com o uso racional de medicamentos no país.

Em 2012, conforme presente na Tabela 2, a SNGPC divulgou dados atualizados no que compete ao consumo de BDZs no Brasil em 2011 cujo aumento significativo desta classe farmacêutica pode ser observado em comparação ao ano de 2009 e 2010. Verifica-se que a quantidade de caixas vendidas do princípio ativo *clonazepam*, *bromazepam* e *alprazolam* apresentou uma elevação de, respectivamente, 142,5%, 106,7% e 158,4% no decorrer de vinte quatro meses. (SNGPC, 2012).

Portanto, observa-se que este comportamento encontra-se em contínuo crescimento, mesmo diante dos efeitos colaterais associados ao comprometimento psicomotor e cognitivo, e, ainda, ao aumento do risco de demência em idosos cujos efeitos cerebrais deste não são imediatamente perceptíveis, sendo necessário acompanhamento de muitos anos para o seu surgimento, conforme observado no estudo coorte prospectivo de Billioti de Gage et al. (2012) e Gallacher et al. (2012).

Tabela 2. Os cinco princípios ativos em formulações industrializadas mais consumidos da Portaria SVS/MS nº 344/1998 nas Unidades da Federação (UF) em 2009, 2010 e 2011. Brasil, 2012.

UF	Princípio ativo	Características	UFD	2009		
				UFD/100 habitantes	Miligramas/ per capita	DDD/mil habitantes/ dia
SP	<i>clonazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	1.132.781	2,74	1,15	0,395
SP	<i>bromazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	623.200	1,51	1,32	0,363
SP	<i>alprazolam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	591.278	1,45	0,26	0,719
SP	fenobarbital	Psicotrópico (Lista B1, Receituário BRANCO)	544.500	1,32	4,30	0,118
SP	sibutramina	Controle especial (Lista C1, Receituário BRANCO)	530.357	1,28	4,97	1,362

UF	Princípio ativo	Características	UFD	2010		
				UFD/100 habitantes	Miligramas/ per capita	DDD/mil habitantes/ dia
SP	<i>clonazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	1.691.331	4,10	1,77	0,607
SP	<i>alprazolam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	915.030	2,22	0,45	1,221
SP	<i>bromazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	851.187	2,06	1,85	0,506
SP	fenobarbital	Psicotrópico (Lista B1, Receituário BRANCO)	708.462	1,72	6,09	0,167
SP	testosterona	Anabolizante (Lista C5, Receituário BRANCO)	669.586	1,62	1,14	0,174

UF	Princípio ativo	Características	UFD	2011		
				UFD/100 habitantes	Miligramas/ per capita	DDD/mil habitantes/ dia
SP	<i>clonazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	2.746.784	6,60	2,93	1,002
SP	<i>alprazolam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	1.528.033	3,67	0,79	2,177
SP	<i>bromazepam</i>	Psicotrópico (Lista B1, Receituário AZUL)	1.288.236	3,10	2,77	0,759
SP	amitriptilina	Controle especial (Lista C1, Receituário BRANCO)	1.060.116	2,55	13,58	0,496
SP	fenobarbital	Psicotrópico (Lista B1, Receituário BRANCO)	1.047.659	2,52	9,34	0,256

Observações:

- (1) Os indicadores de consumo representam os princípios ativos que compõem formulações farmacêuticas industrializadas, não representando neste os princípios ativos de formulações farmacêuticas manipuladas.
 - (2) UFD – Unidades Físicas Dispensadas em farmácias e drogarias, ou seja, caixa vendida do medicamento.
 - (3) O *ranking* dos princípios ativos obedece ao número de UFD.
 - (4) UFD foi considerada como *proxy* do consumo de medicamentos da Portaria SVS/MS nº 344/1998.
- Fonte: SNGPC, 2012.

Entre 2009 e 2013, a IMS Heath realizou novo levantamento do qual se observou um aumento de 42% na venda de psicotrópicos da classe dos BDZs no Brasil cujo consumo passou de 12 milhões para 17 milhões de caixas vendidas. Em contrapartida, estudos mostram em países europeus, uma queda na venda de BDZs de cerca de 30% na última década. Na Inglaterra, por exemplo, clínicos gerais estão sendo treinados para terapia de descontinuação destes medicamentos em pacientes dependentes, proporcionando a diminuição gradativa da dose, com acompanhamento clínico assíduo, até a extinção de seu uso (COLLUCCI; OLIVEIRA, 2014; GOULD et al. 2014).

A ANVISA divulgou, em Março de 2014, a 10ª Edição do Boletim denominado “Saúde & Economia” onde neste consta uma análise econômica sobre os tratamentos para ansiedade por meio do uso de BDZs. Estes lideram a lista dos cinco medicamentos controlados mais vendidos no Brasil, mesmo sendo recomendados como segunda linha na terapia medicamentosa dos transtornos de ansiedade (STARCEVIC, 2012), sem evidências de eficácia terapêutica em longo prazo, e com potencial de abuso e de risco de dependência comprovados. Com relação ao custo mensal de tratamento, o estudo analisou quatorze medicamentos disponíveis no mercado brasileiro dos quais cada um apresentava um dos seguintes princípios ativos e respectivas doses: *alprazolam* 1 mg, *bromazepam* 6 mg, *clobazam* 20 mg, *clonazepam* 2 mg, *clonazepam* 2 mg, *diazepam* 1 mg e *lorazepam* 2 mg. Apesar de não haver evidências científicas significantes que comprovem superioridade entre os medicamentos desta classe, foi possível encontrar percentuais de diferença de custos de tratamento entre o de marca (nome comercial), o genérico e o similar, de 20% a 680% (ANVISA, 2013).

Diante deste panorama, é de fundamental importância verificar, analisar e sempre promover a racionalização do uso de terapias farmacológicas em indivíduos idosos para assegurar a assistência e a segurança necessárias a tal grupo etário cuja prevalência vem crescendo na população em geral.

O presente estudo teve como objetivo primordial desenvolver uma revisão sistemática sobre este assunto relevante com o intuito de manter esta preocupação em alerta contínuo, auxiliar e, em especial, avivar a promoção de programas de conscientização para os riscos advindos do abuso e uso inadequado de BDZs por idosos.

2 BENZODIAZEPÍNICOS

2.1 Histórico

Os fármacos que agem no SNC estão entre os primeiros descobertos por seres humanos primitivos e permanecem como o grupo mais amplamente utilizado de agentes farmacológicos. Além de seu uso em terapia, muitos destes são utilizados sem prescrição para elevar a sensação de conforto e bem-estar (KATZUNG, 2010).

Os fármacos inseridos na classe de sedativo-hipnóticos são capazes de induzir o sono e de promover sedação, proporcionando, também, um alívio da ansiedade. A depressão do SNC, graduada e dependente da dose, constitui uma característica da maioria dos fármacos sedativo-hipnóticos (KATZUNG, 2010).

A prática do uso de substâncias alcoólicas e poções contendo determinadas ervas, objetivando a indução do sono, se observa desde a Idade Média. A substância brometo foi a pioneira a ser introduzida como um sedativo-hipnótico na metade do século XIX, acompanhada posteriormente pelo surgimento do cloral, paraldeído, uretano e sulfonal, todos estes usados até a descoberta, em 1903, do ácido dietilbarbitúrico - o barbitol (BRUNTON et al., 2012).

O êxito farmacológico do ácido dietilbarbitúrico e fenobarbital alavancou o processo de síntese e teste de diversos barbitúricos dos quais aproximadamente 50 foram comercializados. A decomposição parcial entre as propriedades sedativas/hipnóticas/anestésicas e anticonvulsivantes presentes no fenobarbital, resultou a busca por agentes de ação mais seletiva ao SNC, surgindo a fenitoína no final do ano de 1930 e, a clorpromazina e o meprobamato, em 1950. Mesmo assim, a eficácia sedativo-hipnótica dos barbitúricos fez com que estes se tornassem de comercialização predominante até o final da década de 60 (BRUNTON et al., 2012).

A introdução do clordiazepóxido na prática clínica ocorreu em 1961, dando início a nova fase da história dos sedativo-hipnóticos, ou seja, a era dos BDZs (RANDALL et al., 1960), de margem de segurança superior, baixo risco de intoxicação e de dependência, fatores estes que propiciaram a rápida aceitação pela classe médica (BERNIK, 1996; BRUNTON et al., 2012).

Em 1970, com incidência de intoxicações letais por superdosagem de derivados barbitúricos, os BDZs se tornaram de forma imediata os fármacos de escolha no tratamento da ansiedade e da insônia.

2.2 Farmacologia dos BDZs e suas particularidades na população idosa

2.2.1 Farmacodinâmica

Os BDZs são fármacos capazes de promover a ligação de um importante neurotransmissor inibitório denominado ácido γ -aminobutírico (GABA) em componentes moleculares do receptor GABA_A que se encontram presentes nas membranas neuronais do SNC, atuando sobre canais de íons cloreto compostos por múltiplas subunidades (BRUNTON et al., 2012).

O GABA está presente em 60-70% de todas as sinapses do cérebro, embora em concentrações variáveis, armazenado em vesículas sinápticas e liberado de uma maneira dependente de cálcio, logo após a despolarização da membrana pré-sináptica.

O receptor GABA_A apresenta uma estrutura pentamérica organizada a partir de cinco subunidades, cada uma destas contendo quatro domínios, selecionadas a partir de múltiplas classes polipeptídicas (α , β , γ , δ , ε , π , ρ , dentre outras), que atravessam a membrana, sendo as principais α , β e γ . Há uma grande variedade de subunidades, expressas em diferentes neurônios, que compõem os canais de cloreto controlados por GABA, cujas observações farmacológicas sugerem heterogeneidade dos locais de ligação e ação dos BDZs. O GABA parece interagir com subunidades α e β , ocasionando a abertura dos canais de cloreto, com a consequente hiperpolarização da membrana (BRUNTON et al., 2012).

Os BDZs exercem ação potencializando a atividade do GABA, ou seja, atuam nos receptores GABA_A ligando-se diretamente a um local específico distinto do ponto de ligação do GABA. Estes fármacos não ativam os receptores GABA_A, atuam de maneira alostérica modulando os efeitos do neurotransmissor.

Observa-se, em estudos de dose-resposta, o aumento da potência aparente do GABA em até três vezes por BDZs, tendo efeito alostérico menor daquele produzido por outros moduladores, tais como os barbitúricos e os anestésicos gerais. Fator este que proporciona aos BDZ uma maior margem de segurança (OGA et al., 2008).

A existência de múltiplos receptores para os BDZs pode explicar, em parte, a diversidade das respostas farmacológicas em diferentes espécies. Todos os BDZs diferem em seletividade e, assim, a utilidade clínica de cada um deles varia consideravelmente.

Muitos estudos têm mostrado um grau maior de depressão do SNC com os BDZs entre os idosos, apesar das concentrações plasmáticas serem similares às da população jovem, quando administradas as mesmas doses (BRUNTON et al., 2012; KATZUNG, 2010).

2.2.2 Estrutura química

O termo BDZ se refere a uma classe de compostos cuja estrutura apresenta um anel benzeno acoplado a um anel diazepínico de sete membros e um agrupamento arila substituinte na posição 5, compondo um terceiro anel, com a estrutura 5-aril-1,4 benzodiazepínico.

Tais fármacos diferem em sua natureza química devido às substituições de grupos nas posições 1, 2, 3, 4 (no anel diazepínico), posição 7 (anel benzeno) e posição 2' (grupo aril). Tendo como base os radicais substitutivos, cinco subgrupos farmacológicos são definidos: alfa-cetobenzodiazepínicos, 3-OH benzodiazepínicos, 7-nitro benzodiazepínicos, triazolobenzodiazepínico e imidazo benzodiazepínico (BRUNTON et al., 2012; VLAINICH, 2008).

Os radicais representam os grupos substitutos na estrutura química representada na Figura 3 que conferem configurações específicas responsáveis pela distinção química dos compostos. Entretanto, mesmo os compostos com estruturas quimicamente similares podem diferir com relação à sua potência, absorção e em outros parâmetros farmacológicos (GREENBLATT et al., 1983).

Figura 3. Estrutura química dos benzodiazepínicos.

Fonte: BRUNTON et al., 2012.

2.2.3 Farmacocinética

2.2.3.1 Absorção e distribuição

Em geral, os BDZs administrados por via oral são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, apresentando uma concentração plasmática de pico em, aproximadamente, uma hora.

Todos os BDZs apresentam altos coeficientes de distribuição lipídeo-água na sua forma não ionizada, sendo que a lipofilia varia 50 vezes, de acordo com a polaridade e eletronegatividade de vários substituintes. Por exemplo, o fármaco *triazolam* apresenta uma absorção extremamente rápida cujos picos de níveis plasmáticos são atingidos dentro de aproximadamente 1-2 horas, sendo rapidamente inativados por biotransformação. Já outros fármacos, como o *diazepam*, *prazepam* e *clorazepato*, apesar de terem uma absorção rápida, atingindo nível sanguíneo máximo semelhante ao *triazolam* (1-2 horas), formam o metabólito ativo *desmetildiazepam* (ou *nordazepam*) cuja meia-vida de eliminação é superior a 40 horas. Assim, como poucos sedativos-hipnóticos são excretados do corpo em sua forma inalterada, a meia-vida de eliminação depende principalmente de sua via de transformação metabólica (BRUNTON et al., 2012; KATZUNG, 2010; RANG et al., 2012).

Por sua vez, o *oxazepam* e o *lorazepam* administrados por via oral são lentamente absorvidos, apresentam alta ligação às proteínas plasmáticas e sua alta lipossolubilidade facilita o acúmulo dos mesmos no tecido adiposo corporal.

É importante frisar que a lipossolubilidade desempenha um papel fundamental na determinação da taxa de penetração de determinados sedativo-hipnóticos no SNC, propriedade esta que justifica o rápido início do efeito do triazolam previamente citado (BRUNTON et al., 2012).

A administração de BDZs pode ser efetuada por outras vias: intramuscular, de absorção lenta, com exceção para o *lorazepam*; intravenosa, não inteiramente desprovida de riscos uma vez que a introdução muito rápida pode levar a um período de apneia, e; a retal, útil quando se deseja obter um efeito imediato em circunstâncias das quais a administração intravenosa é inviável (KATZUNG, 2010).

Os BDZs são bem distribuídos pelos tecidos orgânicos e apresentam suficiente lipossolubilidade para atingir o cérebro. A maioria tem alta ligação às proteínas

plasmáticas, sendo que a fração livre varia de 2% (*diazepam*) a 15% (*clonazepam*). O volume de distribuição típico é de 1,5 L/Kg aproximadamente (KATZUNG, 2010).

A extensão da ligação às proteínas correlaciona-se fortemente com a solubilidade em lipídeos e varia de cerca de 70% para o *alprazolam* a quase 99% para o *diazepam*. A concentração no líquido cérebro-espinhal é aproximadamente igual a do fármaco livre no plasma.

Nas concentrações plasmáticas da maior parte dos BDZs, em especial, daqueles com alta solubilidade em lipídeos, ocorre uma rápida absorção/captação para o interior do cérebro e de outros órgãos altamente perfundidos após a administração intravenosa ou via oral. Esta captação imediata é seguida por uma fase de redistribuição para o interior dos tecidos menos perfundidos, principalmente os músculos e o tecido adiposo (BRUNTON et al., 2012).

No tratamento utilizado para sedação noturna, a taxa de redistribuição pode ter, às vezes, uma influência maior que a taxa de biotransformação no que compete à duração do efeito sobre o SNC (DETTLI, 1986).

Vale ressaltar que as cinéticas de redistribuição do *diazepam* e de outros BDZs lipofílicos tornam-se mais complexas pela existência de circulação êntero-hepática, aumentando ainda mais a permanência destes no organismo e, conseqüentemente, o seu efeito sedativo-hipnótico e eventos adversos associados.

Os valores de distribuição dos BDZs são elevados e, em muitos casos, superiores em pacientes idosos. As diversas alterações que ocorrem na composição do organismo humano durante a terceira idade estão diretamente relacionadas à ação dos fármacos. Um exemplo disso refere-se ao tecido adiposo que aumenta em termos percentuais com o decorrer do tempo. Entre a idade de 25 e 75 anos, o tecido adiposo aumenta em 14-30% do peso corporal total, fato este que pode resultar em um aumento significativo do volume de distribuição de fármacos lipofílicos, como o *diazepam*, e contribui para elevar a meia-vida ou prolongar a acumulação tecidual e retardar a eliminação desta classe farmacêutica (BISSON, 2009).

O declínio de funções fisiológicas no idoso se traduz por alterações em alguns parâmetros farmacocinéticos, incluindo diminuição da superfície de absorção, baixos níveis de proteína plasmática, diminuição do fluxo sanguíneo hepático e esplâncnico, aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica, aumento do

tecido adiposo, diminuição do clearance renal, aumento do pH gástrico e alterações da motilidade do trato gastrointestinal (AIZENSTEIN, 2009).

Características estas particularmente importantes e responsáveis pelo acúmulo de fármacos BDZs, tornando os idosos mais susceptíveis aos seus efeitos.

2.2.3.2 Biotransformação

Os BDZs são biotransformados pelas enzimas hepáticas, particularmente a CYP3A4 e CYP2C19, envolvendo as vias oxidativas (N-desmetilação, hidroxilação ou ambas) e não oxidativas (nitro-redução, conjugação glicurônica, dentre outras). Sofrem metabolismo de primeira passagem, sendo em parte biotransformados antes de atingirem a circulação sistêmica.

Há BDZ, como o *flurazepam*, que apresenta uma meia-vida curta (2-3h), porém forma um metabólito ativo (*N-des-alqui-flurazepam*) de meia-vida longa (47-100h), o que dificulta a sua classificação quanto ao seu tempo de ação.

Desta maneira, como os metabólitos ativos de alguns BDZs são biotransformados mais lentamente que os compostos originais, a duração de ação tem pouca relação com a meia-vida de eliminação do fármaco precursor administrado, como observado com o *flurazepam*.

De forma oposta, a taxa de biotransformação de agentes inativados pela reação inicial é um importante determinante da duração de sua ação, como ocorre, por exemplo, com o *oxazepam*, *lorazepam*, *temazepam*, *triazolam* e *midazolam*.

O metabolismo hepático é responsável pela depuração de todos os BDZs e se sucede em três estágios principais: primeira fase – modificação e/ou remoção do substituinte na posição 1 (ou 2) do anel diazepínico; segunda fase – hidroxilação na posição 3, e; terceira fase – conjugação dos compostos 3-hidrolíxos, principalmente com o ácido glicurônico (BRUNTON et al., 2012; KATZUNG, 2010).

A primeira fase, inicial e mais rápida, proporciona como produtos finais por oxidação microssômica compostos N-desalquilados biologicamente ativos, catalizados por isoenzimas do citocromo P450, especialmente a CYP3A4, como por exemplo, o *nordazepam*, um importante metabólito comum à biotransformação do *diazepam*, do *clorazepato*, do *prazepam* e, ainda, do *demozepam* – metabólito relevante do *clordiazepóxido* (BRUNTON et al., 2012).

A segunda fase também resulta em um derivado ativo (Exemplo: *oxazepam* a partir do *nordazepam*) por oxidação microssômica, incluindo hidroxilação alifática catalisada por CYP3A4, porém, ocorre de forma mais paulatina.

A terceira e última fase corresponde a conjugação dos metabólitos com formação de glicuronídeos que são excretados na urina (BRUNTON et al., 2012).

Vale ressaltar que a idade avançada afeta a taxa de reações oxidativas (primeira e segunda fase) do metabolismo mais do que as reações de conjugação. Assim, o efeito dos BDZs de ação longa tende a aumentar com a idade, sendo comum a ocorrência de sonolência e confusão em idosos. A diminuição do tamanho e do peso do fígado em 41% e do fluxo sanguíneo em 47% são efeitos fisiológicos do envelhecimento que prejudicam a capacidade deste órgão de metabolizar fármacos da circulação sistêmica. As reações metabolizadoras de fase I diminuem, levando à possíveis consequências clínicas. Entretanto, as reações de fase II parecem não ser afetadas com a idade (CHUTKA et al., 1995).

Tais alterações no metabolismo acarretam prolongamento da meia-vida de alguns fármacos e podem alterar a biodisponibilidade daqueles que sofrem metabolismo de primeira passagem. Por este motivo, geralmente os fármacos *temazepam* e *lorazepam* são os mais indicados em pacientes geriátricos devido ao metabolismo mais simples, meia-vida curta e ausência de metabólitos ativos.

2.2.3.3 Excreção

Os fármacos que agem sobre os receptores de BDZs podem ser divididos em quatro categorias, relacionadas à meia-vida de eliminação:

- BDZs de ação ultrarrápida - Ex.: *triazolam*; *midazolam*.
- Agentes de ação curta (meia-vida < 6h) - Ex.: *oxazepam*; *lorazepam*; *temazepam*.
- Agentes de ação intermediária (meia-vida de 6 a 24h) - Ex.: *estazolam*; *loprazolam*; *nitrazepam*; *alprazolam*.
- Agentes de longa ação (meia-vida superior a 24h) - Ex.: *diazepam*; *clonazepam*; *clonazepam*; *quazepam*; *flurazepam*.

Em geral, a eliminação dos BDZs ocorre principalmente pelo rim na forma de múltiplos produtos provenientes da conjugação de metabólitos da primeira fase da biotransformação e, em menor concentração, nas fezes (BRUNTON et al., 2012).

Portanto, o declínio da função renal com o decorrer da idade reduz a capacidade de eliminar fármacos que sejam primariamente excretados pelos rins. O número total de glomérulos diminui cerca de 30-40% aos 80 anos de idade, refletindo em um declínio na depuração plasmática (*clearance*) de creatinina que não é necessariamente acompanhado por um aumento na creatinina sérica. Fato este que exige ao idoso um ajuste na dose e no seu intervalo de administração da maior parte dos fármacos com excreção renal preponderante, em virtude do aumento da meia-vida, podendo resultar em acúmulo e toxicidade (BISSON, 2009).

2.3 Uso terapêutico e reações adversas aos BDZs

Os BDZs são utilizados principalmente no tratamento de estados de ansiedade (generalizada, aguda, situacional ou social); como pré-medicação anestésica antes de procedimentos desagradáveis; transtornos do pânico e agorafobia; distúrbios do sono (insônia); estados convulsivos e epiléticos; estados de abstinência ao etanol e à outros sedativo-hipnóticos; relaxamento muscular em distúrbios neuromusculares específicos; e, como auxiliar diagnóstico e de terapia medicamentosa em psiquiatria (tratamento adjuvante na mania aguda, controle dos estados de hiperexcitabilidade induzidos por drogas, combate aos transtornos depressivos maiores) (BRUNTON et al., 2012; DELL'OSSO; LADER, 2013; KATZUNG, 2010; RANG et al., 2012).

No Brasil, a insônia e episódios de ansiedade acometem entre 12 e 76% da população, em especial, mulheres, indivíduos divorciados, de baixa renda e de nível educacional inferior (HUF et al., 2000; OHAYON et al., 1998; ROCHA, 2000).

Os distúrbios do sono afetam acima de 50% dos adultos com 65 anos ou mais que tendem a apresentar um período de tempo demasiado para adormecer, acordando com mais facilidade e frequência, fatores que ocasionam uma diminuição do tempo em sono profundo e, conseqüentemente, a sensação de um sono menos satisfatório (BRUNNER; SUDDARTH, 2009).

As queixas relacionadas aos distúrbios do sono são diretamente proporcionais ao processo de envelhecimento, e, muitas vezes, estas não são relatadas pela maioria dos idosos por não as considerarem como distúrbios, mas sim, como uma

característica normal do processo de senescência (GEIB et al., 2003; GUIMARÃES et al., 2007). Estudos mostram uma relação entre a insônia/ansiedade e a população idosa, naqueles que apresentam doenças crônicas (HUF et al., 2000; ULSTUN et al., 1996).

O componente emocional da doença em idosos pode diferir daquele observado em pessoas mais jovens, pois qualquer necessidade de hospitalização ou mudança no estilo de vida é uma ameaça iminente ao bem-estar do idoso, provocando medo, ansiedade, confusão, alteração do nível de consciência, e, outras vezes, delírio. Vale ainda ressaltar que as preocupações econômicas, o medo de se transformar em uma carga para a família e/ou do isolamento social, e, a dependência, são estressores psicossociais que frequentemente geram alta ansiedade ao idoso (BRUNNER; SUDDARTH, 2009).

Estudos epidemiológicos observacionais ainda mostram que os riscos do uso crônico de BZD superam os benefícios quando indicado para os transtornos de ansiedade e/ou insônia em idosos, principalmente se a terapia medicamentosa ultrapassar 30 dias, revelando aumento dos efeitos adversos, incluindo quedas, lesões, fraturas da pelve ou do acetábulo, distúrbios cognitivos, acidente automobilístico, além de efeitos dose-dependentes como ataxia, amnésia, depressão, tonturas, comprometimento de concentração, confusão mental e sonolência (ADURA et al., 2012; DUNNE; MONTGOMERY, 2006; GALÉ; OAKLEY-BROWNE, 2005; PARIENTE et al., 2008; UZUN et al., 2010).

Portanto, verifica-se que os principais efeitos colaterais da terapêutica com BDZs estão relacionados à ação sedativa e à ação de relaxamento muscular, necessitando de um acompanhamento terapêutico eficaz, especialmente entre os idosos. Outros efeitos colaterais menos comuns são náuseas e vômitos, dor de cabeça, desconforto epigástrico, diarreia, vertigem, euforia, irritabilidade, alterações do apetite e visão prejudicada. Pode ocorrer uma ampla variedade de reações alérgicas, hepatotóxicas e hematológicas, porém, sua incidência é rara (BRUNTON et al., 2012).

Os benefícios dos BDZs são inferiores e, os riscos, elevados nos idosos, uma vez que nestes há aumento do risco de dependência e da sensibilidade aos efeitos adversos, principalmente, os de alcance cognitivo e psicomotor. Outro fator relevante se deve aos sintomas ocasionados pelo efeito à longo prazo e a dependência aos BDZs pelos idosos, podendo estes se assemelharem à demência,

depressão ou síndromes de ansiedade e, apresentarem, uma piora progressiva (ANCOLI-ISRAEL, 2000; BERG; DELLASEGA, 1996; BERNIK, 1999; BIERMAN et al., 2007; BOEUF-CAZOU et al., 2011; HANLON et al., 1998; LAGNAOUI et al., 2002; LAGNAOUI et al., 2008; MEEHAN et al., 2002; PATERNITI et al., 2002; SMALL; BYSTRISKY, 1997; VERDOUX et al., 2005; WRIGHT et al., 2009).

Também, no que diz respeito aos BDZs, é de extrema relevância se atentar às possíveis interações medicamentosas desta classe farmacêutica, visando a orientação e o alerta aos profissionais da saúde sobre os prováveis riscos que o paciente, em especial, o idoso, estará sujeito quando a este for prescrito conjuntamente a outros medicamentos. O conhecimento prévio das características do paciente (idade, funções fisiológicas, estado nutricional, hábitos de alimentação, doenças prévias, condições de vida, “*compliance*” - aceitação, concordância, aderência do paciente em relação à orientação médica) e do medicamento (margem de segurança, efeitos colaterais, eficácia terapêutica, posologia, modo e tempo de utilização) constituem conduta ética que cerceia os riscos advindos das interações medicamentosas a esta população especial (OGA et al., 2002; USP DISPENSING INFORMATION - USP DI, 2005).

Portanto, a utilização de medicamentos cujos perfis farmacológico, terapêutico e toxicológico são conhecidos, bem como, o risco da ocorrência de efeitos adversos e interações, trata-se de conduta racional, ética, segura, e de fundamental importância para o sucesso terapêutico.

2.4 Tolerância, dependência e síndrome de abstinência

O uso crônico de BDZs pode ocasionar o desenvolvimento de tolerância farmacocinética e do tipo funcional cujos mecanismos envolvem alterações do número ou sensibilidade de receptores de BDZs, modificações no acoplamento de GABA ao seu receptor ou na neurotransmissão noradrenérgica ou serotoninérgica em sistemas em que o GABA interage (OGA et al., 2008; WAFFORD, 2005).

O grau de tolerância será determinado tanto pelo número de receptores ocupados quanto pela duração deste processo, o que pode variar, dependendo do uso terapêutico. O maior risco de desenvolvimento de tolerância ocorre com o uso de doses elevadas e por longos períodos de tempo.

Posteriormente à tolerância, pode-se observar a manifestação de dependência por sintomas de abstinência. O tratamento prolongado (superior a seis meses), com doses terapêuticas convencionais, mostra evidências de dependência. Entretanto, o maior risco de desenvolvê-la ocorre com o uso prolongado de doses maiores do que as terapêuticas. A dose diária, a duração do tratamento, a meia-vida de eliminação e a potência do fármaco contribuem para a dificuldade na interrupção do uso (KATZUNG, 2010).

A terapia medicamentosa contínua e por longo período de tempo de BDZs pode ocasionar sintomas severos de abstinência após a sua retirada abrupta, incluindo convulsões, disforia, perda do apetite, dores musculares, náusea, tremor e distúrbios dos sentidos (parestesia; hipersensibilidade à luz, ao som, ao toque e ao paladar). Devido a sua meia-vida prolongada e de seus metabólitos ativos, os sintomas de abstinência podem surgir uma semana ou mais após a suspensão repentina do fármaco (LADER, 1994; TEBOUL; CHOUINARD, 1990).

Portanto, observa-se que as vias de metabolização e a meia-vida desses fármacos são aspectos relevantes que influenciam tanto a escolha da melhor opção terapêutica quanto o manejo de intercorrências, como intoxicações e síndrome de abstinência (MUGUNTHAN et al., 2011).

Estudos mostram que a retirada gradual de BDZs, recomendada até para pacientes que fazem uso de doses terapêuticas, trata-se da melhor e amplamente reconhecida técnica cujas vantagens incluem a redução de sintomas de abstinência, redução de riscos relacionados à eventos adversos, a sua facilidade e o seu baixo custo de execução, fatores estes que associados à programas de orientação educacional ao consumidor e suporte psicológico aumentam a possibilidade de êxito desta prática (ANDREATINI et al., 2001; ASHTON, 2005; BAIN et al., 2008; BELLEVILLE, 2010; BERNIK, 1999; DUPONT, 1990; MALLON et al., 2009; NARDI et al., 2010; OSTINI et al., 2012; RICKELS et al., 1999; STAHL, 1998, 2002; TANNENBAUM et al., 2014; VICENS et al., 2011).

2.5 A terceira idade: aspectos fisiológicos x terapia medicamentosa

O envelhecimento é um processo biológico natural do qual as funções de diferentes órgãos tornam-se mais debilitadas, alterando a atividade dos fármacos e, conseqüentemente, aumentando o risco de complicações com o uso dos mesmos perante as mudanças farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas à idade.

Diante da realidade atual cuja longevidade é crescente, o processo de crescimento demográfico da população idosa trouxe importantes mudanças no perfil de morbidade geral e vem ocasionando desafios constantes à saúde pública em decorrência da fragilidade fisiológica desta faixa etária, do aumento da incidência de patologias concomitantes agudas ou crônicas, com considerável aumento do uso de medicamentos (polifarmácia) associados à doenças iatrogênicas, ao aumento de hospitalizações, ao tempo de internações e o custo destas, bem como, ao elevado risco de interações medicamentosas e de reações adversas relacionadas.

Vale ainda destacar os fatores vinculados ao aumento da possibilidade de iatrogenia medicamentosa durante a terceira idade que incluem: a elevação do volume de distribuição de determinados fármacos em virtude do ganho de gordura corpórea e da redução da massa muscular; mudança do fluxo sanguíneo com maior incidência no cérebro, músculos e coração e, minimizado no fígado e nos rins, ocasionando diferenças de eliminação de determinados fármacos; redução das proteínas plasmáticas (albumina) devido a certas patologias ou por estado nutricional; fisiologia hepática diminuída, redução de seu fluxo e na metabolização do citocromo P450 em 40%; redução do clearance do fármaco devido ao declínio fisiológico da função renal (diminuição do tamanho dos rins, redução do fluxo sanguíneo renal, da secreção tubular, e diminuição da velocidade e do volume de filtração glomerular) cuja meia-vida é prolongada e sua concentração plasmática aumentada; e, muitas vezes, a exclusão deste grupo especial de projetos clínicos controlados fase II e III (AIZENSTEIN, 2009; BISSON, 2009; CORSONELLO et al., 2010; TIMIRAS; LUXENBERG, 2007).

Desta forma, com o intuito de detectar potenciais riscos de iatrogenia medicamentosa em idosos e facilitar a identificação de fármacos inapropriados, vários parâmetros foram desenvolvidos dos quais os de Beers são os mais utilizados, esclarecendo critérios e definindo, através de trabalhos científicos publicados sobre a prática medicamentosa, uma lista de fármacos potencialmente

inapropriados à adultos asilados com idade de 65 anos ou superior, independente da condição clínica (BEERS et al., 1991).

Em 1997, uma revisão desses critérios foi publicada, objetivando incluir idosos em distintos graus de fragilidade, contemplando asilados e, adicionalmente, residentes domiciliares para uma classificação mais abrangente. Nesta, foram apontados fármacos a serem evitados em idosos em geral, fármacos com doses máximas reajustadas pela idade do paciente, e, fármacos a serem evitados em associações com determinadas doenças (BEERS, 1997).

Desde o surgimento destes critérios, diversos estudos confirmaram uma significativa associação entre os fármacos incluídos na lista de Beers e complicações como internações e óbitos, e, ainda, a eficácia limitada destes em idosos e a sua relação ao aparecimento de reações adversas consideráveis, incluindo sintomas de delírio, risco de queda e fratura, e, sangramento intestinal. Assim, em 2012, foi publicado pela Sociedade Americana de Geriatria / *American Geriatrics Society* uma atualização dos critérios de Beers realizada por especialistas em cuidado geriátrico e farmacoterapia cuja versão final incluiu 53 medicamentos, ou classes de medicamentos, divididos em três categorias: medicamentos potencialmente inadequados e classes a evitar em idosos; medicamentos potencialmente inadequados e classes a evitar em idosos com determinadas doenças e síndromes que podem ser exacerbadas pelos medicamentos listados; e, medicamentos a serem usados com cautela em idosos.

Esta atualização baseada em evidências é uma ferramenta relevante e o seu uso cauteloso permitirá aprimorar a prescrição, o monitoramento na utilização de medicamentos; estimular o emprego de condutas não farmacológicas, em associação ou não com medicamentos, a realização de adequada anamnese; o acompanhamento com revisão periódica regular do conjunto de fármacos utilizados e seus efeitos em relação à eficácia e reações adversas, descontinuação daqueles desnecessários; priorizar o uso de monofármacos, em detrimento das associações em doses fixas; preferir fármacos de eficácia comprovada através de evidências científicas; evitar o uso contínuo, suspendendo a terapia quando possível; verificar a compreensão da prescrição e das orientações farmacológicas ou não farmacológicas; simplificar, quando aplicável, os esquemas de administração e otimizar a adesão ao tratamento; e, atentar ao custo dos medicamentos prescritos,

proporcionando uma maior facilidade de acesso (ANDERSON; KERLUKE, 1996; MCLEOD et al., 1997; MCVEIGH, 2001; MURTAGH; GREENWOOD, 1995). Práticas estas que visam o aprimoramento dos resultados da prestação de cuidados aos pacientes idosos.

As Tabelas 3 e 4 apontam as evidências apresentadas para o uso racional de BDZs (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY – Beers Criteria Update Expert Panel, 2012).

Tabela 3. Benzodiazepínicos potencialmente inapropriados cujo uso deve ser evitado em idosos.

Categoria terapêutica		Benzodiazepínicos de ação rápida ou intermediária: <i>alprazolam; estazolam; lorazepam; oxazepam; temazepam; triazolam.</i>
Racional		Os idosos apresentam sensibilidade elevada aos BDZs e metabolismo mais lento de agentes de ação prolongada. Em geral, os BDZs aumentam o risco de comprometimento cognitivo, delírio, quedas, fraturas e acidentes automobilísticos em idosos.
Recomendação		Evitar BDZs para tratamento de agitação, insônia ou delírio.
Qualidade de evidência		Alta: A evidência inclui resultados consistentes de estudos bem delineados e conduzidos em populações representativas dos quais avaliam diretamente os efeitos sobre os resultados na saúde (≥ 2 , ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e controlados, de alta qualidade e consistência, estudos observacionais que mostram elevados efeitos, sem falhas metodológicas significativas).
Força de recomendação		Forte: Benefícios superam claramente os riscos ou os riscos superam claramente os benefícios.
Categoria terapêutica		Benzodiazepínicos de ação prolongada: <i>clorazepato; clordiazepóxido; clordiazepóxido-amitriptilina; clidínio-clordiazepóxido; clonazepam; diazepam; flurazepam; quazepam.</i>
Racional		Uso pode ser apropriado para convulsões, distúrbios do sono, retirada de benzodiazepínicos, retirada do etanol, transtorno de ansiedade generalizada grave, anestesia periprocedural, cuidados de sobrevida.
Recomendação		Evitar BDZs para tratamento de agitação, insônia ou delírio.
Qualidade de evidência		Alta
Força de recomendação		Forte

Fonte: AMERICAN GERIATRICS SOCIETY - Beers Criteria Update Expert Panel, 2012.

Tabela 4. Fármacos potencialmente inapropriados e que devem ser evitados em idosos e as doenças ou síndromes que podem ser exacerbadas.

Doença ou síndrome DELÍRIO.	
Categoria terapêutica	Benzodiazepínicos; antidepressivos tricíclicos; anticolinérgicos; clorpromazina; corticosteroides; antagonistas do receptor H2; meperidina; sedativo-hipnóticos; tioridazina.
Racional	Evitar o uso em idosos com ou em alto risco de delírio, em virtude da indução ou agravamento deste sintoma; se interromper o uso crônico do fármaco, diminuir o efeito deste gradualmente para evitar os sintomas de abstinência.
Recomendação	Evitar BDZs para tratamento de agitação, insônia ou delírio.
Qualidade de evidência	Moderada: A evidência é suficiente para determinar os efeitos sobre os resultados na saúde, porém, o número, a qualidade, o tamanho ou a consistência dos estudos incluídos; a generalização à prática rotineira; ou a presença indireta das evidências sobre os resultados na saúde (≥ 1 , ensaio clínico de alta qualidade com mais de 100 participantes; ≥ 2 , ensaios de alta qualidade com alguma inconsistência; ≥ 2 , ensaios de qualidade inferior e consistentes; ou estudos multicêntricos, consistentes, observacionais sem falhas metodológicas significativas que mostram, pelo menos, efeitos moderados) limita a força da evidência.
Força de recomendação	Forte

Doença ou síndrome DEMÊNCIA OU COMPROMETIMENTO COGNITIVO.	
Categoria terapêutica	Benzodiazepínicos; anticolinérgicos; antagonistas do receptor; zolpidem; antipsicóticos.
Racional	Evitar o uso em consequência dos efeitos adversos ao SNC. Evitar antipsicóticos no combate a problemas comportamentais de demência, a menos que as opções não farmacológicas tenham falhado e o paciente apresenta uma ameaça para si e à outros. Os antipsicóticos estão associados ao aumento de risco de acidente vascular cerebral e de mortalidade em pessoas com demência.
Recomendação	Evitar
Qualidade de evidência	Alta
Força de recomendação	Forte

Doença ou síndrome HISTÓRICO DE QUEDAS E FRATURAS.	
Categoria terapêutica	Benzodiazepínicos; anticonvulsantes; antipsicóticos; hipnóticos não-benzodiazepínicos; eszopiclona; zaleplona; zolpidem; antidepressivos tricíclicos; inibidores seletivos de recaptção de serotonina.
Racional	Capacidade de produzir ataxia, disfunção psicomotora, síncope e quedas adicionais; BDZs de curta ação não apresentam segurança superior aos de ação prolongada.
Recomendação	Evitar, a menos que alternativas mais seguras não estejam disponíveis; evitar anticonvulsivantes, exceto para combate aos transtornos convulsivos.
Qualidade de evidência	Alta
Força de recomendação	Forte

Fonte: AMERICAN GERIATRICS SOCIETY - Beers Criteria Update Expert Panel, 2012.

3 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

O conhecimento na área da saúde evolui de forma acelerada e profissionais inseridos neste contexto necessitam de aprimoramentos e atualizações contínuas. Hoje, diante do número significativo de informações, a capacidade de selecioná-las e interpretá-las de maneira eficaz se torna um processo de importância superior em comparação apenas ao acúmulo de conhecimentos de forma não sistemática. Assim, vale ressaltar que o conhecimento e a experiência adquiridos previamente são essenciais para a prática clínica, porém, esta se faz completa e fidedigna quando se encontra vinculada às observações realizadas sob o controle do método científico consistente.

O termo *evidência* empregado na área da saúde corresponde a uma compilação de fatos dos quais se creem como verossímeis e provenientes de pesquisas prévias rigorosas, se caracterizando como um processo importante para a tomada de decisões na prática clínica. O conceito de *evidência* vem sendo amplamente utilizado na área da saúde, sendo seu marco estabelecido principalmente ao surgimento do movimento da Medicina Baseada em Evidências (MBE) (MELNYK et al., 2010).

Diante de um cenário mutável da literatura científica, a constante atualização se faz necessária, sendo a MBE uma ferramenta ponderosa diante da avaliação crítica das evidências e a aplicação dos resultados comprovados ao benefício da sociedade, o que corresponde à integração da experiência clínica individual com a melhor evidência externa disponível proveniente de revisão sistemática (RS).

Este procedimento leva a uma adequação e/ou modificação na conduta clínica vigente, aprimorando a qualidade da assistência, aguçando o pensamento crítico, selecionando profissionais dispostos a aplicar novos métodos e condutas clínicas, descartando, minimizando ou anulando os processos obsoletos, ineficazes ou nocivos.

A prática da MBE já ultrapassa vinte anos, constituindo-se em um conjunto de estratégias combinadas, resultantes dos avanços das áreas de informática e epidemiologia clínica, cujo objetivo é assegurar que o cuidado individual do paciente resulte no melhor desfecho possível.

Este processo ativo ratifica o quanto a experiência clínica e o conhecimento sobre os mecanismos das enfermidades são requisitos insuficientes para

proporcionar a redução de incertezas nas tomadas de decisões. A relevância desta prática vincula-se à integração da melhor evidência com experiência clínica e os valores e circunstâncias dos pacientes, procedimentos estes em constante alteração dos quais a conduta clínica hoje em vigor e comprovada como eficaz, amanhã pode não ser ou surgir um novo procedimento de eficácia superior.

Segundo Dawes et al. (1999), a MBE pode ser descrita como “*parte filosofia, parte habilidade e parte um conjunto de ferramentas*”. Sackett et al. (1996), médico canadense considerado o pai da MBE, a definiu como “*o uso consciente, explícito e sensato da melhor evidência disponível na tomada de decisões sobre o cuidado individual dos pacientes*”. Uma das obras originais descreve a MBE como uma atitude de “*ceticismo esclarecido*” perante a aplicação de técnicas diagnósticas, terapêuticas e prognósticas no manejo cotidiano de pacientes.

O termo “MBE” tornou-se saliente em 1990 no Canadá com sua descrição em um artigo no JAMA (EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP, 1992), apresentando também no Reino Unido grande impacto desde o princípio, em virtude do suporte do *National Health Service* (NHS). Inicialmente, a sua prática objetivou atingir diretamente a clínica médica, porém, desde o seu primórdio, a sua crescente realização vem se destacando em outras especialidades como uma ferramenta essencial para auxiliar e aprimorar os sistemas de saúde em todos os países.

Esta prática é procedida de uma análise e formulação inicial que requer:

- Formular uma questão clínica derivada do problema do paciente em questão.
- Definir que informação é necessária.
- Selecionar os melhores estudos.
- Avaliar criticamente a evidência disponível.
- Sintetizar a(s) evidência(s).
- Definir a força da evidência.
- Integrar a evidência com a experiência clínica e aplicar na prática os resultados.
- Avaliar a evolução desta conduta baseada em evidências e sempre se atentar nos aprimoramentos vigentes para condutas futuras.

A MBE proporcionou o surgimento e desenvolvimento da Prática Baseada em Evidências (PBE), que teve como um de seus principais idealizadores o médico

epidemiologista Dr. Archibald L. (Archie) Cochrane que destacava a importância das evidências adquiridas, principalmente, de estudos clínicos controlados e randomizados (ECCR), com o objetivo de aprimorar a tomada de decisão na prática clínica, fornecer uma abordagem eficaz na resolução de problemas referentes à cuidados em saúde, subsidiar as políticas das organizações de saúde, utilizar a melhor evidência disponível acerca de estudos bem desenhados, criticar as evidências presentes, e, analisar dados de atendimento ao paciente em combinação às preferências e valores deste com a experiência clínica do profissional da saúde. Estes procedimentos se tornaram essenciais para a tomada de decisões sobre a assistência à saúde (MADIGAN, 1998; MELNYK et al., 2010).

Nas últimas décadas, as iniciativas para o desenvolvimento da pesquisa na área da saúde, tanto individuais, colaborativas ou multicêntricas, têm se multiplicado em todo o mundo, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida, aprimorar a assistência prestada, a segurança dos pacientes e influenciar políticas de saúde mais efetivas. Pesquisas clínicas, pesquisas convergente-assistenciais, estudos epidemiológicos e de representações sociais apresentam, como objetivo comum, a obtenção de respostas às questões vivenciadas na prática profissional.

Em contrapartida, a despeito de todo o desenvolvimento e conhecimento produzidos, do financiamento proporcionado a estas pesquisas e do envolvimento dos pesquisadores e de suas respectivas equipes, percebe-se uma lacuna entre tais atividades e o uso dos resultados finais de projetos nos serviços de saúde pública.

É importante salientar que em virtude desta observação sobre a ausência de acesso direto à informações atualizadas e confiáveis de resultados de pesquisas desenvolvidas em todo mundo, a PBE mostrou ser uma ferramenta fundamental para preencher esta lacuna, conectando diretamente a investigação científica ao tratamento dos pacientes. Desta forma, determinadas instituições, a exemplo da Universidade de McMaster localizada no Canadá e do Sistema Nacional de Saúde presente no Reino Unido, iniciaram a elaboração de diretrizes para a incorporação da PBE na tomada de decisões (MELNYK et al., 2010; SACKETT et al., 2003).

3.1 Avaliação da evidência clínico-epidemiológica

Sempre que possível, as decisões clínicas devem ser baseadas nos princípios da PBE, o que inclui a avaliação crítica da evidência clínico-epidemiológica. Esta avaliação, juntamente com a competência clínica de especialistas, deve se constituir na base do estabelecimento de diretrizes terapêuticas que guiam a prática clínica.

Formulação da Questão:

O desenvolvimento da questão de pesquisa que pode estar relacionada à intervenções de interesse (diagnósticas, prognósticas ou terapêuticas), bem como, à determinação de fatores etiológicos, deve apresentar sua formulação com base no acrônimo P.I.C.O., sendo P = Paciente ou População; I = Intervenção a ser testada; C= Comparação ou Controle; e O = desfecho (*Outcome*).

Busca das respostas:

Na utilização da PBE, é relevante vincular a aplicação da melhor evidência disponível à determinado cenário clínico vigente, ou seja, o profissional de saúde deve apresentar o conhecimento dos diferentes tipos de estudos e compreender os níveis de evidência dos quais a pesquisa encontra-se inserida. Assim, esta etapa envolve não apenas a busca das evidências por meio de bases de dados eletrônicas, mas também, a avaliação do tipo de evidência e sua hierarquia, delineamento do estudo em função da presença de grupo controle, acompanhamento de pacientes no tempo e intervenção do pesquisador.

A hierarquia de evidências é classificada em conformidade aos conhecimentos advindos dos estudos, em especial, em relação aos desenhos de pesquisa. Tal classificação propõe que a escala de força de evidência seja utilizada nos processos de tomada de decisão na prática clínica, favorecendo o aumento da probabilidade de obtenção de estimativas válidas e com menos vieses dos efeitos de uma determinada intervenção (HOWICK, 2009).

A Tabela 5 apresenta a classificação dos níveis de evidência de acordo com o delineamento do estudo.

Tabela 5. Hierarquia das evidências de intervenções terapêuticas.

QUALIDADE	TIPO DE EVIDÊNCIA
1a	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados (ECCR).
1b	ECCR com intervalo de confiança (IC) estreito.
1c	Estudos do tipo “Tudo ou Nada”.
2a	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte.
2b	Estudo de Coorte individual (incluindo ECCR de menor qualidade; por exemplo: acompanhamento abaixo de 80%).
2c	Resultados terapêuticos (<i>Outcomes research</i>); Estudos Ecológicos.
3a	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso controle.
3b	Estudo Caso-controle.
4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-controle de menor qualidade).
5	Opinião de especialistas sem avaliação crítica explícita, estudos de fisiologia, pesquisas de bancada e “ <i>first principles</i> ”.

Fonte: HOWICK, 2009.

Adicionalmente, o centro de MBE da Universidade de Oxford sugere a utilização de uma grade de recomendação, conforme apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Grau de recomendação dos níveis de evidência.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO	
A	Estudos consistentes do nível 1.
B	Estudos consistentes do nível 2 ou 3 ou extrapolações* de estudos do nível 1.
C	Estudos do nível 4 ou extrapolações* de estudos do nível 2 ou 3.
D	Estudos do nível 5 ou estudos inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível.

*Termo usado para expressar situações das quais os dados utilizados nos estudos apresentam diferenças clínicas potencialmente importantes daquelas oriundas do estudo original.

Fonte: HOWICK, 2009.

Avaliação das evidências:

Uma vez que um determinado artigo seja localizado, é necessário avaliar sua validade e importância previamente à aplicação dos seus resultados.

Aplicação na clínica:

Assumindo que a evidência é válida, aplicável ao paciente de forma individual e factível, o próximo passo é a utilização da intervenção e seu acompanhamento.

Avaliação do desfecho:

O passo final inclui a avaliação da resposta do paciente.

Diante da proposta de caracterizar a evidência por meio do delineamento do estudo e da qualidade metodológica empregada, observa-se na literatura um consenso de que as revisões sistemáticas com metanálise de ECCR representam o maior nível de evidência, em consequência da utilização de métodos explícitos e reproduzíveis para a busca, a análise crítica e a síntese de resultados de estudos (EVANS, 2003; MOORE et al., 1995; PETERS et al., 2006).

Este nível de evidência exposto promove a minimização do risco de vieses e, conseqüentemente, uma importante análise de sua ocorrência em comparação à atividade clínica cotidiana, visando o conhecimento, aguçar o alerta em sua prática, a sua constante investigação e, quando aplicável, a necessidade de realizar novos estudos epidemiológicos clínicos ou observacionais para a obtenção de uma validade interna (estrutura metodológica do estudo) e externa (possibilidade de generalização para outras populações) com eficácia (como a intervenção funciona nas condições artificiais em que se desenvolve o estudo), efetividade (como a intervenção funciona no “mundo real”, sem as condições ideais de controle dos estudos clínicos) e eficiência (avaliação da intervenção sob o ponto de vista econômico), em prol do bem-estar e da segurança do paciente que a usufruir.

Portanto, deve se atentar que apesar das revisões sistemáticas com ECCR apresentarem uma prevalência de uso pela validade interna considerável, a escolha deste ou dos demais desenhos aqui apresentados (HOWICK, 2009) dependerá da condição a ser investigada, uma vez que cada delineamento possui suas vantagens e limitações, sendo fundamental o conhecimento aprimorado para uma análise crítica condizente sobre o limite de aplicação dos resultados provenientes de cada um deles.

3.2 Estudos de revisão sistemática e metanálise

A revisão sistemática (RS) tal como se compreende hoje foi padronizada pelos esforços da Colaboração Cochrane que constitui uma organização internacional, sem fins lucrativos e sem fontes de financiamento, criada em 1993 no Reino Unido, com sede em Oxford, que se desenvolveu em resposta à solicitação, por revisões sistemáticas periodicamente atualizadas de todos os ensaios clínicos aleatórios relevantes sobre intervenções em saúde, feita por Archie Cochrane. Este médico e pesquisador britânico, que muito contribuiu para o desenvolvimento da epidemiologia como ciência, afirmava: *“É certamente uma grande crítica para nossa profissão que não tenhamos organizado um sumário crítico, por especialidade, subespecialidade e atualizado periodicamente, de todos ensaios clínicos aleatórios”* (STARR et al., 2009, p. 182).

A Colaboração Cochrane tem como objetivo produzir, manter atualizadas e assegurar o acesso à revisões sistemáticas sobre efeitos de intervenções na área de saúde, tornando-se uma referência do paradigma da pesquisa baseada em evidências (LEUCHT et al., 2009).

No Brasil, o Centro Cochrane foi inaugurado em 1996 e encontra-se vinculado à Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, desenvolvendo revisões sistemáticas, pesquisa clínica e avaliações de tecnologias em Saúde, com informações adicionais presentes no site www.centrocochranedobrasil.org.

A RS é um processo de seleção minuciosa e criteriosa de artigos provenientes da literatura científica que visa responder uma indagação claramente formulada por meio de métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos primários relevantes, bem como, os métodos de síntese analítica (metanálise) desenvolvidos, promovendo a transparência e reprodutividade dos resultados apresentados (CLARKE et al., 2001; Cochrane Collaboration, 2011; GLANVILLE; SOWDEN, 2001; MOHER et al., 2007; RICHARDSON et al., 1995).

Trata-se de uma técnica científica objetiva, eficiente e reprodutível, que permite identificar dentre os inúmeros estudos publicados sobre o tema em pauta, aqueles com superior qualidade metodológica, extrapolando os achados de estudos independentes, avaliando a consistência individual dos mesmos e explanando as

possíveis inconsistências e conflitos. Adicionalmente, a RS promove o aumento da acurácia dos resultados e a melhora da precisão das estimativas de efeito de uma determinada intervenção clínica, consistindo em uma relevante ferramenta de investigação científica que interliga as pesquisas e a prática clínica (ATALLAH, 1997, 1998; EGGER et al., 2001; MULROW, 1994).

As conclusões de uma RS podem ser formuladas através de síntese descritiva e metanálise. A primeira contempla a descrição dos resultados dos trabalhos originais de objetivos similares cujas tabelas descritivas, incluindo as características essenciais e resultados dos artigos selecionados, oferecem uma estimativa geral sobre a contribuição de cada estudo para formulação das conclusões da RS. Já a segunda, trata-se de uma relevante técnica estatística de integração e sumarização dos resultados de diversos estudos originais, oferecendo uma estimativa de efeito mais precisa em relação ao risco-benefício do tratamento, se comparada à dados peculiares extraídos de um trabalho individual (OXMAN, 1994).

A metodologia das revisões sistemáticas e metanálise reflete um avanço importante, visto que tais estudos representam o mais alto nível de evidência, em especial, ao se considerar as limitações que um único estudo pode apresentar, incluindo problemas na variabilidade da amostra, no tamanho da população do estudo e, conseqüente, não detecção de associações. A seleção criteriosa diante de procedimentos preestabelecidos neste permite uma análise de estudos comparáveis cuja combinação de seus resultados visa alcançar uma amostragem superior onde efeitos de menor significância podem ser detectados ou excluídos com mais segurança. A sumarização e síntese do conjunto de resultados individuais permitem a verificação mais objetiva do que foi realizado na área, determinando adequações ou aprimoramentos em práticas clínicas vigentes ou sugerindo o desenvolvimento de novas linhas de pesquisa (EGGER et al., 2001).

Levantamentos realizados em Universidades acadêmicas apontam que aproximadamente 40% das decisões clínicas não são baseadas na literatura científica disponível. Este dado está relacionado à sobrecarga de informação cujos artigos inseridos apresentam resultados inconclusivos ou contraditórios, com aceitação de forma não crítica, vinculada à confiança excessiva na própria experiência, na opinião de especialistas, ou da influência de conflitos de interesses diante de elevados patrocínios proporcionados (GRAY; PINSON, 2003).

Desta forma, a prática no desenvolvimento de revisões sistemáticas está cada vez mais em evidência, cujo processo de revisão abrangente e atualizado da literatura se faz essencial, uma vez que seus resultados permitem a atualização de profissionais de saúde e contribuem para a elaboração de diretrizes e tomadas de decisões na área, auxiliando gestores de políticas públicas ou indivíduos interessados em informações sobre tratamentos distintos; e, ainda, na resolução de questões contraditórias, na promoção de novas hipóteses de estudo, identificação da necessidade de mais pesquisa em determinada área, com o intuito de verificar os benefícios e/ou riscos de determinadas intervenções e promover a necessidade de adequar uma conduta vigente ou definir uma nova prática ao usufruto da sociedade.

Um dos fatores que refletem o crescimento no interesse de RS está vinculado ao rigor metodológico que a compete, incluindo procedimentos bem definidos e específicos, tais como; a elaboração da pergunta de pesquisa; a preconização dos critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos; a definição das bases de dados, bem como, as estratégias de busca a serem empregadas; a seleção dos estudos elegíveis e a avaliação de qualidade metodológica dos mesmos; e, o processo de extração, síntese e análise dos dados para posterior agrupamento estatístico de resultados que contemplam a metanálise. A conclusão de todas estas etapas metodológicas predefinidas constitui no poder diferencial das revisões sistemáticas quando comparadas às revisões tradicionais ou narrativas, uma vez que estas últimas, não relatam as fontes de informações utilizadas, a metodologia para busca de referências, nem os critérios usados na avaliação e seleção dos artigos, constituindo basicamente da literatura publicada em livros e revistas na avaliação e análise crítica pessoal do autor (ATALLAH, 1997, 1998; KLASSEN et al., 1998; MOHER et al., 2007).

Dentre as etapas supracitadas empregadas na condução de RS, vale destacar a análise da qualidade metodológica dos estudos a serem incluídos, uma vez que a relevância dos resultados obtidos para a tomada de decisões em saúde dependerá da qualidade dos estudos presentes na sua elaboração e, posterior, metanálise dos resultados encontrados (JADAD et al., 1996; JADAD et al., 1998; MALLIN et al., 2006). Por este motivo, o critério de escolha de artigos científicos deve englobar os requisitos supracitados para se evitar ou minimizar vieses durante

a análise, tanto os intrínsecos referentes a cada ensaio clínico, como os extrínsecos vinculados aos de seleção (HIGGINS et al., 2011).

Todo este processo de planejamento de avaliação sistemática deve cumprir as normas preconizadas pela Colaboração Cochrane (CLARKE; OXMAN, 2003; Cochrane Collaboration, 2011), por EGGER et al. (2001) e pelo *Centre of Reviews and Dissemination* (CRD) da Universidade de York (2009) - pioneiros na área da saúde ao defenderem e padronizarem o uso do método científico para investigar a eficiência, eficácia e segurança de tratamentos e doenças.

Observa-se, portanto, um aumento progressivo da inserção de revisões sistemáticas/metanálises em periódicos de impacto significativo, aspectos este que ratifica o crescente reconhecimento da força de evidência deste delineamento, apresentando recentes publicações que orientam à prática em algumas áreas da pesquisa básica experimental e da pesquisa clínica (CHALMERS et al., 2002).

3.3 Estudos clínicos controlados e randomizados (ECCR)

Dentre os mais confiáveis, encontram-se os estudos randomizados/aleatorizados, uma vez que os mesmos dispõem de processos utilizados na sua condução que minimizam o risco de vieses que podem influenciar os resultados. São ensaios clínicos experimentais onde os pesquisadores realizam intervenções e observam a ocorrência do desfecho, a partir da condição clínica de interesse.

Tais estudos são considerados padrão ouro para avaliação da efetividade e segurança das intervenções dos quais os participantes são aleatoriamente designados para um de dois ou mais grupos de intervenções clínicas com prognóstico comparável, apresentando um método cientificamente mais rigoroso para testar hipóteses. Assim, uma amostra da população em estudo é exposta aleatoriamente a um dos dois grupos preconizados, grupo intervenção e grupo controle (ou grupo de comparação: não exposto à intervenção investigacional, recebendo placebo, ou cuidados usuais ou o melhor tratamento disponível no momento da pesquisa), sendo estes acompanhados pela mesma estratégia e período de tempo específico. Encerrada a pesquisa, os grupos são analisados de forma idêntica, diferenciando-se apenas nas intervenções realizadas onde quaisquer diferenças em termos de resultados serão atribuídas à terapia utilizada (CASTRO et al., 2002; FLETCHER, R.; FLETCHER, S., 2006).

Desta forma, a escolha deste desenho de pesquisa é caracterizada pela aplicação de uma intervenção terapêutica e pela observação do seu efeito sobre determinados desfechos em comparação ao grupo controle, o que possibilita sugerir ou estabelecer uma relação de causalidade. Circunstância esta que confere maior grau de confiabilidade científica aos resultados destes trabalhos, capazes de produzirem evidências diretas e com menor probabilidade de erro em esclarecer uma relação de causa-efeito (HULLEY et al., 2008; PEREIRA, 2008).

A alocação randomizada é uma estratégia que tem como objetivo equalizar características individuais de relevância prognóstica nos grupos de intervenção e controle, eliminando a influência de variáveis de confusão ou modificadoras do efeito. Conforme a unidade de randomização adotada para alocação nos grupos, o ensaio randomizado controlado se divide em individual, característico dos estudos clínicos, ou; conglomerado/agrupamento (clusters), característico dos estudos comunitários cujo interesse destes na comunidade científica vem aumentando em virtude de serem úteis quando a intervenção não pode ser dissociada do grupo de indivíduos, delineamento este que pode ser apropriado para determinados estudos intervencionais por questões teóricas, práticas, econômicas e éticas (ADAMS et al., 2004; CAMPBELL et al., 2004; HULLEY et al., 2008; HUSSEY; HUGHES, 2007).

É importante frisar que estudos apresentando alocação randômica permitem a ocorrência de um balanço proporcional entre os grupos de intervenção em relação à fatores conhecidos ou desconhecidos (sexo, idade, atividade da doença e sua duração) que podem influenciar os resultados.

Portanto, os ECCR representam os melhores delineamentos de pesquisa, contemplando excelente validade interna ao fornecer resultados precisos de eficácia e toxicidade aguda de novas terapias em condições ideais, minimizando risco de vieses relacionado ao tamanho do efeito; além de permitir medidas exploratórias de desfechos secundários, incluindo os eventos reportados pelo paciente e aspectos biológicos relacionados, avaliando as propriedades prognósticas e os preditivos de novos biomarcadores, fornecer um mecanismo pelo qual os novos (e potencialmente tóxicos) tratamentos possam ser cuidadosamente estudados em centros de pesquisa de excelência (BOOTH; TANNOCK, 2014; EVANS, 2003).

3.4 Síntese das evidências existentes

Constatando o acúmulo de evidências originais, principalmente após o ano de 2000, tornou-se crescente o racional para elaboração de revisões sistemáticas e, analisando a incidência destas nos bancos de dados da Colaboração Cochrane e no CRD da Universidade de York, referente ao tema em questão, observou-se a presença de relevantes revisões, com síntese metanalítica e qualidade avaliada, que analisaram a efetividade de BDZs no controle da insônia (GLASS et al., 2005; HOLBROOK et al., 2000; NOWELL et al., 1997), a relação entre a utilização de determinados medicamentos (incluindo BDZs) e quedas em idosos (BLOCH et al., 2011; HANLON et al., 1996; HARTIKAINEN et al., 2007; LEIPZIG et al., 1999; WOOLCOTT et al., 2009), a relação do uso de BDZs com o aumento do risco de mortalidade (CHARLSON et al., 2009), a relação entre o uso de medicamentos psicotrópicos e o risco de fraturas (TAKKOUCHE et al., 2007), a efetividade do uso de BDZs em pacientes com distúrbio de ansiedade generalizada (GOULD et al., 1997; MARTIN et al., 2007; MITTE et al., 2005) e, ainda, metanálises referentes à estratégias de tratamento para descontinuação do uso dependente de BDZs (MUGUNTHAN et al., 2011; OUDE VOSHAAR et al., 2006; PARR et al., 2009), bem como, o seu uso no combate à dependência ao álcool (HOLBROOK et al., 1999; ULRICHSEN et al., 2006; WILLIAMS; MCBRIDE, 1998).

Dentre as revisões supracitadas, nenhuma explorou questões de investigação sobre a segurança, a eficácia comparativa e o custo-efetividade do uso de BDZs em idosos no tratamento da ansiedade ou para gerenciar o comportamento de interrupção de sua utilização; e, cinco revisões, abordaram a associação entre o uso de BDZs em idosos e as seguintes incidências: quedas (HARTIKAINEN et al., 2007; WOOLCOTT et al., 2009), fraturas (TAKKOUCHE et al., 2007), reações adversas de efeito cognitivo e psicomotor (GLASS et al., 2005), e, risco de mortalidade (CHARLSON et al., 2009).

Referente aos dados disponíveis, observou-se como limitação a falta de clareza e coerência na definição de adultos com mais idade da qual se verificou que em quatros revisões a população de interesse incluía pacientes com mais de 60 anos (GLASS et al., 2005; HARTIKAINEN et al., 2007; TAKKOUCHE et al., 2007; WOOLCOTT et al., 2009), não fornecendo qualquer justificativa que tenha determinado este como limite adequado de seleção. De acordo com a OMS, em

países desenvolvidos, os idosos são considerados aqueles com idade igual ou superior a 65 anos e, nos países em desenvolvimento, com 60 anos ou mais (UNITED NATIONS, 2002).

Takkouche et al. (2007), por exemplo, não especificou em sua revisão um limite de faixa etária em seus critérios de elegibilidade, incluindo estudos, independentemente da idade, que totalizaram em sua maioria (70%) de pacientes com mais de 60 anos.

Já na revisão apresentada por Woolcott et al. (2009), a ferramenta utilizada para a análise metodológica de qualidade dos estudos foi mencionada porém, o resultado da mesma que proporcionou a inclusão dos artigos na revisão não foi apresentado.

Em Hartikainen et al. (2007), as limitações desta RS incluíram falhas nos métodos de seleção do estudo e extração de dados, de instrumentos e métodos de avaliação de risco de viés, bem como, nos critérios de elegibilidade para a inclusão dos quais pode-se exemplificar a presença de quatro artigos, dos 29 estudos incluídos, contendo uma população com idade inferior a 60 anos, diferente do preconizado na revisão cuja população de interesse representava adultos com mais de 60 anos e, ainda; dezessete estudos incluídos mostraram uma associação entre BDZs e queda ou fraturas, sendo que três não relataram nenhuma associação. Outros doze estudos relataram uma associação entre o uso de antidepressivos e risco de queda, e, cinco estudos não encontraram nenhuma associação. Resultados estes que fez os autores concluírem que a utilização de fármacos psicotrópicos parece estar associada com um risco aumentado de queda, porém, notaram que as evidências disponíveis foram muitas vezes de baixa qualidade e inconsistentes. Observa-se, assim, incertezas e/ou falta de clareza de informações em determinadas revisões, principalmente sobre a população de escolha, o que pode limitar a generalização dos resultados à população de idosos.

Verifica-se entre as revisões sistemáticas evidenciadas, uma distinção significativa perante os métodos empregados dos quais vale enfatizar as diferenças na escolha das bases de dados eletrônicas utilizadas e os períodos de busca de verificação cuja prevalência da base PubMed/Medline foi nítida em todas as revisões supracitadas. Além disso, observou-se limitações e diferenças quanto aos desenhos de estudo incluídos, populações estudadas, características das intervenções e o tempo de seguimento da população pesquisada, sendo os idosos presentes, em

especial, na avaliação do risco de quedas e fraturas em relação ao uso de BDZs. Não foi evidenciado na Colaboração Cochrane e no CRD da Universidade de York, uma RS específica que aborde uma análise dos riscos vinculados à terapia com BDZs pela população idosa no combate à ansiedade e insônia em comparação àqueles que, sob as mesmas condições clínicas em pesquisa, fizeram uso de placebo-controle, ou seja, sem intervenção medicamentosa.

Desta forma, os números de publicações e das diferenças metodológicas aplicadas nos mesmos restringem às medidas de desfecho avaliadas do uso de BDZs em idosos e, considerando a diversidade dos resultados das metanálises, a heterogeneidade do critério de inclusão dos estudos e a extensão de uma busca que apresente maior número diversificado de bases utilizadas para a obtenção das evidências existentes, este trabalho tem a proposta de explorar essas questões, focando sua busca pela incidência de desfechos preconizados com o intuito de atualizar o conhecimento sobre os riscos associados à terapia de BDZs em idosos e colaborar para o seu uso racional.

4 JUSTIFICATIVA

O constante aumento do consumo de BDZs, em especial por idosos, é uma realidade vigente e preocupante no que tange ao novo cenário demográfico mundial que acomete, principalmente, os países em desenvolvimento. Mesmo diante das restrições na indicação, a utilização desta classe farmacêutica continua prevalecendo de forma irracional, indiscriminada, sem um acompanhamento terapêutico ideal; conferindo-a, no território brasileiro, a liderança da lista dos medicamentos controlados mais vendidos cujos levantamentos recentes mostram a prevalência deste crescimento (SNGPC, 2012) e, com destaque, ao princípio ativo *clonazepam* que atingiu a nona posição na lista dos cem medicamentos mais vendidos no Brasil (ANVISA, 2013) para tratamento sintomático de estados ansiosos.

Desta forma, sendo a metanálise o mais alto nível de evidência científica, espera-se que os resultados apresentados neste projeto permitam avivar, direcionar e favorecer a prática do uso racional desta importante classe terapêutica à uma faixa etária especial e em crescente evidência.

5 OBJETIVO

5.1 Objetivo Geral

O objetivo principal deste trabalho foi rever e sintetizar as evidências geradas por ECCR sobre a incidência de eventos adversos relatados na terapia com BDZs em idosos para tratamento de ansiedade ou insônia em comparação àqueles que, sob as mesmas condições clínicas, não o utilizaram.

5.2 Objetivo Específico

Enfatizar, quando aplicável, dentre os eventos adversos observados, àqueles que incidem sobre a ação cognitiva e psicomotora.

6 MÉTODOS

6.1 Tipo de estudo

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática com metanálise cujo planejamento adotado reflete as etapas metodológicas criteriosas e minuciosas, como previamente descritas.

6.2 Indagação da pesquisa

Esta RS foi desenvolvida de acordo com o modelo da Colaboração Cochrane, Egger et al (2001) e da Universidade de York do Reino Unido – *Centre of Reviews and Dissemination* (CRD), atentando-se às seguintes etapas: definição da questão de pesquisa; definição das bases de dados; definição do período de busca; detalhamento das estratégias de busca; identificação dos descritores; busca ampla e sistemática nas bases de dados; definição dos critérios de inclusão dos artigos originais; coleta de dados; seleção das evidências; avaliação crítica da elegibilidade dos artigos originais; relação dos principais artigos excluídos, contemplando os motivos da exclusão; análise da qualidade dos estudos elegíveis; extração de dados para realização da metasíntese ou metanálise; análise dos resultados; discussão sobre as limitações do estudo e das evidências (CLARKE; OXMAN, 2003; Cochrane Collaboration, 2011; SYSTEMATIC REVIEWS, 2009).

A literatura indica a existência de elementos relevantes dos quais são separados e organizados para a construção de uma indagação de pesquisa bem estruturada e para a busca de evidências cuja estratégia de construção baseia-se no mnemônico PICO, onde os acrônimos são: P (*Population* – população), I (*Intervention* – intervenção), C (*Comparison* – comparação), O (*Outcome* – desfecho). O CRD utiliza ainda o acréscimo do elemento S (*Study design* – Tipo de estudo), bem como, aplicado por alguns autores, a inclusão do elemento T (*Time* – Tempo), configurando outro acrônimo, nominado PICOS-T.

Vale ressaltar que a descrição dos elementos PICOS-T pode apresentar-se de forma mais abrangente e específica, principalmente quando são utilizados no auxílio à decisões na área da saúde. Assim, os mesmos acrônimos poderiam assumir as seguintes descrições: P (Características do paciente); I (Intervenção); C (Controle ou a melhor condição em prática a ser comparada), O (Desfecho esperado), S (Tipo de

estudo) e T (Tempo). A utilização destes termos visa reproduzir de forma concisa o foco da investigação (HALLIGAN, 2005; LIMA et al., 2000; STONE, 2002).

Portanto, no intuito de desenvolver questionamentos importantes, sejam de natureza diversa, relacionada à prática clínica ou proveniente do gerenciamento de materiais ou de recursos humanos, ou à busca de instrumentos para avaliação de sintomas ou enfermidades específicas, dentre outros, faz do acrônimo PICO uma estratégia de fundamental relevância para a elaboração da pergunta inicial de investigação científica. Tal estratégia apresenta uma vasta variedade de interpretações a serem aplicadas no que se refere ao foco principal da pesquisa a ser desenvolvida, as quais são ilustradas na sequência pela Tabela 7 (SANTOS et al., 2007; SYSTEMATIC REVIEWS, 2009).

Tabela 7. Descrição da estratégia PICOS segundo componentes existentes.

Acrônimo	Componente	Descrição
P	Paciente ou população	Característica do paciente ou do grupo estudado do qual podem ser exploradas as suas especificidades como, por exemplo: idade, sexo, doença principal, comorbidades, presença ou ausência de sintomas e tempo de doença. Pode ser um único paciente, um grupo de pacientes com uma condição particular ou um problema de saúde.
I	Intervenção	Intervenção de interesse, podendo ser diagnóstica, terapêutica, etiologia, indicador prognóstico, administrativa ou relacionada a assuntos econômicos.
C	Comparação ou controle	Intervenção padrão, a mais utilizada ou sem intervenção (placebo). E, ainda, outra intervenção diagnóstica ou terapêutica.
O	Outcome ou desfecho	Resultados esperados, incluindo: clínicos, laboratoriais, recorrência do evento, prognóstico, qualidade de vida, óbito, dentre outros.
S	Study design - Tipo de estudo	Tipo do estudo: aberto, simples-cego, duplo-cego, randomizado, com grupo controle.
T	Time – Tempo	Tempo do estudo

Fonte: Adaptação de Santos et al. (2007).

Assim, na presente RS, estabeleceu-se como pergunta de pesquisa: “***Quais são os riscos da terapêutica benzodiazepínica em idosos no tratamento de quadros de ansiedade ou distúrbios do sono (insônia) em comparação ao placebo por meio de ensaios clínicos controlados e randomizados?***”.

6.3 Critérios de elegibilidade

6.3.1 Critérios de inclusão

6.3.1.1 População de interesse

Idosos com idade igual ou superior a 60 anos, de ambos os sexos, em tratamento para ansiedade ou insônia. O limite inferior de idade proposto para esta revisão visou acompanhar o parâmetro internacional preconizado do qual se considera idosos, nos países em desenvolvimento, àqueles com idade igual ou superior a 60 anos.

6.3.1.2 Tipo de intervenção

Foram considerados estudos com uso de BDZ, associado ou não a outro BDZ, com presença de participantes em uso de placebo-controle. É importante salientar que não foram computados estudos apresentando grupos de intervenção em uso de outros fármacos não BDZs, priorizando somente a análise dos desfechos daqueles em uso de BDZ e placebo.

6.3.1.3 Grupo comparativo

Foram considerados estudos que apresentassem participantes em uso de placebo-controle no decorrer do estudo, acompanhados e avaliados em comparação ao de utilização benzodiazepínica.

6.3.1.4 Desfechos de interesse

Desfechos primários:

- Caracterizados por *eventos cognitivos*:
 - Amnésia, confusão mental, desorientação;
 - Comprometimento cognitivo e de concentração.

- Caracterizados por *eventos psicomotores*:
 - Sonolência, fraqueza, tontura, vertigem, astenia, ataxia, letargia;
 - Coordenação motora prejudicada, retardo psicomotor, perda de equilíbrio, quedas e lesões/fraturas.

Desfechos secundários:

- Falta de adesão/aderência ao tratamento ou desistência/motivo;
- Incidência de outros efeitos colaterais (depressão, náusea, tremor, constipação, agitação, diarreia, dor de cabeça, mialgia, artralgia, insônia, dentre outros).

6.3.1.5 Desenhos metodológicos

A pesquisa investigacional vigente utilizou em seu critério de elegibilidade para seleção dos estudos clínicos originais a estrutura denominada pelo acrônimo da língua inglesa “PICO”, com o acréscimo ao termo do *delineamento de estudo* (*Study Design*) cujo parâmetro selecionado compreendeu *ensaios clínicos, prospectivos, aleatorizados e controlados* relacionados ao uso de *BDZs* por *idosos* no tratamento da *ansiedade* ou *insônia*.

É importante destacar a estratégia utilizada para procurar evidências clínicas de ensaios cruzados do tipo *crossover* onde foi estipulada a coleta dos resultados provenientes do primeiro seguimento referente ao grupo que recebeu BDZ no mesmo momento ao grupo que recebera placebo. Estudo clínico controlado cruzado refere-se a um delineamento no qual um grupo de pacientes recebe um tratamento medicamentoso investigacional e o outro grupo recebe o tratamento controle (placebo), sendo que após *período de washout* estabelecido - tempo necessário para que a concentração de um medicamento seja negligenciável depois de suspensão a terapêutica - ocorre uma inversão, com o primeiro grupo agora recebendo o placebo e, o segundo, o tratamento em estudo, o que permite comparar os resultados em conjunto, ou seja, todos os que foram submetidos ao tratamento contra todos os que receberam o placebo. Como cada indivíduo participa duas vezes no experimento, pode-se no ensaio clínico cruzado reduzir pela metade o número da casuística em relação ao ensaio clínico controlado, porém, deve-se

afastar a possibilidade que o tratamento ou a sua ausência na primeira fase, não tenha repercussão na segunda fase (HOCHMAN et al., 2005).

Experimentos contendo mais de um grupo de tratamento, com diferentes princípios ativos ou mesmos princípios ativos com doses distintas de BDZ, foram considerados como um “sub-estudo”, sendo os dados destes computados como um estudo independente.

Outros tipos de artigos obtidos pelos métodos de identificação de estudos, como revisões (sistemáticas ou não), estudos abertos, observacionais, pragmáticos ou retrospectivos, bem como série ou relatos de casos, não foram incluídos na RS, porém foram consultados como parâmetros epidemiológicos observacionais relevantes que propiciaram o desenvolvimento deste trabalho.

Na Tabela 8 estão resumidos os principais aspectos de interesse para seleção inicial dos estudos desta RS.

Tabela 8. Aspectos de interesse para a seleção inicial dos estudos desta revisão.

População	Idosos $\geq$ 60 anos submetidos a tratamento para combate de transtornos de ansiedade ou distrúrbios do sono (insônia).
Intervenção	Participantes em terapia com benzodiazepínicos.
Comparação ou controle	Participantes recebendo placebo ou nenhuma intervenção.
Outcome ou desfecho	Desfechos primários e secundários citados anteriormente.
Study design / Tipo de estudo	Estudo Clínico Controlado e Randomizado (ECCR).

6.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos cuja população-alvo, em uso de BDZs, estivesse relacionada à:

- Determinada doença crônica séria preestabelecida que necessitasse de cuidados em Unidade de Terapia Intensiva (Insuficiência cardíaca, Insuficiência renal ou respiratória – ventilação mecânica/sedação; sedação de emergência, parada cardíaca);
- Procedimentos pré-anestésicos ou pré-cirúrgicos;

- Realização de intervenções cirúrgicas (Odontológica, Oftalmológica, angioplastia, implante de marca-passo, dentre outras relacionadas);
- Realização de procedimentos diagnósticos (Colonoscopia, endoscopia, angiografia, biópsia, ecocardiograma transesofágico, cintilografia, dentre outros);
- Realização de procedimentos sequenciais e/ou contínuos, tais como quimioterapia, radioterapia, hemodiálise e diálise peritoneal;
- Tratamento de retirada de álcool;
- Tratamento de descontinuação de BDZ;
- Tratamento de esquizofrenia, bipolaridade, mania ou doença de Alzheimer.

6.4 Métodos para identificação dos estudos

A estratégia de busca inicial incluiu bases primárias que concentram artigos científicos originais, teses, dissertações, abstracts, entre outros, incluindo cinco bases/bancos de dados relacionados diretamente à área da saúde, contribuindo para o melhor controle e minimização de vieses de seleção (SONG et al., 2000).

Na sequência, encontra-se explanado a característica de cada banco de dados eletrônico pesquisado e as respectivas estratégias de busca para identificação dos estudos originais.

6.4.1 Bases de dados bibliográficos

As bases de dados eletrônicas definidas para efetuar a recuperação de publicações originais de interesse encontram-se em detalhes na Tabela 9, contemplando a abrangência significativa do acervo eletrônico, da cobertura de publicações e do endereço eletrônico disponível ao acesso.

Tabela 9. Características das Bases de dados bibliográficos.

BASE DE DADOS	CARACTERÍSTICAS
PubMed	Base de dados livre criada pela <i>U. S. National Library of Medicine</i> cujo principal conteúdo é o MEDLINE, mas inclui também publicações prévias à 1966, citações em processo de indexação no MEDLINE, artigo fora do escopo médico publicados em literatura biomédica, manuscritos de autores com projetos financiados pelo NIH dos EUA e periódicos em processo de indexação no MEDLINE. Base de dados mantida pelo Centro Nacional de Informação em Biotecnologia (<i>National Center for Biotechnology – NCBI</i>), apresentando mais de 21 milhões de citações da área da medicina e outros jornais de referências biomédicas. Permite a busca de periódicos e resumos na área médica, de enfermagem, odontologia, medicina veterinária, sistemas de saúde e outros publicados nos EUA e em mais de 70 países, apresentando-se em 37 idiomas. Esta base eletrônica permite o acesso livre, oferece <i>links</i> imediatos que permitem a obtenção de artigos em texto integral. Acesso livre através do site: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ .
SCOPUS	Banco de dados de resumos e citações de artigos para jornais/revistas acadêmicos. Abrange cerca de 18 mil títulos de mais de 5.000 editoras internacionais, incluindo a cobertura de 16.500 revistas <i>peer-reviewed</i> nos campos científico, técnico, e de ciências médicas e sociais. É propriedade da Elsevier, disponibilizado na Web para assinantes. Buscas na SciVerse Scopus incorporam pesquisas científicas de páginas da web através de Scirus, outro produto Elsevier, bem como bancos de dados de patentes. O acesso é disponibilizado pela FMUSP que detém de licença para utilizá-lo através da interface Sibinet: http://www.sibi.usp.br/sibi/ .
Web of Science	Trata-se de uma designação comum à um conjunto de bases de dados também conhecidas como “ <i>Science Citation Indexes</i> ” (<i>Science Citation Index Expanded</i> - desde 1900, <i>Social Science Citation Index</i> - desde 1900, <i>Arts and Humanities Citation Index</i> - desde 1975, <i>Conference proceedings Citation Index</i> - desde 1990, <i>Book Citation Index</i> - desde 2005), compiladas pelo ISI (<i>Institute for Scientific Information</i>). Adicionalmente a estas, estão também incluídas na Web of Science as bases de dados “ <i>Current Chemical Reactions</i> ” e “ <i>Index Chemicus</i> ”. Refere-se à bases de referência bibliográfica que não apresentam o texto integral de documentos, porém, possuem uma característica especial: possibilidade de verificar quais os artigos citados por determinada publicação ou, quantas vezes e por qual autor, um artigo foi citado. A partir destas bases de dados, é calculado o fator de impacto das publicações periódicas, bem como, outros indicadores bibliométricos presentes no “ <i>Journal Citation Reports</i> ”. Acesso livre através da interface Sibinet: http://www.sibi.usp.br/sibi/ .
Cochrane Controlled Trials Register (CCTR) – Cochrane Central	Cochrane é uma organização não governamental internacional sem fins lucrativos cujo objetivo é sistematizar a literatura médica e promover a medicina baseada em evidências. Evidências de alta qualidade estão disponibilizadas na publicação eletrônica da biblioteca Cochrane, desde 1991. Esta agrega as seguintes bases de dados: Revisões Sistemáticas, Registros de Ensaio Clínicos Randomizados, Avaliação de Tecnologia em Saúde e Avaliação Econômica e Resumos de Revisões sobre efetividade. O <i>Cochrane Register of Controlled Clinical Trials</i> é uma biblioteca que reúne todos os ensaios clínicos publicados globalmente, disponível no Brasil através do website da BIREME - http://cochrane.bireme.br/portal/php/index.php ou pela interface Sibinet - http://www.sibi.usp.br/sibi/ .
LILACS	Base de dados que compreende referências bibliográficas em ciências da saúde produzidas por autores latino-americanos e do Caribe desde 1982. Apresenta 605 revistas da área da saúde, abrangendo mais de 290 mil registros. E, adicionalmente, são analisados e processados documentos, incluindo teses, capítulos de teses, livros, capítulos de livros, anais de congressos ou conferências, relatórios técnico-científicos, publicações governamentais e artigos extraídos da análise corrente de aproximadamente 400 títulos de periódicos na área. Acesso livre através do site: http://regional.bvsalud.org/php/index.php .

Na base de dados PubMed, que contempla o MEDLINE, há dois conjuntos de artigos cuja identificação é imediata, bem como, àqueles que não o são, sendo necessária a utilização de estratégias de busca avançadas (CASTRO et al., 2002; DICKERSIN et al., 1994). Outras bases de dados incluídas nesta revisão englobaram o SCOPUS, o Web of Science, o CCTR (Cochrane Central) e o LILACS, com o intuito de identificar outros estudos indexados. Essas diferentes fontes utilizadas para buscar referências potencialmente relevantes apresentaram como objetivo controlar o viés de publicação do qual se manifesta pela preferência aos estudos que mostram resultados positivos, em detrimento dos achados inconclusivos ou mesmo negativos (SONG et al., 2000; SUTTON et al., 2000).

A busca por estudos não publicados ou não indexados na literatura (denominada “literatura cinzenta”) incluiu os seguintes sites: *Agency for Healthcare Research and Quality* (<http://www.ahrq.gov/>), *Google Scholar* (<http://scholar.google.com/>), *Grey Literature Report from New York Academy of Medicine* (<http://www.greylit.org/>), e *World Health Organization – WHO* (<http://www.who.int/>). A identificação destes se faz necessária para evitar o viés de publicação, uma vez que estudos que não comprovem benefícios de uma intervenção estão mais propensos a não serem publicados e, conseqüentemente, a possível exclusão destes na metanálise pode levar a estimativas exageradas da efetividade de uma intervenção (ALDERSON; ROBERTS, 2000; COOK et al., 1993; EGGER; SMITH, 1998; MACAULEY et al., 2000).

Adicionalmente a estes, nos atentamos também em verificar a possibilidade de desenvolvimento vigente de pesquisas clínicas sobre o assunto em questão, objetivando assim uma busca nas bases de dados internacionais de registros de ensaios clínicos, incluindo o site TRIALSCENTRAL (<http://www.trialscentral.org/>) e o CLINICALTRIALS.GOV (Site - U.S. National Institutes of Health).

Todo fluxo estratégico de levantamento supracitado constituiu o conjunto final de estudos originais selecionados para dar prosseguimento às etapas subsequentes desta RS.

6.4.2 Estratégias de busca para identificação dos estudos originais

Para identificação dos estudos originais foram utilizados os parâmetros principais que formulam a indagação da pesquisa (Tipo de participante - *idoso*, incluindo o distúrbio em pauta - *ansiedade* ou *insônia*; em inglês, *elderly* ou *aged*, *anxiety* ou *insomnia*; Tipo de intervenção – benzodiazepínicos; em inglês, *benzodiazepines*; e, do desenho metodológico do estudo – clínico, controlado e randomizado; em inglês, *randomized controlled trial*), bem como, determinados critérios de elegibilidade, constituindo a estratégia de busca primordial desta revisão.

Com o intuito de controlar ou minimizar o viés de publicação (SONG et al., 2000), foram aplicadas estratégias para acompanhar pontualmente a sensibilidade das buscas nas bases eletrônicas predefinidas e ampliar ao máximo a captação de artigos, não estabelecendo qualquer restrição ou limite de data de publicação ou de linguagem do artigo e, ainda, se atentando na realização de busca por referências cruzadas nas listas bibliográficas das publicações correlatadas, a fim de identificar possível material científico de interesse que auxiliasse na estrutura da amostra da revisão atual, e, evitando assim, possíveis perdas de artigos importantes não encontrados nas bases.

O registro dos resultados obtidos de cada busca efetuada foi documentado de maneira explícita e detalhado, proporcionando a garantia de sua reprodutibilidade. Para cada busca eletrônica desenvolvida, foram registradas as seguintes informações pertinentes: Identificação da base de dados, endereço eletrônico do servidor, data de realização da pesquisa, período de cobertura do banco de dados, estratégia de busca empregada e a descrição dos filtros/limites aplicados para a obtenção de uma busca contendo maior proximidade do assunto em pauta.

Vale ressaltar que a estratégia ampla e sistemática de busca, selecionando descritores adequados ao objetivo geral deste trabalho, consistiu de um procedimento que se baseou na utilização de descritores controlados em Ciências da Saúde – vocábulos padronizados nas bases eletrônicas, tais como o *MeSH* (*Medical Subject Headings*) presente no PubMed e Cochrane Central; o *Emtree*, presente no *SCOPUS* e *Web of Science*; e o *DeCS* (Descritores em Ciências da Saúde) desenvolvido pela Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) e utilizado na base de dados LILACS. Todos esses termos visam uma linguagem única na

indexação de artigos científicos, livros, anais de congressos, relatórios técnicos e outros tipos de publicações nas diferentes bases de dados disponíveis.

As combinações de descritores selecionados e de operadores booleanos se constituem em prática utilizada na busca específica no título ou no resumo/abstract. Os termos especificadores e os operadores booleanos que se encontram à disposição de uso em pesquisas de literatura científica, constam na Tabela 10.

Tabela 10. Termos especificadores e operadores booleanos

TERMO / OPERADOR	FUNÇÃO
.\$	Indica que qualquer combinação de letras pode seguir a palavra antecedente.
ADJ	Indica que um termo está adjacente a outro.
DT	Especifica que o termo buscado é uma droga de estudo.
AND	Soma os resultados de buscas de dois termos diferentes.
NEAR	Junta os descritores que estejam separados por até no máximo cinco palavras.
NOT	Exclui um termo de uma determinada busca.
OR	Soma o resultado da busca pelo mesmo termo.
SAME	Indica que um termo está próximo de outro.
TI	Especifica que o termo buscado está no título.

Fonte: BERNARDO et al., 2004.

No levantamento vigente, estabeleceu-se a condução pela aplicação de palavras-chave (descritores específicos) e pela lógica do conjunto dos operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT” que permitiram a ampliação e, quando aplicável, a restrição do número de estudos identificados. As palavras-chave aplicadas inicialmente foram substituídas, ampliadas ou restringidas, em especial, durante a análise dos achados intermediários, de acordo com as características peculiares de cada base pesquisada.

Em todas as bases de dados, o recurso denominado filtro ou limite, foi adotado. Estratégia esta que tornou a busca mais direcionada e focada na pergunta da pesquisa, em especial, com relação ao desenho do estudo.

As bases de dados foram pesquisadas na biblioteca do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB-USP), da Faculdade de Saúde Pública (FSP-USP), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e na BIREME, com o auxílio inicial de um profissional de biblioteconomia. Posteriormente, as adequações, aprimoramentos e atualizações de busca foram realizados através da conexão

“VPN” (*Virtual Private Network*) que fornece conectividade à rede USP de bibliotecas, permitindo o acesso total à bancos de dados previamente restritos. Este procedimento, disponibilizado aos acadêmicos da Universidade de São Paulo, facilitou o acesso à distância de busca nas bases de dados, proporcionando um trabalho dinâmico, integrado e concomitante junto às bibliotecas da rede universitária (BIBLIOTECA DA FMUSP, 2013).

As buscas sistemáticas foram realizadas e salvas nas respectivas bases de dados em 11 de fevereiro de 2014. O relato completo das estratégias utilizadas e o registro das informações obtidas no processo de busca (Identificação da Base de dados, servidor, data da pesquisa, período de cobertura, limites aplicados, e número de trabalhos localizados), encontram-se no Apêndice A.

6.5 Processamento dos dados

Concluída esta etapa de buscas, o título, a referência, o resumo e o nome da base de dados bibliográficos foram exportados e armazenados no programa gerenciador de referências denominado EndNote (© 2013 THOMSON REUTERS), plataforma adquirida junto ao website [<https://www.myendnoteweb.com>]. Este banco de dados é de enorme relevância, por estar vinculado ao gerenciamento seguro das citações, à exclusão de duplicatas e organização dos resumos/abstracts, facilitando o desenvolvimento das etapas posteriores que contemplam a análise de elegibilidade, de qualidade metodológica e de estatística, e, subsequente, elaboração da síntese metanalítica.

6.6 Seleção e análise de dados

6.6.1 Seleção dos estudos

Após a conclusão da busca inicial dos estudos, os resumos/abstracts destes foram lidos e analisados de modo independente por dois avaliadores e selecionados, segundo critérios de elegibilidade (seção 6.3), a partir do preenchimento de um instrumento contemplando as características essenciais de interesse (Apêndice B).

Quanto aos trabalhos cujos resumos não se encontravam disponíveis ou não foram claros o suficiente para a tomada de decisão quanto à inclusão, recorreu-se

ao texto integral. Os artigos nos quais os avaliadores apresentaram opinião discordante foram discutidos e a decisão final se deu por consenso.

Visando a localização de possíveis trabalhos relevantes que eventualmente não tivessem sido encontrados nas bases eletrônicas, foi efetuada uma busca por referências cruzadas, ou seja, presentes na lista bibliográfica dos estudos selecionados.

Vale ainda ressaltar nesta etapa de seleção, a atenção apresentada ao reconhecimento na literatura de outros padrões de duplicidade de dados (VON ELM et al., 2004), além das publicações duplicatas de forma idêntica, tendo como exemplos os desmembramentos dos desfechos, apresentação de subgrupos da população original e diversidade de análises repetidas de um estudo fragmentados em diversas publicações, no padrão reconhecido como “a ciência de saber fatiar o salame” (BROCHARD; BRUN-BUISSON, 2007; HUTH, 1986). Esse expediente imputa viés de superestimação de efeito decorrente da inclusão repetida dos mesmos indivíduos tantas vezes quanto forem o número de repetição de publicações de um mesmo estudo. Na etapa de seleção deste trabalho, quando aplicável, foi estabelecida a escolha da versão considerada mais completa e que melhor contemplava os critérios de elegibilidade estabelecidos.

6.6.2 *Análise de Qualidade Metodológica*

Finalizada a etapa de leitura dos resumos, iniciou-se a leitura na íntegra dos artigos selecionados e, aqueles considerados elegíveis, foram incluídos na etapa de avaliação da qualidade metodológica, utilizando-se instrumentos adequados de acordo com os métodos descritos no Manual Cochrane para Desenvolvimento de Revisões Sistemáticas de Intervenção (*Cochrane’s Reviewer’s Handbook*), versão 5.1.0 (HIGGINS et al., 2011), conforme apresentados no Anexo A e B.

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos é extremamente importante para detecção de semelhanças (homogeneidades) e diferenças (heterogeneidades) entre eles e, principalmente, detecção de risco de vieses cujos aspectos analisados envolveram método, participantes, intervenção e desfechos.

Assim, inicialmente, os estudos elegíveis foram avaliados baseando-se em quatro domínios para uma avaliação crítica de diferentes aspectos do risco de viés, incluindo:

1. Viés de seleção

- a) *Geração da sequência aleatória*: o estudo analisado, como suporte para o julgamento, deve descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, com o intuito de avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.
- b) *Ocultação de alocação*: o estudo analisado, como suporte para o julgamento, deve descrever o método usado para ocultar a sequência aleatória, visando determinar se alocação das intervenções pode ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.

2. Viés de desempenho

- a) *Cegamento de participantes e profissionais envolvidos*: o estudo analisado, como suporte para o julgamento, deve descrever na íntegra as medidas utilizadas para a prática do ensaio duplo-cego, ou seja, se o participante e os profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada, fornecendo informações relevantes que comprovem a efetividade do cegamento.

3. Viés de detecção

- a) *Cegamento de avaliadores de desfecho*: o estudo analisado, como suporte para o julgamento, deve descrever todas as medidas usadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada paciente, fornecendo informações se o cegamento pretendido foi efetivo.

4. Viés de atrito

- a) *Desfechos incompletos*: o estudo analisado, como suporte para o julgamento, deve descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos, incluindo perdas e exclusão da análise, descrevendo-as no estudo, juntamente com suas respectivas razões.

Durante a análise destes domínios através do Anexo A, aqueles cuja avaliação da somatória de verificação predominasse o “*sim*”, “*não*”, e “*não claro*” ou “*não mencionado*”, seriam classificados, respectivamente, como: A = risco baixo, B = risco

alto e C = risco incerto, sendo este último analisado perante os parâmetros de significância superior (Domínio 1, 2 e 4) para opinar sobre a sua inclusão.

Vale aqui enfatizar que há uma variedade de escalas que podem ser usadas na avaliação da qualidade de estudos, porém as mesmas diferem em relação às dimensões cobertas e sua complexidade, cuja utilização de distintas escalas pode estar relacionada à resultados conflitantes. Por este motivo, optou-se em aplicar as orientações do manual Cochrane versão 5.1.0 (Cochrane Collaboration, 2011), conforme procedimentos supracitados. E, adicionalmente, é importante frisar que embora seja uma estratégia relevante a exclusão de estudos considerados de baixa qualidade metodológica, a sua prática foi aplicada com bastante prudência com o intuito de se evitar a não inclusão de estudos que poderiam contribuir com informações de qualidade (JÜNI et al., 2003).

Posterior à conclusão desta primeira etapa de análise de qualidade, os estudos foram classificados conforme o risco de vieses apresentado no Anexo A.

Em seguida, utilizou-se de ferramenta explicitada no Anexo B que contempla a observação cuidadosa referente à descrição do processo de sigilo de alocação, um dos componentes da aleatorização, classificando o estudo em quatro categorias: A = Adequado, B = Não Claro, C = Inadequado e D = Não aplicado. Os artigos classificados como “B – Alto risco de viés” pela conclusão de análise do primeiro instrumento, bem como, aqueles como “C – Inadequado” ou “D – Não aplicado”, relacionados à ferramenta de sigilo de alocação, não foram incluídos na revisão.

Portanto, ao final da análise de qualidade, os estudos considerados adequados do ponto de vista metodológico foram incluídos e utilizados na extração de dados relevantes à posterior metanálise.

6.6.3 Processo de extração de dados dos trabalhos incluídos

A extração de dados foi aplicada aos estudos com qualidade metodológica, conduzida por um avaliador e conferida posteriormente por um segundo avaliador. Além dos dados relativos aos desfechos (*outcomes*) de interesse, foram extraídas informações relativas às características dos trabalhos no que se refere à população estudada; ao tamanho da amostra; à composição, dose e frequência de administração do BDZ; ao início e período de duração do tratamento; bem como, ao desenho do estudo, ao local (País de origem) onde o mesmo foi conduzido e à

identificação do primeiro autor e ano de publicação. Todas estas características dos estudos incluídos foram apresentadas de maneira narrativa e por meio de tabelas.

6.6.4 Estabelecimento de contato com autores principais

Durante o processo de seleção dos estudos elegíveis, foi estabelecido contato por e-mail com os autores principais correspondentes ao artigo de Morin et al. (2003) e Glass et al. (2008), com o intuito de esclarecer algumas informações pertinentes no que competia à quantificação da população em estudo em relação aos desfechos relatados no mesmo. As respostas aos questionamentos foram realizadas por ambos os autores, o Dr. Charles M. Morin e a Dra. Jennifer R. Glass, permitindo a tomada de decisão referente ao uso ou não dos mesmos nesta revisão.

6.7 Análise Estatística

A análise estatística agregada foi desenvolvida através da utilização do módulo *Metaview* do programa de computador Review Manager (RevMan 5.2, 2011) produzido pela Colaboração Cochrane (Cochrane Collaboration, 2011).

Os resultados da metanálise e a comparação do grupo de intervenção e do grupo controle em relação aos eventos adversos relatados foram apresentados por meio do gráfico *Forest Plot* ou gráfico de floresta (LEWIS; CLARKE; 2001).

Referente às variáveis dicotômicas para medidas de desfecho, poderia se utilizar a *diferença absoluta do risco*, o *risco relativo* (RR) e a *razão de chances* ou, do inglês, *odds ratio* (OR) (AKOBENG, 2005; Cochrane Collaboration, 2011; EGGER et al., 2007; LEUCHT et al., 2009; MARTINEZ, 2007). No desenvolvimento de metanálises, o RR e o OR apresentam vantagens em relação à diferença absoluta do risco, pois não dependem do risco basal e, dentre estes, o OR possui características matemáticas que se sobressaem ao RR, como exemplo, o seu comportamento inalterado dependendo de qual desfecho é coligido como “evento”, não ocorrendo diferença de análise da “resposta” em comparação a “não resposta” ao tratamento, ao contrário do RR (LEUCHT et al., 2009). Observa-se que em relação à eventos raros, os valores de RR e OR são semelhantes, porém, para eventos frequentes, normalmente observado em projetos clínicos, o OR é maior do que o RR, podendo levar a uma superestimação do efeito do tratamento.

A Tabela 11 apresenta a descrição das medidas de tamanho de efeito para variáveis dicotômicas.

Tabela 11. Medidas de tamanho de efeito para variáveis dicotômicas.

MEDIDA	FÓRMULA	EXPLANAÇÃO
Risco	$a/(a+b)$	Número
RR	$[a/(a+b)] / [c/(c+d)]$	Risco da intervenção dividido pelo risco do controle.
Diferença absoluta de risco	$[a/(a+b)] - [c/(c+d)]$	Risco de intervenção menos o risco do controle.
OR	$(a/b) / (c/d)$	Odds (chance) da intervenção dividido pela odds do grupo controle.

Legenda:

a=participantes com um evento no grupo da intervenção;

b=participantes sem o evento no grupo da intervenção;

c=participantes com um evento no grupo controle;

d=participantes sem o evento no grupo controle.

Fonte: LEUCHT et al., 2009.

Vale ressaltar que o RR é de interpretação mais clara e direta ao clínico, correspondendo à medida de associação baseada em razões que fornece dados sobre a força da associação entre o fator em estudo e o desfecho, permitindo que se faça um julgamento sobre uma relação de causalidade. Trata-se da razão entre a incidência de indivíduos tratados pela incidência dos não tratados, onde $RR = R(e)/R(c)$, sendo $R(e)$ o risco absoluto no grupo experimental (tratado) e, $R(c)$, correspondendo ao risco absoluto no grupo controle (placebo).

Assim, diante da proposta deste trabalho cujos dados provenientes dos estudos elegíveis detectados foram organizados para obtenção de uma comparação de dois grupos (ativo/tratado e placebo-controle/não tratado) quanto à uma variável binária (ocorrência ou não de um evento de interesse), visando mostrar a incidência de eventos adversos associados ao uso da terapia de BDZs em idosos, foi considerado o RR para medidas dicotômicas, incluindo medida de variabilidade de cada estudo como sendo o erro padrão estimado do RR.

Adicionada à medida de efeito RR, foi utilizado o modelo de efeito fixo que pressupõe que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos e que as diferenças observadas entre eles são devidas somente à variabilidade interna (erros

amostrais) de cada estudo e, para tanto, foi empregado o método de Mantel-Haenszel (M-H), proposto para combinar RRs oriundos de diferentes estudos quando a suposição denota que o efeito é o mesmo em todos eles, ou seja, a mesma suposição do modelo de efeito fixo. É importante frisar que quando comparado a este último, o método de M-H é mais robusto quando as amostras forem pequenas (tanto em termos de poucos eventos, poucos estudos ou populações pequenas), visto que, nestas situações produz estimativas melhores para os erros padrão das medidas de efeito (Cochrane Collaboration, 2011; RODRIGUES, 2010), como foi o caso dos estudos considerados nesta RS.

É importante destacar a implementação do cálculo da redução absoluta de risco (ARR), com o intuito de enfatizar a análise do resultado final obtido da combinação. A ARR é definida como o valor absoluto da diferença aritmética nas taxas de eventos dos grupos intervenção (ou tratado) e controle (ou não tratado; placebo), também referida como *diferença de risco* cujo cálculo é efetuado por meio da diferença entre os respectivos riscos absolutos, ou seja, $ARR = R(e) - R(c)$ (BARRATT et al., 2004; SCHECHTMAN, 2002).

Posteriormente, utilizando-se do inverso da diferença de risco absoluto, foi obtido o cálculo do número necessário para causar dano ou, em inglês, *number needed to harm* (NNH). Este parâmetro corresponde, em comparação ao tratamento controle, à quantos participantes precisam ser submetidos a tratamento para provocar um evento adverso. Quanto maior for o NNH, mais conveniente será a intervenção com um dado medicamento, pois significa que muitos precisam ser tratados para que ocorra um dano (ZERMANSKY, 1998).

O parâmetro redução do risco relativo (RRR) mede a extensão em que o tratamento medicamentoso (BDZ) reduz ou não um risco (eventos adversos), comparada com os indivíduos do grupo controle (placebo, sem terapia). A RRR, em geral, é expressa como uma proporção do risco no grupo não tratado, ou seja, é a diferença nas taxas de evento expressa como uma proporção da taxa de evento no grupo controle, cujo cálculo é realizado por: $RRR = 1 - RR \times 100$. No caso do tratamento provocar um aumento do risco de determinado evento, calcula-se o excesso relativo de risco (ERR) como $(RR - 1) \times 100$, como foi aplicado a esta RS (BARRATT et al., 2004; COUTINHO; CUNHA, 2005).

Para cada variável binária, calculou-se o respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% (IC 95%) e o peso atribuído a cada estudo dos quais àqueles com maior população e maior efeito da intervenção possuíam um “peso” maior. Considerando que uma RS envolve estudos de tamanhos amostrais distintos, a força de evidência (a favor ou não do tratamento) de cada estudo não é igual e, desta forma, convencionou-se em uma metanálise que a contribuição de cada um dos estudos à determinação de uma medida resumo deve ser relacionada ao tamanho do estudo e ao número de eventos observados.

Tais resultados foram expressos e representados por gráfico *forest plot* onde neste cada linha horizontal refere-se à um estudo incluído na revisão com um ponto estimado e um intervalo de confiança de 95% (IC 95%), representado pela extensão da linha horizontal, onde as proporções de eventos (desfechos) seriam verificadas em 95% das vezes, se o mesmo estudo fosse repetido 100 vezes. A última linha a ser representada no gráfico refere-se à combinação dos resultados (metanálise), sendo simbolizada por um losângulo ou “diamante”. O resultado de cada estudo foi descrito tanto de forma numérica quanto de forma gráfica cujos “quadrados” representam o RR e os “traços”/linhas, os ICs. Estes, por sua vez, no caso de medidas de efeito relativas (como o RR), quando não tocarem ou cruzarem a linha de nulidade representada com o número 1, considera-se que há diferenças entre os grupos (Intervenção e controle), uma vez que uma razão igual a 1 é aquela resultante da divisão de dois números iguais, isto é, a probabilidade de ocorrer determinado desfecho no grupo experimental seria a mesma de ocorrer no grupo controle-placebo. Desta forma, quanto ao IC que toca ou ultrapassa a linha de nulidade, pode-se afirmar que o resultado não é estatisticamente significativo. Porém, a somatória dos estudos (representada pelo losango final) pode mostrar efeito favorável ao placebo ou à intervenção e, sempre que o seu intervalo de confiança não ultrapassar a linha vertical, o valor de “p” é menor que 0,05. Este nível de significância estatística referente à definição do valor limite de p é determinado antes de iniciar o estudo e, de uma maneira geral, foi convencionalmente estabelecido entre a comunidade científica que o valor $p < 0,05$ é aceitável para avaliar a significância do resultado obtido onde este representa a chance ou a probabilidade do efeito (ou da diferença) observada entre os grupos ser de apenas 5% devido ao acaso, e, não aos fatores que estão sendo estudados. Em uma

metanálise, o valor de “p” para o efeito geral avalia a significância estatística geral da diferença entre os grupos e, portanto, quanto menor o seu valor, maior a evidência de que diferenças estudadas ocorreram (HIGGINS; GREEN, 2011).

À esquerda da linha vertical do gráfico *forest plot*, encontram-se os resultados favoráveis à intervenção testada e, à direita, os resultados favoráveis à intervenção comparada (ou placebo-controle). Assim, a partir da linha vertical de nulidade (RR=1), os resultados verificados durante um estudo determinarão se a intervenção testada foi ou não favorável em relação ao grupo comparativo (outra intervenção, ou placebo-controle) no que compete à eficácia (benefício) e, de interesse à esta revisão, ao risco (desfecho) apresentado e relatado no decorrer da pesquisa.

É importante salientar que quanto maior o tamanho da amostra e a quantidade de eventos presentes no estudo, menor, e, conseqüentemente, mais estreito o IC, conferindo-lhe resultados mais precisos e de contribuição significativa à metanálise, sendo representados por valor porcentual e, graficamente, pela área do quadrado onde o peso é diretamente proporcional a sua área. O gráfico *forest plot* apresenta a vantagem de sumarizar as informações de todos os desfechos observados nos grupos e a contribuição de cada estudo para a análise (BERWANGER et al., 2007; HIGGINS; GREEN, 2011; JUSTO et al., 2005).

Sabe-se que os estudos primários tendem a ser diferentes conferindo a estes uma *heterogeneidade clínica* em relação ao perfil do paciente incluído, tipo de intervenção usada e definição do desfecho, bem como, uma *heterogeneidade metodológica* referente à possibilidade dos estudos diferirem em aspectos metodológicos, ambas englobadas sob o termo *diversidade* que, na maioria das vezes, possui impacto no resultado. Em metanálise, autores argumentam que um pouco de heterogeneidade sempre estará presente e, portanto, se faz necessário quantificá-la (BERWANGER et al., 2007; MULROW et al., 1997).

Assim, quanto à verificação da existência de heterogeneidade na presente metanálise, foi utilizada a medida denominada *Inconsistência* (I^2) da qual mede quanto da diferença entre os estudos é devida à heterogeneidade, utilizando-se previamente o cálculo do teste Qui-quadrado (χ^2) ou teste Q de Cochran que apresenta como hipótese nula a afirmação de que os estudos que compõem a metanálise são homogêneos ($p > 0,05$) para, posteriormente, se obter a estatística I^2 proposta por Higgins e Green (2011). Nesta, sugere-se uma escala expressa em

porcentagem onde seu valor até 40% indica um grau de heterogeneidade que pode não ser relevante; entre 30 e 60%, podendo ser moderada; entre 50 e 90%, podendo ser considerada significativa, e; superior a 75%, sendo de heterogeneidade considerável entre os estudos (quando a realização da metanálise é questionável), conforme demonstrado na Tabela 12.

Tabela 12. Graus de heterogeneidade de acordo com I^2 .

Valor de I^2	Grau de Heterogeneidade
0 – 40%	Pode não ser relevante
30 – 60%	Pode ser Moderada
50 – 90%	Pode ser Significativa
75 – 100%	Considerável

Fonte: Seção 9.5.2 do Cochrane Handbook for Systematic reviews of Interventions (Cochrane Collaboration, 2011).

Adicionalmente, quando o I^2 apresentar um valor negativo, o mesmo deve ser considerado igual a zero ($I^2 = 0$) e, este resultado, interpretado como uma evidência de que os estudos são homogêneos.

Vale ressaltar que o teste Q de Cochran é utilizado para verificar a heterogeneidade, porém, em virtude de possuir um baixo poder quando existem poucos estudos na metanálise, como ocorreu nesta revisão, utilizou-se posteriormente a estatística I^2 objetivando solucionar este problema, através da equação $I^2 = [Q - df/Q] \times 100\%$ (Q = Qui-quadrado; df = grau de liberdade), representando um método de fácil interpretação que ainda proporciona a descrição da magnitude da heterogeneidade encontrada (BERWANGER et al., 2007; HIGGINS; THOMPSON, 2002; HIGGINS et al., 2003; HIGGINS et al., 2011; LAU et al., 1997; STERNE et al., 2000).

Quando ocorre heterogeneidade considerável (Valor de I^2 entre 75 a 100%), deve-se realizar uma nova metanálise pelo método de efeitos aleatórios que distribui o peso de maneira mais uniforme, valorizando a contribuição dos estudos pequenos e, conseqüentemente, fornece um IC mais amplo. Porém, a presente revisão não necessitou deste recurso, em virtude do valor do I^2 obtido e demais resultados que constam explanados no decorrer deste.

O valor de “z”, um teste estatístico da significância do efeito global que representa uma medida matemática equivalente à localização e à largura do diamante no gráfico *forest plot*, foi também utilizado e apresentado para a descrição da significância estatística (*p*) geral da intervenção experimental.

6.7.1 Avaliação de viés de publicação

O viés de publicação ocorre quando a disseminação dos resultados da pesquisa é influenciada pela natureza e direção dos mesmos. Trata-se da tendência de estudos com resultados positivos apresentarem publicações mais frequentes, principalmente em periódicos de forte impacto, do que aqueles cujos resultados foram inconclusivos ou até negativos; e, ainda, a presença de estudos indexados com amostras pequenas, o que confere uma maior possibilidade de viés de publicação (EGGER; SMITH, 1998; SUTTON et al., 2000; ZHOU et al., 2002). Visando minimizar a possibilidade de viés de publicação, foi desenvolvida para esta revisão a ampliação da busca com o intuito de verificar a existência de artigos não indexados em bases de dados ou novos estudos em andamento para obtenção de resultado parcial ou final, descrito neste, na seção 6.4.1, conforme preconizado por Egger e Smith (1998).

Utilizou-se nesta revisão, para avaliar o viés de publicação dos estudos elegíveis incluídos, a forma estatística representada pelo gráfico de dispersão em funil, funil invertido ou “árvore de natal” e, em inglês, *funnel plot* do qual apresenta como premissa de que o tamanho da amostra refere-se ao mais forte correlato do viés de publicação (EGGER; SMITH, 1998; MOAYYEDI, 2004; ZHOU et al., 2002).

Os gráficos de funil correspondem a uma representação da precisão do resultado obtido da estimativa do efeito da intervenção de estudos individuais em relação à determinada medida de seu tamanho, incluindo sua população ou o desvio padrão da medida de efeito dos quais contemplam outros fatores que influenciam o poder de um estudo. A precisão do efeito aumenta com o tamanho do estudo e, assim, as estimativas de efeito de estudos pequenos se concentrarão na base do gráfico, afunilando-se à medida que aumenta sua população, uma vez que estudos com amostra reduzida são mais comuns. Neste gráfico, se plota o tamanho do efeito (RR) no eixo “x” e o tamanho da amostra no eixo “y”, sendo de utilidade significativa

para estabelecer a existência de assimetrias. Na ausência de vieses, a imagem deve ser semelhante a um funil invertido simétrico (Cochrane Collaboration, 2011).

Já a aparência assimétrica sugere que há a ocorrência de viés de publicação, com tendência da distribuição dos RRs para um lado, geralmente aquele “mais positivo”, uma vez que os “negativos” não teriam sido publicados, cujos motivos para esta assimetria (EGGER et al., 1997) podem incluir: Viés de seleção (Viés de publicação, Vieses de localização, Viés de idioma, Viés de citação, Viés de múltiplas publicações); Heterogeneidade verdadeira (Tamanho do efeito difere de acordo com o tamanho do estudo, Intensidade da intervenção, Diferenças no risco basal); Dados irregulares (Estudos pequenos de baixa qualidade, Análises inadequadas, Fraude); Artefato; Escolha da medida do efeito; e o acaso.

No entanto, os gráficos de funil são limitados para detectar pequenos efeitos, sejam estes decorrentes de estudos com populações muito pequenas ou exígua quantidade de estudos incluídos na metanálise (EGGER et al., 2001). Na presente revisão, considerou-se a importância da construção do gráfico de funil posteriormente à finalização da metanálise quando, para o desenvolvimento desta, fosse incluído um número superior a dez estudos, fazendo parte destes e contabilizados àqueles considerados sub-estudos em virtude da presença de mais de um grupo de intervenção com princípio ativo e/ou dose distintos de BDZs.

6.8 Considerações éticas

O projeto correspondente ao presente trabalho foi submetido à *Comissão de Ética no Uso de Animais* – CEUA e à *Comissão de Ética em Pesquisa com Seres Humanos* – CEPESH, por meio do protocolo CEP-ICB N° 624/13, aprovado na sessão do dia 29 de outubro de 2013, pela emissão de Certificado de Isenção, em virtude do projeto não utilizar animais que estejam sob a égide da Lei 11.794 de 8 de Outubro de 2008, bem como, não envolver procedimentos regulados pela Resolução CNS/MS 196/96 e, conseqüentemente, pela sua última atualização expressa por meio da Resolução CNS/MS 466/12.

Este trabalho não necessitou de qualquer tipo de financiamento, bem como, não houve conflitos de interesses no seu desenvolvimento.

7 RESULTADOS

7.1 Busca e seleção inicial dos artigos originais

O processo minucioso de busca realizado nas cinco bases de dados, até 11 de fevereiro de 2014, resultou na recuperação imediata de 933 referências potencialmente relevantes das quais a maior quantidade localizada na base PubMed com 433 artigos (46,4%), acompanhada pela base SCOPUS com 242 artigos (25,94%), Web of Science com 105 artigos (11,25%), Cochrane Central com 100 artigos (10,71%), e, LILACS com 53 artigos (5,7%), cuja distribuição encontra-se ilustrada na Figura 4.

Figura 4. Distribuição de artigos localizados nas bases de dados.

Após a exclusão pelo sistema EndNote de 72 estudos duplicados (duplicata interna), obteve-se a identificação de 861 artigos dos quais o título e resumo foram analisados por dois avaliadores e, por consenso, foram excluídos 643 artigos incompatíveis com os critérios de elegibilidade preconizados. Destes, os principais motivos de exclusão se referiu à: delineamentos de estudo diferentes ao especificado nos critérios; intervenções investigacionais não condizentes, com utilização de outros sedativo-hipnóticos não-BDZs; tratamento de descontinuação de BDZs ou de retirada de álcool; realização de sedação prévia à procedimentos cirúrgicos, exames de diagnósticos, biópsias, e, principalmente, amostras representativas com faixa etária não condizente.

Ao término das exclusões, doze artigos (BOYD et al., 1983; DE ROSA, 1980; DOMINGUEZ et al., 1982; FISHER-CORNELSEN, 1981; HAIDER, 1972; KESSON et al., 1984; KOEPKE et al., 1982; MAGNUS, 1973; MOON et al., 1985; NANIVADEKAR et al., 1973; RICKELS et al., 1977; SANCHEZ-MARTINEZ et al., 1982) não apresentavam resumo e a avaliação dos mesmos não pode ser realizada apenas pelo título. Foi acordada entre os avaliadores a inclusão destes na etapa subsequente de leitura na íntegra, objetivando inicialmente o item “Materiais e Métodos” que consta as características da população estudada, o ensaio clínico empregado e os grupos analisados.

Vale aqui ressaltar que em muitos artigos, por não constarem no resumo a faixa etária da amostra, necessitou-se recorrer ao texto completo para detectar este relevante critério de inclusão, sendo, portanto, inclusos na etapa de leitura na íntegra. Porém, inicialmente, objetivou-se pela localização no artigo da característica da população em estudo para, posteriormente, definir sobre a continuidade de análise pela sua leitura na íntegra.

A obtenção destes artigos foi solicitada à equipe da biblioteca da FMUSP e do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB-USP), com o importante apoio e interface das mesmas junto à bibliotecas de outros institutos da Universidade de São Paulo (USP) onde o periódico encontrava-se disponível, incluindo o Instituto de Psicologia; Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto; Conjunto das Químicas; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; bem como, pelo contato à Universidade Federal do Rio de Janeiro e à BIREME.

Dois artigos (ELIE et al., 1990; MOURET et al., 1990), potencialmente importantes, não estavam disponíveis no Brasil e foram solicitados no exterior, para posterior análise e leitura na íntegra. Este procedimento foi realizado com o auxílio da biblioteca do ICB-USP, por meio do processo de comutação bibliográfica.

Desta forma, foi procedida a etapa de leitura na íntegra de 218 artigos dos quais 197 foram excluídos, em virtude do delineamento do estudo não condizente e, principalmente, da população em estudo não priorizar idosos, sendo estes sub-representados nas pesquisas clínicas, cuja faixa etária dos participantes apresentou uma variação de 18 a 87 anos, sendo a maioria com amostras entre 18 e 65 anos, ou seja, não contemplando a indagação de pesquisa em questão.

Durante a leitura na íntegra, observou-se que determinados estudos potencialmente importantes, desenvolvidos para o tratamento de insônia e ansiedade, não apresentavam em seu delineamento um grupo placebo-controle, ou seja, o uso do placebo ocorreu apenas para mascarar as doses distintas preconizadas da intervenção medicamentosa aplicada, como ocorreu, por exemplo, no estudo de Richards et al. (1988). Neste, um grupo recebia duas cápsulas contendo 0,5 mg de *lormetazepam* em cada uma e, o outro, recebia duas cápsulas, uma contendo 0,5 mg de *lormetazepam* e a outra placebo. Outros, como a exemplo do estudo de Glass et al. (2003), fez uso de voluntários sadios, sem sintomas e queixas de insônia, com o intuito de verificar os efeitos farmacológicos agudos do *temazepam* e mensurar as atividades psicomotoras dos indivíduos durante a pesquisa. Estes foram excluídos da revisão atual por apresentarem uma descaracterização da população de interesse.

Dentre os estudos selecionados para leitura, apresentamos de forma simplificada àqueles com grande potencial de inclusão, porém, foram excluídos, conforme justificativa apresentada no Apêndice C e, respectivas referências, no Apêndice D.

Assim, finalizada esta etapa de contemplação dos critérios de elegibilidade preconizados para esta revisão, obtiveram-se como resultado vinte e um estudos elegíveis para dar prosseguimento às etapas subsequentes de análise de qualidade metodológica e avaliação metanalítica.

Vale ainda salientar que o estudo de Martinez e Serna (1982), apesar de sua amostra conter pacientes de faixa etária entre 54 e 90 anos, foi acordado entre os avaliadores sobre sua inclusão, uma vez que o mesmo apresentou em sua população uma porcentagem superior (68%) de idosos com ao menos 65 anos de idade. Situação semelhante aconteceu perante a inclusão do estudo de Knijnik e D'Arrigo (1990), Lachnit et al. (1983), Leppik et al. (1997) e Meuleman et al. (1987).

Os resultados da busca, seleção e análise de qualidade dos estudos desta RS encontram-se esquematicamente apresentados na Figura 5.

Figura 5. Fluxograma da pesquisa.

Todo processo minucioso de recuperação de artigos que englobou desde o número de referências obtidas em cada banco de dados predeterminados até a identificação daqueles para síntese metanalítica, encontra-se na Tabela 13.

Tabela 13. Distribuição dos artigos recuperados nas bases de dados eletrônicas.

	TI	DI	TSD	E	SL	SA	SSM
PubMed	433	18	415	281	134	13	12
SCOPUS	242	6	236	199	37	5	4
Web of Science	105	0	105	88	17	1	1
Central Cochrane	100	44	56	30	26	1	1
LILACS	53	4	49	45	4	1	1
TOTAL	933	72	861	643	218	21	19*

Legenda:

TI = número de Trabalhos Importados para o gerenciador *EndNote*; **DI** = Duplicatas Internas – detectadas pelo sistema *EndNote*; **TSD** = Total de artigos recuperados Sem Duplicatas; **E** = Excluídos após avaliação por título e resumo/abstract; **SL** = Seleccionados para Leitura; **SA** = Seleccionados para Análise de qualidade; **SSM** = Seleccionados para Síntese Metanalítica.

* *Morin et al. (2003), inicialmente elegível e com possibilidade de ser utilizado como SSM, não foi incluso devido a ausência de informações e a prevalência destas após contato com o respectivo autor principal. Já o estudo de Koepke et al. (1982) e Glass et al. (2008), não apresentavam as informações referentes ao número de pacientes que reportaram eventos adversos, sendo ambos incluídos na metanálise de desfechos primários (incidência de eventos cognitivos e psicomotores).*

7.1.2 Busca por estudos em andamento ou ainda não publicados

Referente à procura por artigos não publicados ou não indexados na literatura, não foram identificados quaisquer estudos sobre o assunto na denominada “literatura cinzenta”, por meio dos sites previamente citados neste. A atenção na aplicação desta conduta foi de se evitar o viés de publicação diante da possibilidade de encontrar estudos onde o benefício não tenha sido comprovado e, conseqüentemente, a sua exclusão na metanálise poderia ser um fator prejudicial e determinante ao resultado final. Porém, a existência destes estudos não foi detectada, sendo descartada esta possibilidade.

Com relação à verificação junto aos principais registros de ensaios clínicos desenvolvidos e em andamento, foi localizado no site TRIALSCENTRAL

(<http://www.trialscentral.org/>), através da busca efetuada por categoria de intervenção medicamentosa (“*Clinical and Medical Drug Interventions*”), dois projetos clínicos com o uso de hipnóticos e sedativos (“*Hypnotics and Sedatives*”), sendo ambos multicêntricos, randomizados, controlados e patrocinados, visando a eficácia e a segurança do uso de BDZ no tratamento da insônia. O primeiro estudo (Identificador NCT00347295), Fase III, patrocinado pela Indústria farmacêutica Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals e concluído no ano de 2007, comparava a eficácia e segurança do uso de *brotizolam* com o *estazolam* e; o outro, Fase III, patrocinado pela Sanofi-Aventis e concluído em 2009, analisava a eficácia do *lomertazepam* em comparação ao *Volinanserin* (Identificador NCT00788515) e *Eplivanserin* (Identificador NCT00679900). Porém, ambos incluíram uma população com faixa etária entre 18 e 65 anos, não contemplando os critérios de elegibilidade desta revisão. Neste registro, não há estudos com BDZs em andamento.

Já com relação ao site CLINICALTRIALS.GOV, quatro estudos foram localizados no que compete o uso de BDZs em idosos porém, nenhum representando um delineamento clínico randomizado e controlado no tratamento de insônia ou ansiedade. Dentre estes, consta um estudo aberto desenvolvido no Japão em 2011 (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT00707915), no Hospital Minami-Hanno do qual se verificou os efeitos da terapia de descontinuação de BDZs em usuários de 18 a 65 anos de idade; um estudo observacional (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT01920581), iniciado em 2011 e com estimativa de término para início de 2014, encontra-se em andamento no Hospital Universitário de Nantes na França, objetivando detectar a população ambulatorial de usuários crônicos de BDZ ou de fármacos relacionados (zolpidem e zopiclona), com 65 anos ou mais, por meio da utilização de um questionário para avaliar a dependência de acordo com o DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) de parâmetro internacional; outro estudo de intervenção educativa (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT01148186), patrocinado pelo Centro de Pesquisa do Instituto Geriátrico de Montreal – Canadá, realizado em idosos residentes na comunidade, visando a redução do número de prescrições de medicamentos potencialmente inapropriados, incluindo os BDZs (MARTIN et al., 2013), e; por último, um estudo observacional retrospectivo (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT01587833) patrocinado pela Indústria farmacêutica GlaxoSmithKline, iniciado em 2011 e com estimativa de

finalização em agosto de 2014, que visa desenvolver, testar e divulgar normas metodológicas para a concepção, condução e análise farmacoepidemiológico de estudos aplicáveis a diferentes questões de segurança e obtidos em distintas fontes de dados, objetivando avaliar a associação entre o uso de BDZs e fratura de quadril/fêmur com diferentes desenhos de estudo (descritivo, coorte, caso-controle, série de casos clínicos, cruzado/crossover, e de auto controle).

Assim, não foram identificados estudos clínicos não indexados e, muito menos, em andamento ou concluídos nos sites predeterminados neste e nas bases online de registros internacionais. Pelo contrário, observou-se a preocupação atual de desenvolvimento de projetos de âmbito farmacoepidemiológico para detecção, reorientação e estratégia de contenção desta terapêutica que se trata de uma questão de saúde pública.

7.2 Análise de qualidade metodológica dos estudos

Os vinte e um estudos elegíveis e selecionados para análise de qualidade metodológica, diante de parâmetros predefinidos nesta revisão, encontram-se representados na Tabela 14, contendo dados relevantes extraídos dos mesmos, com ênfase ao desenho do estudo, à faixa etária da população/amostra, à identificação do fármaco BDZ (princípio ativo e dose) utilizado no grupo de intervenção, ao número total de participantes no estudo (N) e distribuído em cada grupo (n), ao período de tratamento, ao período máximo de seguimento/acompanhamento, e, ao foco de tratamento ou diagnóstico (insônia ou ansiedade).

Tabela 14. As características metodológicas dos estudos elegíveis.

Base de dados	Periódico	Referência - Primeiro Autor	Ano	Local	Desenho do estudo	Idade (anos)	N	Intervenção e dose (n)	Controle	Período de tratamento	Período máximo de seguimento	Diagnóstico
Pubmed	J. Clin. Pharmacology	Reeves	1977	EUA	Randomizado, duplo-cego, controlado.	61 a 83	41	1) triazolam 0,25mg (n=14) 2) flurazepam 15mg (n=13)	Placebo (n=14)	4 semanas	4 semanas	Insônia
Pubmed	Int. Clin. Psychopharmacol.	Elie et al	1990	Canadá	Randomizado, duplo-cego, controlado.	60 a 90	44	1) triazolam 0,125mg (n=14) 2) zopiclona 5mg (n=15)	Placebo (n=15)	2 semanas	3 semanas	Insônia
Pubmed	Clinical Therapeutics	Martínez et al	1982	Colômbia	Randomizado, duplo-cego, controlado.	54 a 90	60	1) quazepam 15mg (n=31)	Placebo (n=29)	5 noites	8 noites	Insônia
Pubmed	Drug Intelligence and Clinical Pharmacy	Meuleman et al	1987	EUA	Randomizado, duplo-cego, crossover, controlado.	56 a 97	17	1) difenidramina 50mg (n=17) 2) temazepam 15mg (n=17)	Placebo (n=17)*	5 noites	4 semanas	Insônia
Pubmed	Acta Psychiatr. Scand.	Dehlin et al	1983	Suécia	Randomizado, duplo-cego, crossover, controlado.	66 a 91	26	1) triazolam 0,25mg (n=26) 2) nitrazepam 5mg (n=26)	Placebo (n=26)*	2 semanas	42 dias	Insônia
Pubmed	Current Medical Research and Opinion	Dehlin et al	1995	Suécia	Randomizado, duplo-cego, controlado.	60 a 95	107	1) flunitrazepam 1mg (n=52) 2) zopiclona 5mg (n=50)	Placebo (n=102)*	2 semanas	4 semanas	Insônia
Pubmed	Sleep	Klimm et al	1987	França	Randomizado, duplo-cego, controlado.	> 65	74	1) zopiclona 7,5mg (37) 2) nitrazepam 5mg (37)	Placebo (74)*	1 semana	2 semanas	Insônia
Pubmed	Clinical Therapeutics	Roger et al	1993	França, Bélgica	Randomizado, duplo-cego, controlado.	60 a 96	221	1) triazolam 0,25mg (n=77) 2) zolpidem 5mg (n=70) 3) zolpidem 10mg (n=74)	Placebo (n=221)*	21 noites	4 semanas	Insônia
Pubmed	Br. J. Clin. Pharmac.	Lachnit et al	1983	Austria	Randomizado, duplo-cego, controlado.	57 a 90	46	1) midazolam 15mg (n=23) 2) Vesparax 50mg (n=23)	Placebo (n=23)*	5 dias	7 dias	Insônia
Pubmed	Clinical Therapeutics	Bresolin et al	1988	Itália	Randomizado, duplo-cego, controlado.	66 a 85	63	1) ketazolam 15mg (n=31)	Placebo (n=32)	30 dias	30 dias	ansiedade
Pubmed	Human Psychopharmacol. Clin. Exp.	Morin et al	2003	EUA	Randomizado, duplo-cego, controlado.	>55	60	1) temazepam (n=20) 2) temazepam + TCC (n=20)	Placebo (n=20)	8 semanas	8 semanas	Insônia
Pubmed	J. Clin. Psychopharmacol.	Mouret et al	1990	França	Randomizado, duplo-cego, controlado.	> 60	10	1) zopiclona 7,5mg (5) 2) triazolam 0,25mg (5)	Placebo (n=10)*	15 dias	35 dias	Insônia
Pubmed	J. Clin. Psychopharmacol.	Mamelak et al	1989	Canadá	Randomizado, controlado.	60 a 72	36	1) bromizolam 0,25mg (12) 2) flurazepam 15mg (12)	Placebo (n=12)	14 noites	20 dias	Insônia
Scopus	Drug Development Research	Leppik et al	1997	EUA	Randomizado, duplo-cego, controlado.	59 a 85	335	1) triazolam 0,125mg (n=85) 2) temazepam 15mg (n=84) 3) zolpidem 5mg (n=82)	Placebo (n=84)*	4 semanas	39 dias	Insônia
Scopus	Psychosomatics	Koepke et al	1982	EUA	Randomizado, duplo-cego, controlado.	> 60	220	1) oxazepam 10mg (n=108)	Placebo (n=112)	4 semanas	4 semanas	ansiedade
Scopus	Pharmatherapeutics	Caldwell	1982	EUA	Randomizado, duplo-cego, controlado.	60 a 81	57	1) quazepam 15mg (n=30)	Placebo (n=27)	5 noites	8 noites	Insônia
Scopus	International Psychogeriatrics	Nakra et al	1992	EUA	Randomizado, duplo-cego, controlado.	> 65	45	1) temazepam 15mg 2) temazepam 30mg 3) triazolam 0,125mg 4) triazolam 0,25mg	Placebo	2 dias	2 dias	Insônia
Scopus	J. Clin. Psychopharmacol.	Roth et al	1997	EUA	Randomizado, duplo-cego, controlado.	> 60	30	1) quazepam 7,5mg (n=10) 2) quazepam 15mg (n=10)	Placebo (n=10)	7 noites	11 noites	Insônia
Web of science	J. Clin. Psychopharmacol.	Glass et al	2008	Canadá	Randomizado, duplo-cego, crossover, controlado.	70 a 89	37	1) temazepam 15mg (n=25) 2) difenidramina 50mg (n=25)	Placebo (n=25)	14 noites	14 noites	Insônia
Cochrane	Current Medical Research and Opinion	Bayer et al	1986	País de Gales	Randomizado, duplo-cego, controlado.	67 a 89	89	1) loperazolam 0,5mg (n=31) 2) loperazolam 1mg (n=30)	Placebo (n=28)	5 dias	1 semana	Insônia
Bireme	J. Bras. Psiqu.	Knijnik et al	1990	Brasil	Randomizado, duplo-cego, controlado.	50 a 70	199	1) doxazolam 2mg (n=99)	Placebo (n=100)	4 semanas	4 semanas	ansiedade

Legenda: N=número total de participantes no estudo; n=número de participantes no grupo intervenção e controle; TCC= terapia de comportamento cognitivo.

*Placebo na fase run-in, período de washout (sem medicação) e/ou período de withdrawal (retirada).

7.2.1 Distribuição dos estudos segundo avaliação do risco de viés e sigilo de alocação

A análise de qualidade metodológica que contempla a avaliação do *risco de vieses* (Seleção, Desempenho, Detecção e Atrito), bem como, o processo de *sigilo de alocação*, foi aplicada aos vinte e um estudos identificados como elegíveis cujo detalhe da avaliação crítica foi baseado nos parâmetros preestabelecidos neste (seção 6.6.2), de acordo com o manual cochrane para desenvolvimento de revisões sistemáticas (Cochrane Collaboration, 2011), tratando-se de uma ferramenta singular que não se enquadra em critérios de um *checklist* nem de uma escala, ou seja, não sendo possível a obtenção de uma pontuação final, como geralmente se observa em outras ferramentas (DOWNS; BLACK, 1998; JADAD et al., 1996).

Após análise de qualidade, observou-se que onze (52,28%) estudos foram classificados como apresentando “baixo risco de vieses”, oito (38,09%) como “risco de vieses incerto” e apenas dois (9,52%) como de “alto risco de vieses”.

Os estudos classificados como de “risco de vieses incerto” competem àqueles cujas informações pertinentes não foram mencionadas ou encontravam-se não claras em três ou mais módulos preconizados, envolvendo Seleção (I e II), Desempenho (III), Detecção (VI) e Atrito (V e VI), conforme o modelo descrito por Cochrane Handbook (Cochrane Collaboration, 2011), e, adicionalmente, não sendo considerados significantes a fim de proporcionar um comprometimento do resultado.

Na Tabela 15 encontra-se especificado a avaliação aplicada a cada estudo, onde nos atentamos em apresentar de forma narrativa parâmetros relevantes e determinantes para a tomada de decisão na classificação final relacionada à qualidade metodológica.

Tabela 15. Análise de qualidade metodológica – classificação.

Referência	Risco de vieses							Sigilo de Alocação
	Seleção		Desempenho	Deteção	Atrito		Classificação	
	I	II	III	IV	V	VI	Final	
Bayer e Pathy (1986)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	SIM	SIM	Baixo	Não claro
Bresolin et al. (1988)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	SIM	SIM	Baixo	Não claro
Caldwell (1982)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	Incerto	Não claro
Dehlin e Björnson (1983)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	SIM	SIM	Baixo	Não claro
Dehlin et al. (1995)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	SIM	SIM	Baixo	Não claro
Elie et al. (1990)	SIM	Não claro	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	Incerto	Não claro
Glass et al. (2008)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	Não claro	Não claro	Incerto	Não claro
Klirm et al. (1987)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	SIM	SIM	Baixo	Não claro
Knijnik e D'Arrigo (1990)	SIM	Não claro	SIM	Não mencionado	SIM	SIM	Baixo	Não claro
Koepke et al. (1982)	SIM	Não claro	SIM	Não mencionado	Não claro	SIM	Incerto	Não Claro
Lachnit et al. (1983)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	SIM	SIM	Baixo	Não claro
Leppik et al. (1997)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	SIM	SIM	Baixo	Não Claro
Mamelak et al. (1989)	SIM	Não claro	Não claro	Não mencionado	Não mencionado	Não mencionado	Alto	Não Claro
Martinez e Serna (1982)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	Não claro	Não mencionado	Incerto	Não Claro
Meuleman et al. (1987)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	SIM	SIM	Baixo	Não claro
Morin et al. (2003)	SIM	Não mencionado	Não claro	Não mencionado	Não claro	Não claro	Incerto	Não Claro
Mouret et al. (1990)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	Não claro	Não mencionado	Incerto	Não Claro
Nakra et al. (1992)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	Não	Não mencionado	Alto	Não claro
Reeves (1977)	SIM	Não claro	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	Incerto	Não Claro
Roger et al. (1993)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	SIM	SIM	Baixo	Não claro
Roth et al. (1997)	SIM	Não mencionado	SIM	Não mencionado	SIM	SIM	Baixo	Não claro

Legenda:

I = Descreve o Método usado de Geração Aleatória?

II = Processo de ocultação de Alocação dos Participantes foi descrito?

III = Participantes e Profissionais envolvidos Desconheciam a Intervenção Aplicada?

IV = Responsáveis pelas Análises dos Desfechos desconheciam quais eram os Grupos Intervenção e Controle?

V = Desfechos estão Completos?

VI = Perdas e/ou Exclussões foram descritas e justificadas?

Diante da análise realizada e exposta, vale destacar alguns critérios estabelecidos, incluindo o motivo pelo qual os avaliadores por consenso decidiram pelo contato eletrônico (e-mail) com dois autores, que foram determinantes na inclusão metanalítica, conforme narrativa a seguir.

O estudo de Caldwell (1982) não fez menção sobre ao processo de ocultação da sequência aleatória, nem quanto ao cegamento dos avaliadores de desfecho e, portanto, não houve possibilidade de verificar se os mesmos foram efetivos. Quanto ao viés de atrito, os desfechos foram reportados, sendo dois eventos adversos (dor de cabeça) no grupo *quazepam 15 mg* e três eventos adversos no grupo placebo (dispepsia, náusea e rash). O estudo não menciona se houve ou não perdas ou exclusões da análise.

No estudo desenvolvido por Elie et al. (1990), vale destacar que, referente ao viés de atrito, os desfechos foram reportados nos respectivos grupos porém, quanto às desistências, não há informação se estas ocorreram.

Já em Martinez e Serna (1982), os desfechos foram reportados de forma generalizada, não sendo clara a individualização dos mesmos, ou seja, onze pacientes (seis do grupo *quazepam* e cinco do grupo placebo) relataram eventos adversos, incluindo ataxia, o que foi observado em dois do grupo *quazepam* e um do controle. Outros eventos reportados incluem anorexia, astenia, dor de cabeça e prurido. O estudo não menciona se houve ou não perdas ou exclusões de análise.

No estudo de Reeves (1977), os desfechos foram reportados, mas não quantificados no que compete ao tipo de evento observado. Desta forma, não foi possível incluí-lo na metanálise específica quanto aos desfechos primários de interesse, sendo somente incluso na metanálise geral.

Referente ao estudo de Koepke et al. (1982), quanto ao viés de atrito, os desfechos, incluindo as perdas e exclusões, foram reportados, porém, a informação quanto ao número de pacientes que reportaram eventos adversos não foi mencionada. Como se trata de um estudo antigo cuja publicação foi realizada há 32 anos, optou-se por consenso não efetuar uma tentativa de contato com o autor principal. Os dados referentes às quantidades de relatos de caso (desfechos primários) foram mensurados na revisão metanalítica específica.

Em Nakra et al. (1992), quanto ao método de geração da sequência aleatória, os pacientes receberam tratamento (*temazepam 15 mg* ou *temazepam 30 mg*; ou, *triazolam 0,125 mg* ou *triazolam 0,25 mg*) ou placebo durante 2 dias. O estudo não menciona o método usado para ocultar a sequência aleatória. Referente ao viés de desempenho, o estudo apresentou uma randomização duplo-cega onde tanto os participantes como os profissionais envolvidos desconheciam o tratamento aplicado.

Não há menção quanto ao cegamento dos avaliadores de desfecho e, portanto, não há como verificar se o mesmo foi efetivo durante a pesquisa. Quanto ao viés de atrito, os desfechos não foram reportados, pois o estudo frisou apenas a mensuração dos efeitos cognitivos e psicomotores, não fazendo menção a quaisquer eventos adversos em cada grupo. O estudo não apresenta nenhuma informação quanto à perdas ou exclusão da análise. O processo de sigilo de alocação, por sua vez, não foi descrito, porém, o artigo menciona que se trata de um estudo duplo-cego e randomizado, explanando o período e a aplicação da randomização. Diante desta avaliação, o estudo foi classificado como de alto risco de viés, em virtude da ausência de informação pertinente, principalmente, no que se refere aos desfechos, incluindo perdas e/ou exclusões.

De maneira semelhante, o estudo de Mamelak et al. (1989), principalmente no que se refere ao viés de atrito, não menciona os eventos adversos observados em cada grupo, focando de forma generalizada, sem mensuração, os efeitos vinculados a avaliação do sono, não fazendo menção à perdas ou desistências. Assim, este também foi classificado como de alto risco de viés.

No estudo desenvolvido por Glass et al. (2008), os desfechos foram reportados, bem como, as desistências e seus motivos, porém, dentre os desfechos citados, não foi possível determinar o número de pacientes que relataram eventos, fato este que resultou no contato via e-mail (*jglass@joica.jnj.com*) com o autor principal cuja resposta foi apresentada após duas tentativas (Apêndice E). A autora Dra. Jennifer R. Glass se desculpou por não ser capaz de ajudar com tais informações em virtude de não ter mais acesso aos dados deste estudo e nem conhecimento sobre o arquivo do mesmo. Portanto, diante da ausência de informações que ocasionaram incertezas no que compete, em especial, ao viés de atrito, este estudo não foi considerado na revisão metanalítica geral, sendo somente incluso na metanálise específica referente aos desfechos primários de interesse.

No estudo de Morin et al. (2003), quanto ao viés de atrito, os desfechos foram reportados, bem como, as desistências e seus motivos, porém, dentre os desfechos citados, não foi possível determinar o número de pacientes que os relataram, fato este que necessitou o contato via e-mail (*cmorin@psy.ulaval.ca*) com o autor principal cuja resposta foi apresentada, conforme detalhes presentes na íntegra no Apêndice F. O autor Dr. Charles M. Morin respondeu que tais informações

solicitadas não se encontram mais disponíveis em virtude do artigo ter sido publicado há anos. Portanto, em consequência da ausência de informações que ocasionaram incertezas no que compete, em especial, ao viés de atrito quanto ao número de pacientes que relataram eventos adversos e à quantidade destes observados, tal estudo não foi considerado nesta RS.

No estudo Mouret et al. (1990), os desfechos foram relatados mas não faz menção quanto à desistências ou perdas.

Assim, finalizada a análise de qualidade metodológica, dezoito estudos foram incluídos na etapa subsequente de metanálise, sendo apenas um estudo (MORIN et al., 2003) excluído por falta de informações relevantes e outros dois estudos (MAMELAK et al., 1989; NAKRA et al., 1992) excluídos por serem considerados de alto risco de viés e, conseqüentemente, de baixa qualidade metodológica, com limitações importantes que podem comprometer seriamente os resultados pela ausência de informação no que compete, em especial, aos desfechos e às perdas ou exclusões (Viés de atrito).

Referente a quatro estudos importantes (DEHLIN et al., 1995; GLASS et al., 2008; KOEPKE et al., 1982; LEPIK et al., 1997), apesar de serem excluídos da metanálise geral por ausência de informações pertinentes quanto ao número de participantes que relataram algum evento, foram extraídos dados quantificados sobre desfechos primários relatados para inclusão na metanálise específica.

Já os estudos (CALDWELL, 1982; ELIE et al., 1990; GLASS et al., 2008; KOEPKE et al., 1982; MARTINEZ; SERNA, 1982; MOURET et al., 1990; REEVES, 1977) avaliados como de risco de viés “incerto”, optou-se em consenso pelos avaliadores pela inclusão dos mesmos pois apesar da ausência de informações sobre determinados parâmetros, estes não foram considerados significantes a fim de ocasionar um comprometimento do resultado.

Vale ainda salientar que durante este processo de avaliação da qualidade metodológica observou-se que a maioria dos estudos omite ou não informa com detalhes o método de geração da sequência aleatória e, geralmente, essa ausência pode representar mais uma falha de comunicação do que a constatação de uma estratégia inconsistente de investigação. Partindo desta premissa, consideramos como viável a citação no artigo de ser um estudo *duplo-cego* e *randomizado*, cujos

períodos de alocação das doses terapêuticas e de placebo aplicados encontravam-se descritos.

A tabela 16 mostra uma síntese da classificação dos estudos incluídos no que se refere à avaliação de qualidade metodológica desenvolvida e as explicações aqui apresentadas.

Tabela 16. Classificação final de análise de qualidade metodológica.

Referência	Risco de Vieses	Sigilo de Alocação
Bayer e Pathy (1986)	A	B
Bresolin et al. (1988)	A	B
Caldwell (1982)	C	B
Dehlin e Björnson (1983)	A	B
Dehlin et al. (1995)	A	B
Elie et al. (1990)	C	B
Glass et al. (2008)	C	B
Klimm et al. (1987)	A	B
Knijnenk e D'Arrigo (1990)	A	B
Koepke et al. (1982)	C	B
Lachnit et al. (1983)	A	B
Leppik et al. (1997)	A	B
Mamelak et al. (1989)	B	B
Martinez e Serna (1982)	C	B
Meuleman et al. (1987)	A	B
Morin et al. (2003)*	C	B
Mouret et al. (1990)	C	B
Nakra et al. (1992)	B	B
Reeves (1977)	C	B
Roger et al. (1993)	A	B
Roth et al. (1997)	A	B

Legenda:

Risco de vieses: **A** = Baixo; **B** = Alto; **C** = Incerto.

Sigilo de Alocação: **B** = Não Claro.

* *Morin et al. (2003): estudo excluído da RS pela ausência de informações relevantes que permaneceram após contato com o autor principal.*

7.3 Extração dos dados dos artigos incluídos

7.3.1 Características metodológicas e dados descritivos dos estudos incluídos

A seguir, apresentamos de forma narrativa, as características metodológicas dos dezoito estudos incluídos nesta RS cujos desfechos observados encontram-se detalhados na Tabela 17a e 17b.

➤ **Bayer e Pathy (1986)**

Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, paralelo, placebo-controle referente ao uso de *loprazolam* em pacientes geriátricos (≥ 65 anos) internados e com distúrbios de sono. Participaram do estudo 89 pacientes elegíveis com idade entre 67 e 89 anos. No dia 1 e 2 receberam placebo simples-cego e nos dias 3 a 7 foram randomizados para o período de tratamento duplo-cego, onde receberam placebo (n=28), *loprazolam* 0,5 mg (n=31) ou *loprazolam* 1 mg (n=30). Durante o período de tratamento duplo-cego, 19 pacientes desistiram, sendo 5 do grupo placebo (2 por alta hospitalar, 2 perdas por uso indevido de medicação psicoativa; 1 por falta de eficácia), 7 do grupo *loprazolam* 0,5 mg (4 por alta hospitalar, 1 óbito, 1 perda por uso indevido de medicação psicoativa; 1 efeito adverso), e 7 do grupo *loprazolam* 1 mg (3 por alta hospitalar, 1 óbito, 3 por falta de aderência).

Referente aos eventos adversos observados, o número de pacientes que os reportaram compete a um no grupo placebo (apresentando 2 relatos de confusão mental), 7 no grupo *loprazolam* 0,5 mg (1 fadiga, 3 sensação de estar dopado, 1 fraqueza, 2 tontura/vertigem, 2 confusão) e 5 no grupo *loprazolam* 1 mg (1 instável/desequilíbrio, 1 queda, 3 incontinência urinária).

➤ **Bresolin et al. (1988)**

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com grupo placebo-controle na análise da eficácia e segurança de *ketazolam* no tratamento da ansiedade generalizada. Participaram 63 idosos, com idade entre 66 e 85 anos (idade média de 74 anos), apresentando transtorno de ansiedade generalizada há pelo menos um mês, que receberam por dia *ketazolam* 15 mg (N=31) ou placebo (n=32), durante 15 dias. No final desse período, caso os valores na Escala de Ansiedade de Hamilton diminuíssem em pelo menos 25%, o tratamento permanecia inalterado durante mais 15 dias. Já os pacientes não respondedores, receberam um adicional diário de

ketazolam 15 mg. Durante os 15 dias iniciais, 83% dos pacientes tratados com *ketazolam* e 43% do grupo placebo responderam ao tratamento ($P<0,01$). Durante o segundo período de 15 dias, os valores de ansiedade dos pacientes tratados com *ketazolam* continuaram a diminuir significativamente, enquanto os pacientes que receberam placebo não apresentaram melhora.

Durante o período de tratamento inicial, dois participantes do grupo *ketazolam* 15 mg desistiram do estudo por efeitos indesejados (astenia moderada) e um do grupo controle por gastralgia severa durante o segundo período de tratamento. No total, quatro pacientes do grupo *ketazolam* 15 mg relataram eventos adversos (astenia moderada com duas desistências), 2 pacientes recebendo *ketazolam* 30 mg (astenia moderada) e dois do grupo placebo (astenia moderada, gastralgia).

➤ **Caldwell (1982)**

Estudo randomizado, duplo-cego com placebo-controle na avaliação da eficácia e da segurança de *quazepam* 15 mg em comparação ao placebo em 57 pacientes geriátricos (15 homens e 42 mulheres) ambulatoriais com insônia, de idade entre 60 e 81 anos. O placebo foi administrado em todos os pacientes durante as três primeiras noites, posteriormente acompanhadas por cinco noites de placebo ($n=27$) ou *quazepam* 15 mg ($n=30$). Questionários pós-sono foram completados todos os dias e o investigador e o paciente avaliaram o tratamento no final do estudo. O *quazepam* foi significativamente melhor do que o placebo em todas as medidas de eficácia. Os índices de quantidade e qualidade de sono mostraram que *quazepam* 15 mg produziu uma melhora significativamente maior no sono do que o placebo na primeira noite de tratamento e para o período de tratamento como um todo.

Não houve relatos de reações adversas inesperadas ou graves e, o grupo *quazepam*, não apresentou ataxia ou déficit de coordenação motora. Durante o período de tratamento duplo-cego, cinco pacientes relataram eventos adversos, sendo dois do grupo *quazepam* com dor de cabeça e três do grupo placebo com relato de dispepsia, náusea e rash (exantema).

➤ **Dehlin e Björnson (1983)**

Trata-se de um estudo randomizado, crossover, placebo-controle sobre a eficácia do uso de *triazolam* em comparação ao *nitrazepam* no combate à insônia em pacientes geriátricos internados. Participaram do estudo 40 pacientes (28

mulheres e 12 homens) com idade média de 83 anos (66 – 91 anos). Os pacientes com sequelas de psicose, comprometimento da função cerebral, depressão, dor moderada ou severa, histórico de consumo excessivo de álcool ou outra droga, hipersensibilidade conhecida à BDZ, descompensação cardíaca moderada ou severa, disfunção hepática e clearance de creatinina acima de 110 mmol/L, foram excluídos. Placebo foi aplicado inicialmente durante a fase *run-in* de uma semana. Posteriormente, foram randomizados, recebendo *nitrazepam* 5 mg ou *triazolam* 0,25 mg durante duas semanas. Na quarta e última semana, os pacientes receberam placebo (período de *washout*) por sete dias, acompanhados por um tratamento adicional (crossover) de mais duas semanas.

Catorze pacientes desistiram do estudo durante o período de placebo, sendo 11 pelo sono precário durante a fase de placebo e 3 por hospitalização em virtude de outras enfermidades (câncer de mama, hemorragia cerebral e diabetes descompensada). Dos 26 pacientes remanescentes (17 mulheres e 9 homens), com idade entre 66 e 91 anos, 8 pacientes reportaram eventos adversos no grupo *nitrazepam* (incidência: sonolência=10, coordenação reduzida=1, náusea=3, constipação=3, flatulência=1), 8 no grupo *triazolam* (incidência: inquietação=2, sonolência=4, náusea=2, constipação=3, depressão=1, pesadelo=1, tremor=2), e 7 no grupo placebo (incidência: inquietação=2, sonolência=3, coordenação reduzida=1, náusea=2, tontura=1, dor gástrica=1, pele seca=1, constipação=2) .

➤ **Dehlin et al. (1995)**

Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, na avaliação da eficácia do uso de zopiclona em comparação ao *flunitrazepam* no combate à insônia em pacientes clínicos geriátricos (60 – 95 anos) com foco nos efeitos residuais. Foram incluídos no estudo 107 pacientes que receberam placebo durante a primeira semana, zopiclona 5 mg ou *flunitrazepam* 1 mg na segunda e terceira semana e, na quarta e última, placebo. Os critérios de exclusão foram: insônia por doenças psicóticas, com grave mistenia, insuficiência hepática ou renal severa, síndrome de apneia do sono, hipersensibilidade à BDZ ou zopiclona, em tratamento neuroléptico ou com antidepressivo e histórico de abuso de drogas ou álcool.

Cinco pacientes descontinuaram o estudo na quarta semana, sem qualquer justificativa. Dos 102 pacientes que completaram o estudo, 50 (13 homens, 37

mulheres) foram randomizados para o grupo zopiclona e 52 (17 homens, 35 mulheres) ao grupo *flunitrazepam*, com idade média de 79 anos (60 – 95 anos).

As incidências de eventos adversos relatados no grupo *flunitrazepam* foram vertigem (4), depressão (10), artralgia (5), diarreia (6), dor de cabeça (6); no grupo zopiclona, foram relatados vertigem (10), depressão (7), artralgia (7), diarreia (2), dor de cabeça (2) e; no grupo placebo inicial (n=102), vertigem (3), depressão (6), artralgia (6), dor de cabeça (8), e vomito (9). Já na fase de placebo final (semana 4), os eventos observados foram: vertigem (5), depressão (3), dor de cabeça (3), vomito (3), boca seca (3), mialgia (3), e visão prejudicada (3).

➤ **Elie et al. (1990)**

Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controle, comparando zopiclona com *triazolam* no tratamento de 44 pacientes geriátricos (Entre 60 e 90 anos; idade média de $73 \pm 1,3$ anos), sendo 11 homens e 33 mulheres, com insônia crônica.

Os participantes receberam aleatoriamente zopiclona (5 mg e 7,5 mg), *triazolam* (0,125 mg e 0,25 mg) ou placebo. Após um período de três dias simples-cego, os respondedores placebo foram excluídos e 48 pacientes foram posteriormente tratados com o placebo (n=15), zopiclona 5 mg (n=15) ou *triazolam* 0,125 mg (n=14). A dose inicial foi aumentada (zopiclona 7,5 mg e *triazolam* 0,25 mg) quando indicado no fim da primeira semana e se manteve constante na sequência. No final da terceira semana de tratamento duplo-cego, uma fase simples-cega com placebo foi aplicada nos últimos quatro dias para avaliar os efeitos de retirada (*withdrawal*) das intervenções. Os resultados confirmaram a segurança e a eficácia de ambos os fármacos em relação ao placebo durante a administração ativa. Atividade hipnótica foi máxima com zopiclona 7,5 mg e *triazolam* 0,25 mg. A eficácia da droga foi encontrada constante ao longo da administração de três semanas tanto para *triazolam* quanto para zopiclona. Durante o período de retirada, efeito rebote não foi observado, porém, as intervenções ativas foram significativamente inferiores em comparação ao placebo durante o primeiro dia de duração para o início do sono, a profundidade e a qualidade do sono. Referente ao *triazolam*, alguns efeitos persistiram até o terceiro dia da retirada.

Cinco pacientes do grupo zopiclona e três do grupo *triazolam* reportaram redução de sonhos, apresentando uma diferença significativa no grupo zopiclona em

comparação ao placebo ($P<0,02$). Cinco pacientes em terapia com zopiclona e um do grupo placebo reportaram sabor amargo ($P<0,06$). Pesadelos ocorreram com cinco pacientes, mas não foram atribuídos a qualquer tratamento.

➤ **Klimm et al. (1987)**

Um estudo randomizado, duplo-cego, comparando zopiclona com *nitrazepam* no tratamento de 74 pacientes geriátricos (> 65 anos; idade média de 73.2 ± 1.54 anos), sendo 15 homens e 59 mulheres, com insônia crônica. O estudo teve duração de 14 dias, sendo que durante a primeira semana, os grupos receberam placebo e, na segunda, foi administrado aleatoriamente zopiclona 7,5 mg ($n=37$) ou *nitrazepam* 5 mg ($n=37$).

Ocorreram duas perdas de seguimento, uma no grupo *nitrazepam* onde o paciente deixou de tomar a cápsula antes do término do estudo devido a efeito colateral (confusão) e, o outro, do grupo zopiclona que interrompeu o uso da cápsula pois não apresentava mais insônia. Estes dois pacientes foram incluídos na análise estatística. O estudo finalizou com 36 pacientes em cada grupo.

Referente aos eventos adversos observados, ambas as intervenções ativas foram bem toleradas ao longo do estudo, embora um paciente no grupo *nitrazepam* foi retirado devido a confusão mental grave. Objetivando os eventos adversos relacionados ao uso do BDZ *nitrazepam* (N) em comparação ao placebo (P), foram relatados: boca seca ($N=0$, $P=1$), gosto amargo ($N=0$, $P=2$), confusão ($N=1$, $P=0$), fadiga ($N=1$, $P=0$), gastralgia ($N=0$, $P=3$) e distúrbios do sono ($N=0$, $P=7$).

➤ **Knijnik e D'Arrigo (1990)**

Estudo randomizado, duplo-cego, com placebo-controle desenvolvido para comparar o uso de *cloxazolam* versus placebo em pacientes idosos com idade de 50 a 70 anos, portadores de neurose de ansiedade. Foram incluídos 199 participantes (99 mulheres e 100 homens) que receberam aleatoriamente placebo ($n=100$) ou *cloxazolam* 2 mg ($n=99$) de duas a três vezes ao dia, no período de quatro semanas.

Foram excluídos do estudo pacientes apresentando miastenia grave, síndrome de apnéia do sono, hipersensibilidade conhecida a outros BDZs, hepatopatias e nefropatias graves, retenção urinária, diabetes, hipertireoidismo, síndrome orgânica cerebral severa, retardo mental severo, epilepsia ou lobotomia, pacientes psicóticos

ou com manifestações psicóticas e aqueles estivessem em terapia concomitante com qualquer outra droga psiquiátrica.

Dos 199 participantes, houve perda de 68 (34%), sendo 52 (76,5%) do grupo placebo e 16 (23,5%) do grupo do *cloxazolam*. Os motivos de abandono do estudo antes de completar as quatro semanas de tratamento referem-se à falta de retorno à consulta (6 do *cloxazolam*, 23 do placebo), falta de aderência ao tratamento (6 do placebo), outras patologias (1 do placebo), efeitos colaterais (1 do *cloxazolam*) e sem resposta terapêutica (5 do *cloxazolam*, 22 do placebo).

Com relação aos eventos adversos, o grupo placebo não os apresentou e, no grupo *cloxazolam*, após a primeira semana de tratamento, as queixas mais comumente registradas foram: boca seca (8), cefaléia (1), mal-estar (1), sensação de peso na cabeça (1), sonolência (7), tontura (4) e vômito (1). A incidência de eventos adversos na primeira semana foi da ordem de 21% (21 casos dos 99 incluídos no grupo *cloxazolam*). Com a continuidade do tratamento, tais efeitos foram diminuindo e/ou desaparecendo e, ao final da quarta semana, somente oito pacientes (10,55%) ainda apresentavam: boca seca (4), cefaléia (1), mal-estar (1), sensação de peso na cabeça (1) e tontura (2). Tais eventos adversos desapareceram espontaneamente, na quase totalidade dos casos, pela diminuição da dosagem, ocorrendo apenas um caso de interrupção do tratamento por causa do efeito colateral.

Verificou-se que a melhora da ansiedade obtida pelo *cloxazolam* foi significativamente maior que a resultante do grupo placebo ($p < 0,001$).

➤ **Lachnit et al. (1983)**

Trata-se de um estudo randomizado e duplo-cego na avaliação de *midazolam* 15 mg em comparação à Vesparax® (UCB Pharma S. A., Bruxelas, BX, Bélgica) – associação de hidroxizina 50 mg, bralobarbital 50 mg e secobarbital 150 mg – em pacientes idosos com insônia. Foram incluídos 46 pacientes (15 homens e 31 mulheres) com idade entre 57 e 90 anos (média de 77 anos) que receberam inicialmente dois dias de placebo ($n=46$), acompanhados por tratamento randômico ativo de *midazolam* ($n=23$) ou Vesparax® ($n=23$) por cinco dias.

Três pacientes descontinuaram o tratamento ativo por desconforto (um do grupo *midazolam* e dois do grupo *vesparax*). Os pacientes que reportaram eventos

adversos foram 5 no grupo *midazolam*, 12 no grupo Vesparax[®], e 6 pacientes durante a fase inicial de placebo.

A incidência de eventos adversos observados no grupo *midazolam* foram vertigo (3), desconforto (1), confusão (3), agitação (1), descompensação cerebral (2), queda/queda do leito (1), e; no grupo vesparax, vertigo (2), desconforto (2), confusão (2), agitação (2), descompensação cerebral (2), queda/queda do leito (3), dor de cabeça (1), sonolência (5), disartria (1), ataxia (5) e vomito (1).

➤ Leppik et al. (1997)

Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controle na avaliação da eficácia do uso de zolpidem, *triazolam* e *temazepam* no combate à insônia em pacientes idosos. Foram incluídos participantes entre 59 e 85 anos com insônia crônica há pelo menos três meses, sendo excluídos aqueles com instabilidade médica ou retardo mental, em uso de medicação investigacional há 30 dias antes de começar o estudo, uso de medicação regular de efeito hipnótico ou que pode interferir na absorção ou metabolismo do BDZ, hipersensibilidade à BDZ, história de abuso de álcool e outras drogas, e sintomas de apneia.

Foram incluídos 457 pacientes que completaram a fase *run-in* simples-cega de administração de placebo por uma semana. Destes, 335 foram randomizados para tratamento com zolpidem 5 mg (n=82), *triazolam* 0,125 mg (n=85), *temazepam* 15 mg (n=84) e placebo (n=84) durante 4 semanas (28 dias) e, seguido de 4 dias simples-cego placebo (período de *withdrawal*).

Com relação às perdas e desistências, um paciente faleceu durante o estudo devido a infarto de miocárdio, apresentando histórico prévio e fumante. Dezoito pacientes, durante a fase de randomização duplo-cega, desistiram do estudo devido à eventos adversos, sendo dois do grupo zolpidem, cinco do *triazolam* (dor de cabeça, letargia, dor no peito, diarreia e sonolência), 5 do *temazepam* (tontura, asma, vertigem, amebíase e acidente automobilístico) e 6 do grupo placebo (dor na virilha, bursite, fratura de quadril, infecção de ouvido, sonolência e náusea).

O número de eventos adversos relatado: no grupo *triazolam* – dor de cabeça (22), mialgia (7), sonolência (7), náusea (6), infecção do trato respiratório superior (2), dispepsia (3), nervosismo (7), artralgia (5) e fadiga (2); no grupo *temazepam* – dor de cabeça (18), mialgia (8), sonolência (10), náusea (4), infecção do trato

respiratório superior (7), dispepsia (5), nervosismo (3), e fadiga (5) e; no grupo placebo – dor de cabeça (16), mialgia (9), sonolência (3), náusea (6), infecção do trato respiratório superior (7), dispepsia (7), nervosismo (4), artralgia (3) e fadiga (1).

➤ **Martinez e Serna (1982)**

Estudo randomizado, duplo-cego com placebo-controle na avaliação da eficácia do uso de *quazepam* em comparação ao placebo no tratamento da insônia. Foram incluídos no estudo 60 idosos (12 homens e 48 mulheres), entre 54 e 90 anos (sendo 68% dos participantes com idade ≥ 65 anos), que receberam de forma aleatória *quazepam 15 mg* (N=31) ou placebo (n=29). Os pacientes receberam tratamento ou placebo durante cinco noites consecutivas, após um período baseline de três noites que consistiu no recebimento simples-cego de placebo. Os dados sobre a eficácia e segurança foram coletados através de questionários pós-sono, exames físicos e neurológicos, eletrocardiogramas, eletroencefalogramas e exames laboratoriais de rotina. De acordo com relatórios do paciente, a quantidade e qualidade do sono foram significativamente melhores ($P < 0,01$) no grupo *quazepam* do que no grupo placebo. O investigador também avaliou o *quazepam* como o melhor tratamento. Onze pacientes, seis do grupo *quazepam* e cinco do grupo placebo, relataram eventos adversos, incluindo ataxia que foi observado em dois do grupo *quazepam* e um do controle. Outros eventos reportados incluíram anorexia, astenia, dor de cabeça e prurido.

➤ **Meuleman et al. (1987)**

Estudo randomizado, duplo-cego, crossover, placebo-controle comparando *temazepam* com difenidramina no tratamento de 17 pacientes geriátricos (Entre 56 e 97 anos; idade média de $78,1 \pm 11$ anos), apresentando distúrbios de sono.

O estudo teve uma duração de quatro semanas. Na primeira semana, testes de função cognitiva e psicomotora foram aplicados aos participantes para evitar qualquer efeito de aprendizagem associados aos mesmos. Para as três semanas subsequentes, receberam de forma duplo-cega, cruzada, uma dose de *temazepam 15 mg*, difenidramina 50 mg ou placebo. Cada agente foi administrado por cinco noites, com duas noites de placebo (período de *washout* de 72 horas) para posterior cruzamento aleatório das intervenções.

Dos 17 participantes, dois descontinuaram o estudo (um durante a primeira semana e, o outro, durante a segunda) por vontade própria vinculada à exigência do teste de função neurológica aplicado e, um terceiro participante teve uma queda e fraturou a bacia durante a primeira semana de tratamento no grupo *temazepam*.

Catorze participantes concluíram o estudo. O número de casos onde os participantes apresentaram sonolência excessiva durante o dia, correspondeu a quatro no grupo *temazepam*, cinco no difenidramina e nenhum no placebo. Adicionado a estes casos de hipersonolência, foram registrados quatro episódios de diminuição evidente do estado mental, sendo dois participantes do grupo *temazepam* e dois do difenidramina. Um participante teve letargia severa após a terceira noite de tratamento com *temazepam* e difenidramina, sendo necessária a interrupção de cada hipnótico por duas noites. Este participante estava fazendo uso concomitante do antidepressivo desipramina 25 mg/dia. Devido à letargia, o mesmo não pode fazer o teste de função neurológica.

➤ **Mouret et al. (1990)**

Trata-se de um estudo randomizado e duplo-cego cujo objetivo foi comparar o uso de zopiclona versus *triazolam* no tratamento da insônia em pacientes grátricos acima de 60 anos. Foram incluídos 10 pacientes com insônia há pelo menos 3 meses, sendo randomizados 5 no grupo zopiclona 7,5 mg e 5 no grupo *triazolam* 0,25 mg. O estudo apresentou uma duração de 35 dias cujo período duplo-cego foi dividido em três etapas: Dia 0 a 9 – período ambulatorial, sendo do dia 0 a 5 os pacientes faziam uso em casa do hipnótico habitual (*nitrazepam* 5 mg), e, do dia 6 a 9 iniciavam o uso de placebo (*washout*). Dia 10 a 31 – período de internação, sendo do dia 10 a 13 período onde todos receberam placebo e, do dia 14 a 28, foram randomizados para grupo zopiclona ou *triazolam*, acompanhados posteriormente (dia 29 a 31) de placebo (*withdrawal*). Do dia 32 a 35 – período ambulatorial final, todos receberam placebo.

Referente aos eventos adversos, apenas ocorreram no grupo zopiclona, sendo relatado o efeito “boca seca” por dois pacientes e “palpitações” por um paciente. Já no grupo em uso de BDZ *triazolam*, não houve incidência de relatos.

➤ **Reeves (1977)**

Trata-se um estudo randomizado, duplo-cego, com controle-placebo que avaliou a eficácia do princípio ativo *triazolam* 0,25 mg em comparação ao *flurazepam* 15 mg no tratamento de 41 participantes geriátricos, entre 61 e 83 anos de idade, apresentando insônia. Foram excluídos do estudo pacientes psicóticos, com problemas emocionais ou psicológicos; em terapia com outro sedativo ou hipnótico; apresentando dor moderada ou severa; acometidos com doença neurológica, hematológica, hepática, renal, cardiovascular ou outra enfermidade grave sem um controle ideal; e, aqueles com sensibilidade conhecida à terapia com BDZs. O estudo teve alocação randômica da qual fora igualmente distribuído *triazolam*, *flurazepam* e placebo através de cápsulas de aparência idêntica. A duração do estudo foi de 4 semanas, sendo que dos 41 participantes, quatro não puderam ser incluídos nas avaliações de eficácia por várias razões, que não estavam relacionadas à efeitos indesejáveis das intervenções. Três correspondiam ao grupo *triazolam* e um do grupo *flurazepam*. Adicionalmente a estes, dois pacientes do grupo controle desistiram em consequência da falta de eficácia e dos eventos adversos, respectivamente. Estes não foram incluídos na avaliação de eficácia, porém, todos foram considerados na avaliação de segurança e eventos adversos.

O grupo *triazolam* apresentou 14 participantes (11 mulheres e 3 homens) com idade média de 68,6 anos (63 a 78 anos); o grupo *flurazepam* teve 13 participantes (8 mulheres e 5 homens) com idade média de 69,6 anos (61 a 83 anos); e, o grupo placebo-controle com 14 participantes (8 mulheres e 6 homens) com idade média de 70,4 anos (61 a 81 anos). Não houve diferenças significativas entre os três grupos de tratamento quanto aos seus padrões de sono habituais ou às características populacionais. Referente à análise das variáveis de eficácia, observou-se que *triazolam* foi significativamente superior ao placebo ($P=0,01$) e, significativamente superior ao *flurazepam* na variável “duração do sono” ($P=0,01$), bem como, nas demais variáveis mas sem valor significativo. Já o *flurazepam* foi superior ao placebo apenas em duas variáveis, “início do sono” ($P=0,05$) e “qualidade do sono” ($P=0,05$).

Os eventos adversos foram reportados em cada grupo. No grupo *triazolam*, 8 participantes relataram 17 eventos adversos; no grupo *flurazepam*, seis relataram 11 eventos adversos, e; no grupo controle, quatro participantes relataram cinco eventos. Um participante do grupo controle desistiu devido aos eventos adversos. A

sonolência foi o evento adverso mais frequente; outros incluíram: dor de cabeça, vertigem/tontura, ataxia (falta de coordenação motora), gosto ruim, xerostomia, fraqueza, constipação intestinal, agitação, visão prejudicada, aborrecimento e zumbido.

➤ **Roger et al. (1993)**

Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado na avaliação de zolpidem em comparação à *triazolam* em pacientes idosos com insônia. Pacientes internados incluídos no estudo, com idade entre 60 e 96 anos, que apresentavam insônia com necessidade de medicação há pelo menos 3 meses, sendo excluídos aqueles com insuficiência respiratória ou cardíaca, doença severa, histórico de acidente cerebrovascular ou isquêmico ou em uso atual de BDZ.

Os pacientes receberam placebo (n=221) durante três noites (período de *washout*), acompanhados por 21 noites de tratamento randômico de zolpidem 5 mg (n=70), zolpidem 10 mg (n=74) ou *triazolam* 0,25 mg (n=77) e, posteriormente, por 7 noites de placebo (*withdrawal*). Foram selecionados 221 pacientes, sendo 218 randomizados para os grupos e 205 completaram o estudo. Treze pacientes desistiram do estudo, sendo três destes na fase de placebo (um por vontade própria e dois por razões administrativas) e o restante no período de tratamento ativo. Cinco do grupo zolpidem 5 mg, um do grupo zolpidem 10 mg e um do *triazolam* 0,25 mg desistiram por falta de eficácia. Dois pacientes do grupo *triazolam* desistiram por intolerância à eventos adversos (um com agitação noturna e pesadelos adicionados à sensação de morte eminente; e outro com mal-estar e tremor generalizado) e um do grupo zolpidem 5 mg devido à doença intercorrente (embolismo pulmonar).

Com relação aos eventos adversos, 11 pacientes do grupo zolpidem 5 mg, 8 do zolpidem 10 mg e 16 do *triazolam* os reportaram, sendo no grupo zolpidem 5 mg – pesadelos (2), concentração prejudicada ou sonolência (2), fadiga (1), agitação (1), visão prejudicada (1), retardo psicomotor (1); no grupo zolpidem 10 mg - pesadelos (3), fadiga (1), agitação (3), falta de eficácia (1), e; no grupo *triazolam* - pesadelos (2), concentração prejudicada (1), queda (1); confusão (3), agitação (2), retardo psicomotor (1), fala noturna incoerente (1), fraqueza nas pernas (1).

➤ **Roth et al. (1997)**

Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego com placebo-controle na avaliação da eficácia e da segurança de doses reduzidas do *quazepam* em 30 participantes idosos (15 homens e 15 mulheres) acima de 60 anos de idade (65,9 +/- 4,6 anos), com insônia crônica. Estes foram randomizados para receber placebo (n=10), 7,5 mg (n=10) ou 15 mg de *quazepam* (n=10). Depois de duas noites de placebo, cada participante recebeu a dose apropriada para sete noites consecutivas, que foi seguida por duas noites de recuperação de placebo. Ambas as doses aumentaram o tempo total de sono em relação ao placebo, durante as fases de início (1ª e 2ª noite) e tardias (6ª e 7ª noite) de tratamento. A baixa dose reduziu a latência do sono durante a fase final, enquanto que a alta dose reduziu a latência do sono em ambas às fases de tratamento inicial e tardia. Estes efeitos hipnóticos observados para ambas as doses não diminuíram ao longo das sete noites de administração repetida. Houve também uma permanência do efeito hipnótico durante as duas noites de recuperação com placebo para ambas as doses. As análises das concentrações plasmáticas de *quazepam* e seus metabólitos sugeriram que os efeitos dos fármacos continuaram sobre o sono durante a fase de recuperação com placebo devido ao metabólito *desalquilflurazepam*. Na avaliação de segurança realizada por meio de avaliação de eventos adversos e questionários pós-sono, os efeitos colaterais relatados foram considerados moderados e não relacionados à droga investigacional. Um paciente relatou o evento adverso “mãos e pernas dormentes” e outro, “dor nas costas”, ambos do grupo *quazepam* 7,5 mg. No grupo controle, teve relato de um evento - dor de cabeça. Dois pacientes do grupo *quazepam* 7,5 mg relataram aumento da pressão arterial e, com relação à sonolência ou cochilo, foram relatados por dois pacientes do grupo placebo, dois do grupo *quazepam* 15 mg e quatro pacientes do grupo *quazepam* 7,5 mg.

Referente ao estudo de Koepke et al (1982), apesar do mesmo não ser incluído na metanálise geral, a presença das incidências de desfechos primários reportados foram utilizadas na metanálise específica e, assim, nos atentamos em mostrar as suas características, conforme narrativa a seguir.

➤ **Koepke et al. (1982)**

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego com placebo-controle foi desenvolvido para avaliar a eficácia e segurança do *oxazepam* em comparação ao placebo em pacientes idosos com ansiedade moderada ou severa. Foram incluídos 220 participantes acima de 60 anos de idade (idade média de 67,5) que receberam aleatoriamente *oxazepam* 10 mg (n=108) ou placebo (n=112) durante a primeira semana e; na segunda, terceira e quarta semana de estudo, o grupo controle continuava recebendo placebo e o grupo da intervenção poderia receber uma dosagem flexível de *oxazepam* com o limite de um comprimido de 15 mg, 2 a 4 vezes por dia, no máximo. Todavia, a maioria dos pacientes receberam 15 mg, três vezes por dia, durante as três semanas.

Dos 220 pacientes, 182 completaram as quatro semanas de tratamento. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação às desistências. Referente aos 38 pacientes que não completaram o estudo, 17 do grupo *oxazepam* e 21 do placebo, as razões para tal estavam relacionadas à: efeitos colaterais (cinco pacientes com *oxazepam* e sete com placebo), fatores administrativos e falta de aderência durante o estudo. Um paciente do *oxazepam* e três com placebo foram retirados do estudo em consequência da condição precária de saúde dos mesmos.

Foram registrados somente os efeitos colaterais atribuídos e relatados voluntariamente pelo paciente ao tratamento onde se observou que a incidência de eventos adversos para o grupo *oxazepam*, em particular sonolência, foi bastante baixa, e não significativamente diferente do grupo placebo.

Considerando todos os eventos adversos reportados durante o tratamento, independente se alguns dos mesmos já haviam sido relatados no pretratamento, constaram no grupo *oxazepam* (n=108) a presença de sonolência (13), xerostomia (4), náusea e vômito (3), tontura/vertigem (2), fadiga (2), letargia (2), dor epigástrica (2), dificuldade de concentração (2), dor de cabeça (1) e eventos diversos (15); e, no grupo placebo (n=112) a presença de sonolência (5), xerostomia (1), tontura/vertigem (3), fadiga (2), dor de cabeça (2) e eventos diversos (21).

Já com relação aos estudos de Glass et al. (2008) e Morin et al. (2003), apesar dos mesmos terem sido considerados potencialmente relevantes, o primeiro foi incluído apenas na avaliação metanalítica de desfechos primários, enquanto o segundo, não foi incluído nesta RS pela ausência de informações pertinentes e das quais permaneceram sem esclarecimento após contato com o respectivo autor. Segue na sequência uma breve narrativa sobre as características dos mesmos.

➤ **Glass et al. (2008)**

Trata-se de um estudo randomizado, crossover, duplo-cego com placebo-controle que comparou o tratamento de 14 noites com *temazepam* 15 mg, difenidramina 50 mg e placebo em idosos com insônia (idade média de 73,9 anos; intervalo de 70-89 anos). Mensurações de desfechos primários foram realizadas através das avaliações subjetivas de sono registradas em diários e, os secundários, relacionam-se ao comprometimento psicomotor e perda da memória do dia seguinte. Os resultados mostraram melhora do sono com *temazepam* 15 mg em comparação ao placebo referente à qualidade do sono (valor médio, $3,3 \pm 0,9$ vs $2,9 \pm 0,8$; $P=0,03$), tempo total de sono ($6,9 \pm 1$ horas vs $6,3 \pm 1,3$ horas; $P=0,02$), número de despertares ($1,5 \pm 1,3$ vs $2,0 \pm 1,2$; $P<0,001$), e, latência de início do sono (25 ± 22 minutos vs 37 ± 25 minutos; $P=0,03$). As melhorias foram observadas no tratamento com difenidramina em comparação ao placebo somente no número de despertares (média de $1,7 \pm 1,1$ vs $2 \pm 1,2$; $P<0,05$). O número de eventos adversos notificados foi semelhante após todos os tratamentos, embora tenha ocorrido uma diminuição durante o tratamento com *temazepam*. Os resultados indicaram que *temazepam* foi mais eficaz do que a difenidramina, quando comparado com placebo nas doses testadas, embora esta vantagem seja diminuída pelo risco de quedas associadas ao uso de *temazepam*. A escolha do agente para uso em idosos deve-se considerar tais benefícios e riscos relativos.

Dos 169 pacientes selecionados, 37 foram elegíveis. Vinte e cinco pacientes foram incluídos no estudo e vinte (10 homens e 10 mulheres) completaram o primeiro braço do estudo. Cinco participantes desistiram do estudo. Um paciente teve um derrame não relacionado à medicação do estudo; e outro achou os procedimentos do estudo muito cansativos. As desistências ocorridas em cada grupo de tratamento incluíram: dois do grupo *temazepam* (tontura/vertigem e queda

resultando em ferimentos leves), e um do grupo placebo (falta de eficácia). Quanto à aderência, 18 pacientes tiveram 100% de *compliance* e dois pacientes não tomaram uma noite *temazepam* e placebo, respectivamente, tendo 93% de *compliance*.

Os eventos adversos observados no grupo *temazepam* incluem, com relação ao nome do evento e a quantidade de relato: ansiedade (3), fadiga (10), sonolência (6), perda de memória (3), dificuldade de concentração (1), boca ou garganta seca (12), vertigem ou tontura (3), perda de equilíbrio ou dificuldade de andar (8), dor de cabeça (5), azia (2), náusea (1), flatulência ou inchaço abdominal (2), fraqueza generalizada (1), fraqueza muscular/dor (4), articulação rígida/dor (4), dor no peito (2), abdominal/dor nas costas (4), outros – gosto ruim ao caminhar (1), refluxo (1) e esquecimento (1); e, no grupo *placebo*, ansiedade (1), fadiga (8), sonolência (8), perda de memória (2), dificuldade de concentração (3), boca ou garganta seca (13), garganta ou língua dolorida (4), vertigem ou tontura (2), perda de equilíbrio ou dificuldade de andar (5), dor de cabeça (1), azia (2), flatulência ou inchaço abdominal (6), fraqueza generalizada (1), fraqueza muscular/dor (3), articulação rígida/dor (8), dor no peito (3), abdominal/dor nas costas (6), outros - dor de garganta (1) e de estômago (1), sintomas do resfriado (2).

➤ **Morin et al. (2003)**

Trata-se de um estudo randomizado e controlado que analisa a incidência de eventos adversos da utilização do princípio ativo *temazepam* em idosos (idade média de 65 anos) com insônia crônica e examina se a adição de terapia cognitivo-comportamental (TCC) está associada a uma diminuição de eventos adversos com o uso minimizado de medicamento. Sessenta pacientes com insônia crônica primária foram randomizados para *temazepam* (n=20), placebo (n=20) ou *temazepam* adicionado com TCC (n=20). Os dados de avaliações médicas semanais e de diários de sono dos pacientes foram usados para avaliar os eventos adversos, a dose (7,5 a 30 mg) das quais os mesmos ocorreram, e os padrões de consumo de medicamento ao longo de 8 semanas de tratamento.

Dos 60 participantes incluídos no estudo, 54 completaram o tratamento (17 do grupo *temazepam*, 18 do placebo e 19 do grupo de combinação). Três pacientes desistiram devido à gravidade dos eventos adversos (dois do grupo *temazepam* e um do grupo da combinação), dois devido à falta de benefício (um do placebo e um

do *temazepam*), e um em relação ao placebo, devido à apreensão relativa à medicação. Nenhum efeito adverso foi observado em apenas um paciente (no grupo de combinação). O número médio de queixas relatadas por paciente para todos os eventos adversos foi de 21,8 (intervalo 1-80) de um máximo possível de 238 (ou seja, 34 questões vs 7 semanas de avaliação). O número médio de eventos adversos por paciente foi 18,8 para o grupo *temazepam*, 25,6 para o placebo grupo e 21 para o grupo combinado. Como tal, 60% de todos os pacientes relataram menos de 20 reclamações durante o período de tratamento (*temazepam*, 11; placebo, 9; combinação, 12), 15% relataram entre 20 e 30 eventos adversos (*temazepam*, 2; placebo, 4; combinação, 2), enquanto os restantes 25% relataram mais de 30 (*temazepam*, 4; placebo, 5; combinação, 4). Não houve diferença significativa entre condições sobre as proporções dos eventos adversos (número relatado de queixas pelo número total de possíveis eventos adversos relatados). Concluiu-se que o medicamento *temazepam* trata-se de um hipnótico seguro para utilização pelos idosos durante um período de tratamento de 8 semanas. A adição de intervenção cognitivo-comportamental reduziu a quantidade de medicação utilizada e a incidência de eventos adversos, com melhorias comparáveis de sono.

As Tabelas 17a e 17b, na sequência, mostram uma síntese dos dezenove estudos selecionados, incluindo os eventos adversos observados durante o desenvolvimento dos mesmos.

Tabela 17a. Mensuração dos tipos de desfechos relatados.

Estudo	BDZ	Grupo Ativo		Grupo controle		Eventos Adversos	Duração do Estudo
		N	n	N	n		
Bayer 1986 (a)	<i>loprazolam 0,5 mg</i>	31	7	28	1	Fadiga, apático ("dopado"), fraqueza, vertigem/tontura, confusão.	1 semana
Bayer 1986 (b)	<i>loprazolam 1 mg</i>	30	3	28	1	Fadiga, oscilação de mobilidade, queda, incontinência urinária.	1 semana
Bresolin 1988	<i>ketazolam 15 mg</i>	31	6	32	2	Astenia moderada, gastralgia severa.	30 dias
Caldwell 1982	<i>quazepam 15 mg</i>	30	2	27	3	Dor de cabeça, dispepsia, náusea e rash (exantema).	8 noites
Dehlin 1983 (a)	<i>triazolam 0,25 mg</i>	26	8	26	7	Insônia, sonolência, náusea, dor gástrica, constipação, depressão, pesadelo, tremor.	42 dias
Dehlin 1983 (b)	<i>nitrazepam 5 mg</i>	26	8	26	7	Sonolência, diminuição da coordenação, náusea, constipação, flatulência.	42 dias
Dehlin 1995*	<i>flunitrazepam 1 mg</i>	52	31	102	32	Vertigem, depressão, artralgia, diarreia, dor de cabeça, vômito, boca seca, mialgia, visão prejudicada.	4 semanas
Elie 1990	<i>triazolam 0,125 mg</i>	14	0	15	1	Sabor amargo.	3 semanas
Glass 2008*	<i>temazepam 15 mg</i>	25	74	25	79	Ansiedade, fadiga, sonolência, perda de memória, dificuldade de concentração, boca ou garganta seca, vertigem ou tontura, perda de equilíbrio ou dificuldade de andar, dor de cabeça, azia, náusea, flatulência ou inchaço abdominal, fraqueza generalizada, fraqueza muscular/dor, articulação rígida/dor, dor no peito, abdominal/dor nas costas, gosto ruim ao caminhar, refluxo, esquecimento, dor de garganta, dor de estômago, sintomas do resfriado.	14 noites
Klimm 1987	<i>nitrazepam 5 mg</i>	37	2	74	13	Boca seca, gosto amargo, confusão, fadiga, gastralgia e distúrbios do sono.	2 semanas
Knijnik, D'Arrigo 1990	<i>clonazepam 2 mg</i>	99	21	100	0	Boca seca, cefaléia, mal-estar, sensação de peso na cabeça, sonolência, tontura e vômito.	4 semanas
Koepke 1982*	<i>oxazepam 10mg</i>	108	46	112	44	Sonolência, xerostomia, náusea e vômito, tontura/vertigem, fadiga, letargia, dor epigástrica, dificuldade de concentração, dor de cabeça e eventos diversos.	4 semanas
Lachnit 1983	<i>midazolam 15 mg</i>	23	5	46	6	Vertigem, desconforto, confusão, agitação, descompensação cerebral, queda do leito.	7 dias
Leppik 1997 (a)*	<i>triazolam 0,125 mg</i>	85	54	84	47	Dor de cabeça, mialgia, sonolência, náusea, infecção do trato respiratório superior, dispepsia, nervosismo, artralgia e fadiga.	39 dias
Leppik 1997 (b)*	<i>temazepam 15 mg</i>	84	56	84	47	Dor de cabeça, mialgia, sonolência, náusea, infecção do trato respiratório superior, dispepsia, nervosismo e fadiga.	39 dias

Legenda:

N=número de participantes no grupo.

n=número de participantes que relataram eventos adversos.

* Glass et al. (2008), Leppik et al. (1997), Dehlin et al. (1995) e koepke et al. (1982) – o "n" corresponde ao número total de eventos adversos e não ao número de participantes que o(s) relataram. A ausência desta informação fez com que os mesmos não fossem incluídos na metanálise geral.

Tabela 17b. Mensuração dos tipos de desfechos relatados.

Estudo	BDZ	Grupo Ativo		Grupo controle		Eventos Adversos	Duração do estudo
		N	n	N	n		
Martinez; Serna 1982	<i>quazepam 15 mg</i>	31	6	29	5	Ataxia, anorexia, astenia, dor de cabeça e prurido.	8 noites
Meuleman 1987	<i>temazepam 15 mg</i>	17	8	17	0	Queda com fratura de bacia, hipersonolência, diminuição evidente do estado mental, e letargia severa.	4 semanas
Morin 2003*	<i>temazepam (7,5 – 30 mg)</i>	20	?	20	?	Sonolência, sedação residual, letargia, fraqueza, fadiga, dor de cabeça, ansiedade, concentração prejudicada, agitação, excitabilidade, estado de confusão, concentração debilitada, diarreia, náusea/vômito, vertigem/tonitura, síncope, constipação, falta de ar, pesadelos.	8 semanas
Mouret 1990*	<i>triazolam 0,25 mg</i>	5	0	10	0	Não evidenciado.	35 dias
Reeves 1977 (a)	<i>triazolam 0,25 mg</i>	14	8	14	4	Sonolência, dor de cabeça, vertigem/tonitura, ataxia (falta de coordenação motora), gosto ruim, xerostomia (boca seca), fraqueza, constipação intestinal, agitação, visão prejudicada, aborrecimento, sonolência, zumbido.	4 semanas
Reeves 1977 (b)	<i>flurazepam 15 mg</i>	13	6	14	4	Sonolência, dor de cabeça, vertigem/tonitura, ataxia (falta de coordenação motora), gosto ruim, xerostomia (boca seca), fraqueza, constipação intestinal, agitação, visão prejudicada, aborrecimento, sonolência, zumbido.	4 semanas
Roger 1993	<i>triazolam 0,25 mg</i>	77	16	221	0	Confusão, agitação diurna, retardo psicomotor, desorientação, fraqueza nas pernas, pesadelos, fala noturna incoerente, despertar do sono precário, pesadelos com sensação de morte iminente, agitação noturna, sensação de mal-estar com tremor generalizado, queda.	4 semanas
Roth 1997 (a)	<i>quazepam 7,5 mg</i>	10	8	10	3	Mãos e pernas dormentes, dor nas costas, dor de cabeça, aumento da pressão arterial, sonolência ou cochilo.	11 noites
Roth 1997 (b)	<i>quazepam 15 mg</i>	10	2	10	3	Sonolência ou cochilo.	11 noites

Legenda:

N=número de participantes no grupo

n=número de participantes que relataram eventos adversos.

* Morin et al. (2003) – o “n” não pode ser determinado em virtude do número de participantes que relataram eventos adversos e a quantidade dos mesmos em cada grupo não constarem disponíveis no artigo cuja solicitação de esclarecimento não foi sanada após contato com o autor principal.

Mouret et al. (1990) – não foi relatado evento adverso no grupo BDZ; nem na fase inicial de placebo.

7.4 Metanálise

O processo de agrupamento dos eventos adversos observados, durante a avaliação dos estudos elegíveis e selecionados para a etapa metanalítica, foi realizado pela extração de todas as medidas de desfecho dicotômicas vinculadas à população de interesse (grupo intervenção BDZ = N; grupo placebo-controle = n), por meio da apresentação do número de participantes que relataram algum evento adverso (metanálise geral) e, posteriormente, a incidência de determinado evento adverso para mensuração e análise de desfechos primários relacionados à eventos cognitivos e psicomotores (metanálise específica).

A Figura 6 mostra o gráfico de *forest plot* apresentando a totalidade de participantes que relataram algum desfecho onde se pode observar o risco relativo (RR) correspondente à cada estudo e combinados ao final, bem como, seu Intervalo de Confiança (IC) e o peso atribuído a cada estudo em porcentagem. O IC refere-se à faixa de valores que englobam uma população de valores que podem ser considerados “verdadeiros” e, em geral, define-se arbitrariamente o grau de confiança atribuível a um IC como 95% (IC 95%), ou seja, significa que se o estudo for repetido infinitas vezes e em cada caso um IC 95% calculado, então há 95% de probabilidade de seu resultado encontrar-se inserido nos valores estabelecidos pelo IC. Ou seja, o IC descreve a incerteza inerente à estimativa e uma série de valores dentro da qual se pode estar razoavelmente seguro de que o verdadeiro valor da estimativa nele encontra-se inserido. Além disso, sabe-se que quanto maior o tamanho da amostra e a quantidade de eventos, menor é o IC (NAKAGAWA; CUTHILL, 2007).

Analizando o gráfico e o teste Q que apresentou um valor $p=0,003$ do qual a hipótese nula de homogeneidade ($p>0,05$) foi rejeitada, ou seja, significa que há evidências para afirmar que os estudos são heterogêneos e, esta heterogeneidade pode ser atribuída como moderada (I^2 entre 30 a 60%), com $I^2 = 55\%$. Assim, o modelo de efeito fixo foi mantido, não sendo necessário optar-se por uma metanálise de efeitos aleatórios.

Figura 6. Forest plot no Revman 5.2 para número de participantes que relataram eventos adversos.

Na primeira coluna à esquerda estão listados os estudos dos quais os dados foram coletados, incluindo aqueles (BAYER; PATHY, 1986; DEHLIN; BJÖRNSON, 1983; LEPIK et al., 1997; REEVES, 1977; ROTH et al., 1997) considerados como sub-estudo por apresentarem mais de um grupo de intervenção com BDZs (princípio ativo ou dose distintos), conforme especificado previamente na Tabela 17a e 17b. A coluna subsequente, de cabeçalho “Experimental”, contém dados do grupo de intervenção BDZ de cada estudo primário, incluindo valores que indicam o número de participantes que relataram eventos (“Events”) e o total de participantes no grupo (“Total”). A próxima coluna, de cabeçalho “Controle”, apresenta dados do grupo placebo-controle e seus valores indicam o número de participantes que relataram eventos (“Events”) e o tamanho do grupo (“Total”).

Referente à linha horizontal que se refere ao IC de cada estudo, quando esta toca ou cruza a linha vertical central do gráfico ($RR=1$), isto indica que não há diferença estatística entre os grupos em relação ao risco-benefício do tratamento, sendo que três estudos (KNIJNIK; D’ARRIGO, 1990; MEULEMAN et al., 1987;

ROGER et al., 1993) não apresentaram este comportamento. Destes, considerados estatisticamente significantes, o ponto central de cada linha horizontal que representa o RR de cada estudo, ou seja, o tamanho ou a mensuração do efeito no que se refere ao número de participantes que relataram evento(s) adverso(s), encontra-se à direita da linha vertical de nulidade do gráfico (RR=1), indicando que os tratamentos avaliados com o BDZ *clonazepam 2 mg* (KNIJNIK; D'ARRIGO, 1990) para ansiedade e, *temazepam 15 mg* (MEULEMAN et al., 1987) e *triazolam 0,25 mg* (ROGER et al., 1993) para insônia, aumentaram a probabilidade de ocorrência de eventos adversos durante tratamento com os respectivos BDZs, por um período de uso que variou de 5 noites a 4 semanas.

Referente aos demais estudos, excluindo aqueles não estimados devido à ausência de informações referente ao número de participantes que relataram eventos adversos, os mesmos foram considerados não estatisticamente significantes, uma vez que a linha horizontal cruza a linha vertical do gráfico (RR=1). Destes, somente os tratamentos para insônia com os BDZs *quazepam 15 mg* (CALDWELL, 1982; ROTH et al., 1997b), *triazolam 0,125 mg* (ELIE et al., 1990) e *nitrazepam 5 mg* (KLIMM et al., 1987) indicaram uma redução da probabilidade de eventos adversos durante tratamento com os respectivos BDZs, por um período de uso que variou de 5 noites a 2 semanas.

O tamanho do ponto central, presente em cada linha horizontal, indica o peso (em inglês, "*Weight*") relativo de cada estudo no resultado final, baseando-se no número de participantes em cada grupo e no número de participantes que relataram eventos nos mesmos.

O diamante (losango), localizado na parte inferior do gráfico, refere-se ao resultado final da combinação dos estudos (metanálise), cujo ponto central representa o RR metanalítico e seu tamanho representa o intervalo de confiança, cujo valor apresentado foi de 2,3 (1,74 – 3,04), significando que a probabilidade (risco) de ocorrer evento(s) adverso(s) após intervenção medicamentosa com BDZ equivale a 2,3 vezes a probabilidade (risco) de ocorrer evento(s) adverso(s) no grupo controle, isto é, se sugere que a ocorrência de eventos adversos no grupo tratado é 2,3 vezes àquele em uso de placebo (controle). Observa-se no gráfico que o diamante não toca ou cruza a linha vertical (RR=1) e, desta forma, apresenta

diferença estatística entre os grupos avaliados no que compete à incidência de eventos adversos, favorecendo o grupo placebo-controle.

Assim, o resultado do RR metanalítico obtido, medida de efeito baseada em razão de ocorrência e que indica a magnitude do risco de determinado fator entre os grupos estudados (intervenção e controle), mostrou um risco de incidência de eventos adversos no grupo tratado de 2,3 vezes ao risco observado no grupo placebo (não tratado). Referente aos estudos analisados, dos 878 participantes do grupo intervenção com BDZ, 116 relataram eventos adversos e; dos 1134 do grupo placebo, 60 relataram.

O $RR > 1$ sugere um aumento de eventos adversos com uso de BDZs, maior sendo a associação entre a utilização do medicamento (intervenção) e a ocorrência de eventos adversos. Como se observou que o tratamento com BDZ provocou um aumento do risco de eventos adversos, o excesso relativo de risco foi de $[2,3 - 1] \times 100 = 130\%$, ou seja, o risco de eventos adversos daqueles em uso de BDZ é 130% maior em comparação àqueles em uso de placebo (não tratados).

Com relação à diferença de risco (em inglês, *Risk Difference*) ou redução absoluta de risco, o seu valor foi de 0,08 (0,05 – 0,10), conforme Figura 7.

Figura 7. Forest plot no Revman 5.2 para Diferença de Risco.

O número de indivíduos que precisam ser submetidos à tratamento para provocar evento adverso (NNH) foi calculado, utilizando-se o inverso da diferença absoluta de risco, cujo valor foi de 12,2. Desta forma, a cada 12 usuários em tratamento com BDZs, um apresentará evento adverso. Adicionalmente, o intervalo de confiança de 95% destas medidas também foi calculado.

Para identificação do viés de publicação referente à metanálise geral (Figura 6), foi utilizado o gráfico de funil (*funnel plot*), conforme apresentado na Figura 8. Nesta, cada ponto representa um estudo cuja maioria dos valores do efeito encontrada foi plotada com os respectivos desvios padrão.

De acordo com a distribuição dos trabalhos no *funnel plot*, a análise subjetiva foi favorável ao indício de uma provável conclusão não enviesada, mesmo diante de três estudos com valores superestimados, sendo dois a favor do grupo controle-placebo (KNIJNIK; D'ARRIGO, 1990; ROGER et al., 1993) e um a favor do grupo intervenção BDZ (KLIMM et al., 1987).

Figura 8. Gráfico de funil.

Assim, concluída a avaliação metanalítica geral, foi desenvolvida na sequência uma análise de sensibilidade dos resultados de estudos incluídos na RS, realizando a alteração de suas premissas (CASTRO et al., 2002; CLARKE et al., 2001).

O desenvolvimento da análise de sensibilidade é fundamental para investigar a heterogeneidade dos estudos incluídos, pois por meio desta se faz possível a avaliação do grau de confiança dos resultados em situações de decisões incertas ou suposições sobre os dados e resultados utilizados.

Há uma variação das possíveis formas de executar a análise de sensibilidade, conforme explanado na Tabela 18.

Tabela 18. Variação de possibilidades para efetuar a Análise de Sensibilidade.

Formas de Análise de Sensibilidade	
1)	Alterando os critérios de elegibilidade (tipos de participantes, intervenções, medidas de desfechos e pontos de corte metodológicos); a metanálise de ensaios clínicos aleatórios foi feita através de duas comparações de ensaios clínicos: uma com todos os ensaios clínicos aleatórios e outra apenas com ensaios clínicos com sigilo da alocação adequado. Em cada comparação, os ensaios clínicos foram estratificados, levando-se em conta o grupo experimental, de acordo com a homogeneidade clínica (validade externa).
2)	Incluindo ou excluindo estudos que apresentaram alguma ambigüidade nos seus critérios.
3)	Excluindo estudos não publicados.
4)	Excluindo estudos de baixa qualidade metodológica.
5)	Reanalizando os dados, usando uma variação razoável dos resultados dos estudos, onde havia alguma incerteza sobre os resultados.
6)	Reanalizando os dados colocando uma variação razoável de valores para dados perdidos: os revisores assumiram que participantes que se perderam do grupo experimental apresentaram insucesso no tratamento e aqueles que se perderam do grupo-controle apresentaram melhora, para as variáveis dicotômicas.
7)	Reanalizando os dados usando métodos estatísticos diferentes.
8)	Heterogeneidade estatística: a existência de heterogeneidade estatística nos estudos foi planejada para ser avaliada pela inspeção de apresentação gráfica (gráfico de dispersão: colocando o peso do estudo ou tamanho da amostra [no eixo y], contra a razão de riscos [no eixo x]) (EGGER et al., 1997) e por um teste de heterogeneidade (teste do qui-quadrado com N graus de liberdade, onde N é igual o número de estudos que contribuíram com os dados menos um).

Fonte: Adaptado de Castro et al. (2002).

A sensibilidade é um recurso que permite analisar as incertezas, acerca de toda e qualquer variável contemplada no modelo, bem como, comprovar o grau de estabilidade dos resultados da análise. Trata-se de uma avaliação secundária onde se testa pressupostos diferentes (por exemplo: qualidade do estudo; metodologia empregada) que podem levar a resultados distintos (MARSHALL et al., 2005).

Para testar a consistência dos resultados e da variável qualidade metodológica dos estudos, realizou-se a análise de sensibilidade dos resultados da metanálise geral (Figura 6) onde nesta, foram excluídos os estudos classificados como de *risco de viés incerto*, bem como, posteriormente, outra análise excluindo os estudos que usufruíram de fase de *run-in*, período de *washout* e/ou de *withdrawal* (retirada).

Na primeira análise, os estudos classificados como de risco de viés incerto, compreendendo o estudo de Caldwell (1982), Elie et al. (1990), Martinez e Serna (1982) e Reeves (1977), foram excluídos individualmente na metanálise com intuito de verificar a variação do RR metanalítico. Em seguida, realizou-se novos testes estatísticos com os estudos classificados como de *baixo risco de viés*, ou seja, com qualidade metodológica superior.

As Figuras 9, 10, 11 e 12 mostram os resultados obtidos excluindo, individualmente cada estudo, respectivamente.

Figura 9. Forest plot - Exclusão do estudo de Reeves (1977).

Figura 10. Forest plot - Exclusão do estudo de Caldwell (1982).

Figura 11. Forest plot - Exclusão do estudo de Martinez e Serna (1982).

Figura 12. Forest plot - Exclusão do estudo de Elie et al. (1990).

Posteriormente, foi realizada uma análise estatística incluindo apenas os estudos classificados como de *baixo risco de viés*, ou seja, com qualidade metodológica superior onde se observou os seguintes resultados expostos através da Figura 13.

Figura 13. Forest plot – Estudos classificados como de baixo risco de viés.

Observa-se que durante a análise de sensibilidade na qual fora excluído individualmente cada estudo de risco de viés incerto, o RR metanalítico teve diferença no resultado, sendo de 2,38; 2,4; 2,42 e 2,35. Porém, em comparação à metanálise acumulativa inicial (Figura 6; $RR=2,3$), não houve diferença

estatisticamente significativa. Já com a exclusão simultânea dos mesmos, mantendo-se somente os estudos classificados como de *risco de viés baixo* e totalizando 1811 participantes (Grupo experimental=776; Grupo controle=1035), observou-se na metanálise cumulativa uma diferença estatística entre os grupos para todos os desfechos relatados, com um RR metanalítico de 2,78 (2 – 3,86), e, um aumento na porcentagem de I^2 (67%).

Na segunda análise (Figura 14), os estudos com fase *run-in*, período de *washout* e/ou de *withdrawal* (BAYER; PATHY, 1986; DEHLIN et al., 1983; DEHLIN et al., 1995; KLIMM et al., 1987; LACHNIT et al., 1983; LEPIK et al., 1997; MEULEMAN et al., 1987; MOURET et al., 1990; ROGER et al., 1993) foram excluídos, não alterando o RR metanalítico inicial (RR=2,3), mas sim, a porcentagem de I^2 (38%).

Figura 14. Forest plot – Estudos excluídos – metodologia diferenciada.

Diante das análises de sensibilidade realizadas, optou-se em manter inalterada a inclusão dos artigos previamente selecionados e presentes nesta RS metanalítica.

Referente aos desfechos primários caracterizados por *eventos cognitivos* (Amnésia, confusão, desorientação; comprometimento cognitivo e de concentração) e por *eventos psicomotores* (astenia - debilidade/perda da força; ataxia - falta de coordenação dos movimentos voluntários; letargia - sonolência mórbida; sonolência, fraqueza, tontura, vertigem; perda de equilíbrio, quedas e lesões/fraturas), as tabelas 19a e 19b mostram a quantificação dos mesmos nos respectivos estudos.

Tabela 19a. Desfechos primários observados no grupo ativo e controle.

	GRUPO ATIVO		GRUPO PLACEBO	
<i>Estudo</i>	<i>COGNITIVO</i>	<i>PSICOMOTOR</i>	<i>COGNITIVO</i>	<i>PSICOMOTOR</i>
Bayer 1986 (a)	Sensação de estar dopado=3 Confusão=2 Total= 5	Tontura/vertigem=2 Fraqueza=1 Total=3	Confusão mental=2 Total=2	Sem evidência
Bayer 1986 (b)	Sem evidência	Instabilidade/desequilíbrio=1 Queda=1 Total=2	Confusão mental=2 Total=2	Sem evidência
Bresolin 1988	Sem evidência	Astenia=6 Total=6	Sem evidência	Astenia=2 Total=2
Caldwell 1982	Sem evidência	Sem evidência	Sem evidência	Sem evidência
Dehlin 1983 (a)	Sem evidência	Sonolência=4 Total=4	Sem evidência	Sonolência=3 Coordenação reduzida=1 Tontura=1 Total= 5
Dehlin 1983 (b)	Sem evidência	Sonolência=10 Coordenação reduzida=1 Total=11	Sem evidência	Sonolência=3 Coordenação reduzida=1 Tontura=1 Total=5
Dehlin 1995	Sem evidência	Verigem=4 Total=4	Sem evidência	Vertigem=3 Total=3
Elie 1990	Sem evidência	Sem evidência	Sem evidência	Sem evidência
Glass 2008	Perda de memória=3 Dificuldade de concentração=1 Total=4	Sonolência=6 Tontura/vertigem=3 Queda=1 Perda de equilíbrio/dificuldade de andar=8 Fraqueza generalizada=1 Fraqueza muscular=4 Total=23	Perda de memória=2 Dificuldade de concentração=3 Total=5	Sonolência=8 Tontura/vertigem=2 Perda de equilíbrio/dificuldade de andar=5 Fraqueza generalizada=1 Fraqueza muscular=3 Total=19
Klimm 1987	Confusão=1 Total=1	Sem evidência	Sem evidência	Sem evidência
Knijnik 1990	Sem evidência	Sonolência=7 Tontura=4 Total=11	Sem evidência	Sem evidência
Koepke 1982	Dificuldade de concentração=2 Total=2	Sonolência=13 Tontura/vertigem=2 Letargia=2 Total=17	Sem evidência	Sonolência=5 Tontura/vertigem=3 Total=8

Tabela 19b. Desfechos primários observados no grupo ativo e controle.

	GRUPO ATIVO		GRUPO PLACEBO	
<i>Estudo</i>	<i>COGNITIVO</i>	<i>PSICOMOTOR</i>	<i>COGNITIVO</i>	<i>PSICOMOTOR</i>
Lachnit 1983	Confusão=3 Descompensação cerebral=2 Total=5	Vertigem=3 Queda do leito=1 Total=4	Sem evidência	Sem evidência
Leppik 1997 (a)	Sem evidência	Sonolência=7 Total=7	Sem evidência	Sonolência=3 Total=3
Leppik 1997 (b)	Sem evidência	Sonolência=10 Total=10	Sem evidência	Sonolência=3 Total=3
Martinez; Serna 1982*	Sem evidência	Ataxia=2 Total=2	Sem evidência	Ataxia=1 Total=1
Meuleman 1987	Diminuição evidente do estado mental=2 Total=2	Sonolenica excessiva=4 Letargia severa=1 Queda com fratura=1 Total=6	Sem evidência	Sem evidência
Mouret 1990	Sem evidência	Sem evidência	Sem evidência	Sem evidência
Roger 1993	Confusão=3 Concentração prejudicada= 1 Fala noturna incoerente =1 Total=5	Queda=1 Retardo psicomotor=1 Fraqueza nas pernas=1 Total=3	Sem evidência	Sem evidência
Roth 1997 (a)	Sem evidência	Mãos dormentes=1 Sonolência=4 Total=5	Sem evidência	Sonolência=2 Total=2
Roth 1997 (b)	Sem evidência	Sonolência=2 Total=2	Sem evidência	Sonolência=2 Total=2

* Martinez e Serna (1982) - Estudo menciona que foi relatado também no grupo ativo e controle o evento adverso *astenia*, porém, não foi especificado a sua incidência. Por este motivo, apenas utilizamos os dados sobre o evento *ataxia*.

Observação: Reeves (1977) – Estudo não inserido na metanálise específica por não quantificar os tipos de eventos adversos reportados.

Realizando o agrupamento dos defechos primários, foi possível verificar o efeito sumarizado do grupo intervenção e do grupo controle combinados referente às incidências de relatos de eventos cognitivos e psicomotores observados nos estudos. Os gráficos, *Forest plot* e *Funnel plot* correspondentes, encontram-se apresentados pela Figura 15, 16, 17 e 18.

Figura 15. Efeito sumariado da Incidência de eventos adversos cognitivos. **Figura 16. Funnel Plot da incidência de eventos adversos cognitivos.**

Figura 17. Efeito sumarizado da Incidência de eventos adversos psicomotores. **Figura 18. Funnel Plot da incidência de eventos adversos psicomotores.**

O resultado do RR metanalítico mostrou que o risco de desfechos cognitivos e psicomotores ocorrerem após intervenção benzodiazepínica no grupo ativo (N=878) equivale, respectivamente, a 2,73 (M-H, Fixo; IC95%; $I^2=44\%$) e 2,34 (M-H, Fixo; IC95%; $I^2=60\%$) vezes àqueles em uso de placebo-controle (N=1134).

Referente aos artigos onde se observou o relato de eventos adversos cognitivos (Figura 15), somente o estudo de Lachnit et al. (1983) e Roger et al. (1993) foram estatisticamente significantes, favorecendo o grupo placebo e desfavorecendo o **uso de BDZ de curta ação** (*midazolam 15 mg* e *triazolam 0,25 mg*) para insônia do qual provocou um aumento do risco de evento adverso cognitivo ao idoso. Os demais estudos (BAYER; PATHY, 1986; GLASS et al., 2008; KLIMM et al., 1987; KOEPKE et al., 1982; MEULEMAN et al., 1987), não estatisticamente significantes, apenas o estudo de Bayer e Pathy (1986b) e Glass et al. (2008) favoreceram a terapia BDZ onde o risco de eventos cognitivos foi menor que o risco no grupo placebo, com RR < 1 (0,19 e 0,8, respectivamente). A análise mostra que o risco de eventos cognitivos àqueles em terapia benzodiazepínica é 173% maior do que o risco àqueles em uso de placebo (excesso relativo de risco). A diferença de risco foi de 0,02, onde se estima que a cada 50 idosos em uso de BDZ de ação curta ou intermediária (*loprazolam 0,5 mg*, *temazepam 15 mg*, *oxazepam 10 mg*, *nitrazepam 5 mg*, *midazolam 15 mg*, *triazolam 0,25 mg*), um apresentará evento cognitivo.

Já com relação aos artigos cujos relatos de eventos adversos psicomotores (Figura 17) foram observados, o estudo de Knijnik e D'Arrigo (1990) e Roger et al. (1993) apresentaram resultados estatisticamente significantes a favor do placebo, uma vez que a terapia com BDZs de ação prolongada (*clonazepam 2 mg*) para ansiedade e, em especial, de ação curta (*triazolam 0,25 mg*) para insônia, provocaram um aumento do risco de eventos psicomotores. Quanto aos demais estudos, com exceção do estudo de Dehlin e Björnson (1983a) que favoreceu a terapia BDZ de ação curta (RR=0,8), todos mostraram um aumento do risco de eventos adversos psicomotores com o uso de BDZs de ação curta e intermediária. Assim, análise mostra que o risco de eventos psicomotores aos indivíduos em uso de BDZ é 134% maior do que o risco daqueles do grupo placebo (excesso relativo de risco). A diferença de risco foi de 0,08, onde se estima que seriam necessários 12 indivíduos tratados com BDZ de ação curta ou intermediária para que ocorresse um evento adverso psicomotor.

Observa-se que dos artigos apresentados, somente os resultados do estudo de Dehlin et al. (1995), Glass et al. (2008), Koepke et al. (1982) e Leppik et al. (1997) não foram estimados na metanálise geral de relatos de eventos adversos (Figura 6), uma vez que tais artigos não informaram o número de participantes que relataram eventos adversos, mas sim, os identificaram e quantificaram quanto ao tipo relatado em cada grupo. Por este motivo, estes estudos foram incluídos apenas na incidência de desfechos específicos e de interesse desta revisão, conforme representado pela Figura 15 e 17.

O estudo de Reeves (1977), de forma inversa ao estudo de Koepke et al. (1982), mencionou o número de pacientes em cada grupo que relatou eventos adversos porém, não quantificou a incidência observada referente à cada evento específico, ou seja, no grupo em tratamento com *triazolam* (N=14), oito pacientes reportaram 17 eventos adversos; no grupo *flurazepam* (N=13), seis reportados 11 eventos e; no grupo placebo (N=14), quatro pacientes reportaram 5 eventos; sendo a sonolência o evento mais frequente, dentre os relatados (dor de cabeça, tontura/vertigem, ataxia, gosto ruim, boca seca, fraqueza, constipação intestinal, agitação, visão prejudicada, aborrecimento, estado de embriaguez e zumbido). Portanto, não foi possível incluí-lo na análise de desfechos primários, sendo sua presença alocada na metanálise geral de relatos de eventos adversos (Figura 6), e, considerado como não estimado na Figura 15 e 17.

Já no estudo de Caldwell (1982), Elie et al. (1990) e Mouret et al. (1990), os dados não foram estimados em virtude do grupo tratado com BDZ nos mesmos não apresentar evidência de relato de eventos adversos cognitivos e/ou psicomotores.

Enfatizando a incidência de dois efeitos relevantes com o uso da terapêutica benzodiazepínica em idosos, o efeito sumarizado do evento “confusão mental” (evento cognitivo) e “queda” (evento psicomotor), observados nos grupos (intervenção e placebo) combinados, foram analisados conforme resultados expressos na Figura 19, 20, 21 e 22.

Figura 19. Efeito sumarizado da Incidência de evento - “Confusão mental”. **Figura 20. Funnel Plot dos ensaios combinados - desfecho “Confusão mental”.**

Figura 21. Efeito sumarizado da Incidência de evento adverso – “Queda”.

Figura 22. Funnel Plot dos ensaios combinados - desfecho “queda”.

Analisando a Figura 19, o evento cognitivo “confusão mental” apresentou um RR de 3,16 (M-H, Fixo; IC95%; $I^2=42\%$), sendo sua incidência presente nos estudos de Bayer e Pathy (1986), Klimm et al. (1987), Lachnit et al. (1983), Meuleman et al. (1987) e Roger et al. (1993). Apenas no estudo de Bayer e Pathy (1986b) cujo grupo de tratamento utilizava *loprazolam 1 mg*, não foi evidenciado este evento. A sua maior incidência ocorreu no estudo de Roger et al. (1993) e de Lachnit et al. (1983) cujo grupo tratado recebeu, respectivamente, *triazolam 0,25 mg* e *midazolam 15 mg* – BDZs de curta ação. O estudo de Bayer et al. (1986b) e de Meuleman et al. (1987), em uso de BDZ de ação intermediária (*loprazolam 1 mg*) e curta (*temazepam 15 mg*), também evidenciaram tal evento. Portanto, a análise mostra que o risco de evento cognitivo “confusão mental” pelo uso de BDZ é 216% maior do que o risco àqueles não tratados, em uso de placebo (excesso relativo de risco). A diferença de risco foi de 0,01, onde se estima que seriam necessários 100 usuários idosos tratados com BDZ de ação curta ou intermediária, para que ocorresse um evento adverso cognitivo “confusão mental”.

Referente à incidência do evento psicomotor “queda”, a Figura 21 mostra um RR de 4,09 (M-H, Fixo; IC95%; $I^2=0\%$), sendo os estudos que o reportaram àqueles em uso de BDZ de ação curta e intermediária. Observa-se que o risco de queda no grupo em uso de BDZ é 309% maior em comparação ao risco no grupo que recebeu placebo (excesso relativo de risco), sendo o NNH correspondente a 100.

Adicionalmente, em virtude da sua relevante influência sobre o evento “queda”, foi desenvolvida a análise da incidência do evento adverso psicomotor “tontura/vertigem” cujo seu efeito sumarizado, observado nos grupos (intervenção e placebo) combinados, encontra-se expresso na Figura 23 e 24. Nesta análise, verificou-se um RR de 1,92 (M-H, Fixo; IC95%; $I^2=0\%$), cujo risco de evento adverso psicomotor “tontura/vertigem” pelo uso de BDZ de ação prolongada (*clonazepam 2 mg*) e, principalmente, de ação curta e intermediária (*temazepam 15 mg*; *flunitrazepam 1 mg*; *loprazolam 0,5 mg* e *1 mg*; *midazolam 15 mg*) é 92% maior do que o mesmo risco àqueles não tratados (grupo controle), apresentando um NNH de 50.

Figura 23. Efeito sumariado da Incidência de evento adverso – “Tontura/Vertigem”.

Figura 24. Funnel Plot dos ensaios combinados - desfecho “Tontura/Vertigem”.

Com relação à incidência de eventos colaterais diversos e menos significativos observou-se, na maioria dos estudos, o relato de dor de cabeça, náusea, diarreia, vômito, boca seca, e dor gástrica, porém, em virtude de não estarem relacionados à efeitos cognitivos e psicomotores importantes, os mesmos foram apenas notificados (Tabela 17a e 17b) neste e não sumarizados.

Quanto às perdas e desistências relacionadas à eventos adversos no grupo de intervenção com BDZ, estas foram observadas em: 3,22% dos usuários de *loprazolam 0,5 mg* de um total de 22,58% de perdas/desistências (BAYER; PATHY, 1986); 6,45% em uso *ketazolam 15 mg* de um total de 22,58% (BRESOLIN et al., 1988); no estudo Glass et al. (2008), todas as perdas/desistências (8%) estavam relacionadas ao uso de *temazepam 15 mg*; 2,7% em uso de *nitrazepam 5 mg* de um total de 5,4% de perdas/desistências (KLIMM et al., 1987); 1,01% em uso de *clonazepam 2 mg* de um total de 16,16% de perdas/desistências (KNIJNIK; D'ARRIGO, 1990); 4,62% com *oxazepam 10 mg* de um total de 15,74% (KOEPEKE et al., 1982); 4,34% de desistência por desconforto ao tratamento com *midazolam 15 mg* (LACHNIT et al., 1983); 5,88% de desistências em uso de *triazolam 0,125 mg* e 5,95% com *temazepam 15 mg* (LEPPIK et al., 1997); 5,88% de desistência correspondeu ao evento adverso sério “queda com fratura” em uso de *temazepam 15 mg* (MEULEMAN et al., 1987), e; 2,59% com *triazolam 0,25 mg* de um total de 6,49% de perdas/desistências (ROGER et al., 1993).

Dentre as demais causas relacionadas a desistências e perdas ocorridas, destacam-se a falta de retorno às consultas predeterminadas, falta de aderência, por condições recorrentes precárias de saúde não relacionadas ao fármaco ou à procedimentos do estudo, e, de forma mais significativa no grupo placebo-controle, a falta de eficácia ou de resposta terapêutica.

A Tabela 20 e 21 apresentam os detalhes e motivos relacionados às perdas/desistências ocorridas no grupo intervenção e controle, respectivamente.

Tabela 20. Motivo das perdas e desistências relatadas – grupo intervenção.

GRUPO INTERVENÇÃO - BDZ				
Estudo	BDZ	Grupo Ativo		Motivo
		N	D	
Bayer 1986 (a)	<i>loprazolam 0,5 mg</i>	31	7	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Quatro descontinuaram por receberem alta hospitalar; ➤ Um óbito; ➤ Uma perda por uso indevido de medicação psicoativa; ➤ Uma desistência por evento adverso – sensação de estar dopada.
Bayer 1986 (a)	<i>loprazolam 1 mg</i>	30	7	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Três descontinuaram por receberem alta hospitalar; ➤ Um óbito; ➤ Três por falta de aderência ao tratamento.
Bresolin 1988	<i>ketazolam 15 mg</i>	31	7	➤ Duas desistências devido ao evento adverso astenia moderada .
Caldwell 1982	<i>quazepam 15 mg</i>	30	0	Não aplicável.
Dehlin 1983 (a) Dehlin 1983 (b)	<i>triazolam 0,25 mg</i> <i>nitrazepam 5 mg</i>	26	0	Não aplicável.
Dehlin 1995*	<i>flunitrazepam 1 mg</i>	52	0	Não aplicável.
Elie 1990	<i>triazolam 0,125 mg</i>	14	0	Não aplicável.
Glass 2008*	<i>temazepam 15 mg</i>	25	2	➤ Dois por eventos adversos (tontura/vertigem e queda resultando em ferimentos leves).
Klimm 1987	<i>nitrazepam 5 mg</i>	37	2	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Uma perda de acompanhamento ➤ Uma por evento adverso (confusão).
Knijnik 1990	<i>clonazepam 2 mg</i>	99	16	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Seis por falta de retorno à consulta; ➤ Um por efeito colateral; ➤ Quatro por outras patologias; ➤ Cinco por falta de resposta terapêutica.
Koepke 1982*	<i>oxazepam 10 mg</i>	108	17	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cinco por eventos adversos; ➤ Um por condições precárias de saúde; ➤ Outros: fatores administrativos e falta de aderência.
Lachnit 1983	<i>midazolam 15 mg</i>	23	1	➤ Descontinuação do tratamento por desconforto.
Leppik 1997 (a)*	<i>triazolam 0,125 mg</i>	85	5	➤ Cinco por eventos adversos (dor de cabeça, letargia, dor no peito, diarreia e sonolência).
Leppik 1997 (b)*	<i>temazepam 15 mg</i>	84	5	➤ Cinco por eventos adversos (tontura, asma, vertigem, amebíase e acidente automobilístico).
Martinez 1982	<i>quazepam 15 mg</i>	31	0	Não aplicável
Meuleman 1987	<i>temazepam 15 mg</i>	17	1	➤ Uma por queda e fratura da bacia.
Mouret 1990	<i>triazolam 0,25 mg</i>	5	0	Não aplicável.
Reeves 1977 (a)	<i>triazolam 0,25 mg</i>	14	0	Não aplicável.
Reeves 1977 (b)	<i>flurazepam 15 mg</i>	13	0	Não aplicável.
Roger 1993	<i>triazolam 0,25 mg</i>	77	5	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Um por falta de eficácia; ➤ Dois devido a eventos adversos; ➤ Dois por outras razões não justificadas.
Roth 1997 (a)	<i>quazepam 7,5 mg</i>	10	0	Não aplicável.
Roth 1997 (b)	<i>quazepam 15 mg</i>	10	0	Não aplicável.

Legenda: N=número de participantes em cada grupo; D=número de desistência.

* Koepke et al. (1982), Dehlin et al. (1995), Leppik et al. (1997) e Glass et al. (2008) - apesar de não informarem o número de pacientes que relataram eventos adversos, os mesmos registraram as desistências observadas nos respectivos grupos.

Tabela 21. Motivo das perdas e desistências relatadas – grupo controle.

GRUPO PLACEBO-CONTROLE			
Estudo	Grupo controle		Motivo
	N	D	
Bayer 1986 (a)	28	5	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dois descontinuaram por receberem alta hospitalar; ➤ Duas perdas por uso indevido de medicação psicoativa; ➤ Uma desistência por falta de eficácia.
Bayer 1986 (b)			
Bresolin 1988	32	2	
Caldwell 1982	27	0	Não aplicável.
Dehlin 1983 (a)	26	14	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Onze por sono precário; ➤ Um hospitalizado por câncer de mama; ➤ Um hospitalizado por hemorragia cerebral; ➤ Um hospitalizado por descompensação de diabetes.
Dehlin 1983 (b)			
Dehlin 1995*	52	4	
Elie 1990	15	0	
Glass 2008*	25	1	➤ Uma desistência por falta de eficácia.
Klimm 1987	37	0	Não aplicável.
Knijnik 1990	100	52	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vinte e três por falta de retorno à consulta; ➤ Seis por falta de aderência ao tratamento; ➤ Um por outras patologias; ➤ Vinte e dois por falta de resposta terapêutica.
Koepke 1982*	112	21	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sete por eventos adversos; ➤ Três por condições precárias de saúde; ➤ Outros: fatores administrativos e falta de aderência.
Lachnit 1983	23	0	Não aplicável.
Leppik 1997*	84	6	➤ Seis por eventos adversos (dor na virilha, bursite, fratura de quadril, infecção de ouvido, sonolência e náusea).
Martinez 1982	29	0	Não aplicável.
Meuleman 1987	17	2	➤ Por vontade própria.
Mouret 1990	5	0	Não aplicável.
Reeves 1977 (a)	14	2	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Um por falta de eficácia; ➤ Um por evento adverso.
Reeves 1977 (b)	14	2	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Um por falta de eficácia; ➤ Um por evento adverso.
Roger 1993	77	0	Não aplicável.
Roth 1997 (a)	10	0	Não aplicável.
Roth 1997 (b)	10	0	Não aplicável.

Legenda: N=número de participantes em cada grupo; D=número de desistência.

* Koepke et al. (1982), Dehlin et al. (1995), Leppik et al. (1997) e Glass et al. (2008) - apesar de não informarem o número de pacientes que relataram eventos adversos, os mesmos registraram as desistências observadas nos respectivos grupos.

8 DISCUSSÃO

Diante das vantagens indiscutíveis que as revisões sistemáticas apresentam, o presente trabalho preconizou o desenvolvimento de dados científicos reprodutíveis, através da utilização consistente de procedimentos estipulados pela Colaboração Cochrane, promovendo o aumento da precisão dos resultados e o estreitamento do intervalo de confiança dos quais foram observados uma escassez de estudos em idosos no tratamento com BDZs e àqueles cujos critérios de elegibilidade foram condizentes, não apresentaram um período de duração de tratamento que reflita a prática desordenada hoje em vigor.

Assim, a vigente RS apresentou, perante os critérios de elegibilidade e de qualidade metodológica aplicados, dezenove estudos relevantes no que compete ao uso de BDZs no tratamento de insônia ou ansiedade. Destes, quatro estudos (DEHLIN et al., 1995; GLASS et al., 2008; KOEPKE et al., 1982; LEPIK et al., 1997) foram inclusos na análise metanalítica geral com valores “não estimados” devido a ausência de informações quanto ao número de participantes que apresentaram eventos adversos, conforme explanado neste. Já o estudo de Morin et al. (2003), não foi incluído por falta de informações pertinentes que prevaleceram pós contato com o autor.

Desta forma, a metanálise geral foi conduzida com dezoito ECCR, totalizando 2012 participantes, sendo 878 em terapia medicamentosa com BDZ (grupo ativo) e 1134 com placebo (grupo controle), dos quais foram analisados os eventos adversos reportados durante o desenvolvimento de cada pesquisa clínica. É importante ainda frisar que destes dezoitos estudos, cinco (BAYER; PATHY, 1986; DEHLIN; BJÖRNSON, 1983; LEPIK et al., 1997; REEVES, 1977; ROTH et al., 1997) contemplavam mais de um grupo de intervenção BDZ, diferenciando no princípio ativo e/ou na dose utilizados, e, portanto, foram considerados *sub-estudos* e seus dados computados como um estudo em separado, totalizando, assim, 23 estudos na metanálise geral.

Observou-se através dos dados metanalíticos apresentados que o uso de BDZs por idosos está associado a um risco significativamente superior (IC95%; M-H, Fixo; RR=2,3; $I^2=55\%$) de incidência de eventos adversos quando comparado ao placebo no tratamento à distúrbios do sono (insônia) e à transtornos de ansiedade.

Verificou-se durante o desenvolvimento deste trabalho, uma dificuldade de obter ECCR da utilização de BDZs em idosos, em conformidade com os critérios de elegibilidade predeterminados neste, visando mostrar o risco-benefício desta terapêutica associada à faixa etária especial.

Conforme foi mostrado no decorrer deste, a maioria dos trabalhos recuperados nos bancos de dados predefinidos não prioriza o idoso, ou seja, são estudos cuja população de interesse engloba indivíduos adultos jovens ou de meia-idade, entre 18 e 65 anos, em terapia com BDZs. Há diversos estudos que mostram a eficácia imediata do uso de BDZs ao idoso como sedativo-hipnótico adjuvante prévio à procedimentos cirúrgicos (catarata, laparotomia, angioplastia, ortodontia, ortopedia, implante dental, dentre outras), à tratamentos oncológicos, à processos de hemodiálise, à situações emergenciais cardíacas ou de hipertensão ou de agitação hospitalar, e, ainda, à pacientes acometidos de doença crônica que requer internação onde o BDZ é utilizado como adjuvante para sedação pré ventilação mecânica e, muitas vezes, para realização de exames de diagnóstico, incluindo ecocardiograma transesofágico, endoscopia, broncoscopia, biópsia, colonoscopia, angiografia, dentre outras. Porém, os ECCR referentes ao seu uso na população idosa são escassos e, além disso, os poucos desenvolvidos apresentam um fluxograma de pesquisa cujo período (curtos) de tratamento não reflete os acontecimentos vigentes na prática clínica mundial e de uso crescente no Brasil (ANVISA, 2013; SNGPC, 2012).

E, adicionalmente, observou-se que os ECCR em idosos apresentam uma publicação antiga e, no que compete a esta revisão, verificou-se que dentre os selecionados, a publicação mais recente refere-se ao artigo de Glass et al. (2008) para o combate da insônia cujo seu período de tratamento foi de apenas catorze noites. Os demais estudos incluídos na síntese metanalítica foram publicados entre a década de 70 e 90. Fato este curioso diante da prática abusiva e indiscriminada da utilização de BDZs presente em diversos países e, principalmente, àqueles que sofrem maiores transformações de cunho econômico, científico e tecnológico e do qual o Brasil encontra-se inserido.

Os estudos criteriosamente selecionados para esta RS contemplam um período de tratamento com BDZs de até quatro semanas, não podendo mostrar as possíveis consequências do uso prolongado, e, em especial, as preocupações de sua

utilização no que se refere à dependência e complicações decorrentes. Fator este que também pode ponderar sobre a relação risco-benefício desta importante classe farmacêutica. Porém, mesmo diante do número escasso de estudos disponíveis, relevantes desfechos e superveniências da terapia com BDZs em idosos (amnésia, déficit cognitivo, confusão mental, perda de equilíbrio, tontura/vertigem, queda) foram observados e seu risco, em comparação aos não tratados (placebo), foi analisado.

Referente aos dezenove artigos inicialmente selecionados, os princípios ativos aplicados (via oral de administração) nos grupos da intervenção incluíram, para tratamento da **insônia**, os BDZs de **ação rápida ou intermediária** - *triazolam* 0,25 mg (DEHLIN;BJÖRNSON, 1983; MOURET et al., 1990; REEVES, 1997; ROGER et al., 1993), *triazolam* 0,125 mg (ELIE et al., 1990; LEPPIK et al., 1997), *temazepam* 7,5 – 30 mg (MORIN et al., 2003), *temazepam* 15 mg (GLASS et al., 2008; LEPPIK et al., 1997; MEULEMAN et al., 1987), *nitrazepam* 5 mg (DEHLIN; BJÖRNSON, 1983), *flunitrazepam* 1 mg (DEHLIN et al., 1995), *midazolam* 15 mg (LACHNIT et al., 1983), e *loprazolam* 0,5 mg e 1 mg (BAYER; PATHY, 1986); e, os de **ação prolongada** - *flurazepam* 15 mg (REEVES, 1997), *quazepam* 7,5 mg (ROTH et al., 1997) e *quazepam* 15 mg (CALDWELL, 1982; MARTINEZ; SERNA, 1982; ROTH et al., 1997). Com relação ao seu uso no tratamento da **ansiedade**, foram utilizados nos ensaios clínicos o BDZ de **ação prolongada** *ketazolam* 15 mg (BRESSOLIN et al., 1988) e *cloxazolam* 2 mg (KNIJNIK; D'ARRIGO, 1990); e, de **ação intermediária**, o *oxazepam* 15 mg (KOEPEKE et al., 1982).

Observa-se que dos estudos que utilizaram BDZs de ação prolongada, o período máximo de duração do tratamento clínico atingiu apenas 4 semanas, tanto para insônia (REEVES, 1997), quanto para ansiedade (BRESSOLIN et al., 1988; KNIJNIK; D'ARRIGO, 1990; KOEPKE et al., 1982), fator este que não reflete a prática abusiva global vigente do uso desta classe farmacêutica, conforme dados inicialmente apresentados neste trabalho através de estudos observacionais epidemiológicos nacionais e internacionais desenvolvidos. Assim, dos eventos adversos reportados nestes, referem-se a maior frequência de *sonolência* com uso de *flurazepam* 15 mg (REEVES, 1997), *tontura* e *sonolência* com uso de *cloxazolam* 2 mg (KNIJNIK; D'ARRIGO, 1990) e de *astenia moderada* com o uso de *ketazolam* 15 mg (BRESSOLIN et al., 1988), sendo este último o motivo que ocasionou duas

desistências no grupo ativo. Vale ainda mencionar que no estudo de Reeves (1997), apesar do evento *sonolência* ter sido relatado com uma frequência superior, ocorreram outros eventos dos quais a agitação estava presente. Porém, tal estudo não quantificou os eventos de maneira a identificá-los nos grupos participantes (*triazolam 0,25 mg*; *flurazepam 15 mg* e placebo), dificultando a sua apresentação metanalítica referente à determinado evento adverso específico.

Os BDZs de ação prolongada podem causar confusão no dia seguinte ao tratamento da insônia, com um concomitante aumento das quedas e, consequentes lesões e/ou fraturas, ao passo que agentes de ação curta podem produzir ansiedade de rebote. Tais incidências foram observadas nos estudos desta RS, porém, o evento cognitivo “*confusão mental*” e os eventos psicomotores “*tontura/vertigem*” e “*quedas*” tiveram uma maior incidência nos grupos de tratamento em uso de BDZ de ação curta ou intermediária, conforme resultados metanalíticos apresentados neste.

Dos estudos analisados, os *eventos cognitivos* reportados no grupo de intervenção com BDZ foram: sensação de estar “dopado”, confusão mental, descompensação cerebral, diminuição do estado mental, dificuldade de concentração, perda de memória, fala noturna incoerente; e, quanto aos *eventos psicomotores*, observou-se sonolência, coordenação prejudicada, tontura/vertigem, fraqueza, desequilíbrio/instabilidade, queda (do leito, com fratura ou com ferimentos leves), astenia, mãos dormentes, ataxia, letargia severa, fadiga, perda de equilíbrio/dificuldade de andar, fraqueza nas pernas, e, retardo psicomotor.

É importante ressaltar que a incidência de eventos psicomotores foi predominante na maioria dos estudos incluídos na metanálise em comparação aos eventos cognitivos. A sumarização metanalítica mostrou que o risco de desenvolvimento de eventos cognitivos e psicomotores, no grupo de idosos tratados com BDZ em comparação aos não tratados, apresentou RR de 2,73 e 2,34, respectivamente.

Um importante evento adverso observado quanto ao efeito cognitivo pós-intervenção em idosos, se deve a presença de **confusão mental**, cuja incidência ocorreu em dois pacientes no estudo de Bayer e Pathy (1986), cinco pacientes no estudo de Lachnit et al. (1983), dois pacientes em Meuleman et al. (1987), um no de Klimm et al (1987), e três casos no estudo de Roger et al. (1993). E, ainda, foram reportados três casos de amnésia e um de dificuldade de concentração no estudo de

Glass et al. (2008), dois casos de dificuldade de concentração em Koepke et al. (1982) e, um caso de fala noturna incoerente e outro de concentração prejudicada em Roger et al. (1993). Este efeito sumarizado dos grupos (intervenção e placebo) combinados no desfecho “confusão mental” apresentou um RR de 3,16 (Figura 19), com NHH de 100.

Quanto ao evento adverso psicomotor **tontura/vertigem**, observou-se duas incidências em uso de *oxazepam 10 mg* no estudo de Koepke et al. (1982), onze em uso de *temazepam 15 mg* no estudo de Glass et al. (2008), quatro em uso de *flunitrazepam 1 mg* no estudo de Dehlin et al. (1995), um com *loprazolam 1 mg* e dois em terapia com *loprazolam 0,5 mg* no estudo de Bayer et al. (1986), três em uso de *midazolam 15 mg* no estudo de Lachnit et al. (1997), e, quatro incidências em Knijnik et al. (1990) com *cloxazolam 2 mg*. Este importante efeito sumarizado, observado nos grupos (intervenção e placebo) combinados, apresentou um RR de 1,92, onde o uso de BDZ de ação prolongada (*cloxazolam 2 mg*) e, principalmente, de ação curta/intermediária (*temazepam 15 mg*; *flunitrazepam 1 mg*; *loprazolam 0,5 mg* e *1 mg*; *midazolam 15 mg*) elevou em 92% o risco de evento psicomotor “tontura/vertigem” em comparação com o grupo controle, cujo NHH foi de 50.

Outro evento observado que merece destaque pelas possíveis complicações decorrentes do mesmo (hospitalizações, lesões e fraturas), refere-se às **quedas** relatadas durante tratamento com BDZs. Um total de cinco incidências foram observadas, incluindo uma no estudo Bayer e Pathy (1986) com uso de *loprazolam 1 mg*; uma queda do leito no estudo de Lachnit et al. (1983) com o uso de *midazolam 15 mg*; uma queda com fratura no estudo de Meuleman et al. (1987) em uso de *temazepam 15 mg*; uma queda no estudo de Glass et al. (2008) com uso de *temazepam 15 mg*; e, uma queda no estudo de Roger et al. (1993) com uso de *triazolam 0,25 mg*. Este efeito sumarizado dos grupos (intervenção e placebo) combinados no desfecho “queda” apresentou um RR de 4,09 (Figura 21). Assim, o risco de queda de um idoso em terapia com BDZs é de 4,09 vezes o risco de um idoso não tratado (placebo, sem medicação). Resultado este preocupante diante do curto período de tratamento aplicado que variou entre os estudos de 5 dias a 4 semanas e dos BDZs administrados serem de ação rápida ou intermediária, em condições ideais de pesquisa.

Vale ainda destacar que os efeitos “confusão mental” e “queda” **NÃO** foram evidenciados nos estudos cujo grupo ativo recebera BDZ de ação prolongada, tanto para tratamento da insônia (REEVES, 1977; ROTH et al. 1977) quanto da ansiedade (BRESSOLIN et al., 1988; KNIJNIK; D'ARRIGO, 1990; KOEPKE et al., 1982). Em contrapartida, tais eventos relevantes ao idoso foram observados nos estudos cuja terapêutica usada foi de BDZ de ação curta ou intermediária.

8.1 Limitações do estudo

O presente estudo apresentou uma busca ampla e rigorosa através da utilização de métodos preconizados, principalmente, pela Colaboração Cochrane, conforme descrito no decorrer deste. Porém, mesmo diante dos cuidados aplicados, não se pode excluir por completo a possibilidade de viés de publicação, uma vez que os dados são limitados à disponibilidade de informações extraídas de estudos primários.

Vale ainda ressaltar que apesar dos ECCR serem considerados o padrão de excelência entre todos os métodos de investigação clínica empregados, em virtude da sua ótima validade interna em responder uma indagação de pesquisa de forma apropriada e com menor probabilidade de vieses, apresentam uma validade externa limitada. Esta, por sua vez, está relacionada à geração da indagação de pesquisa apropriada e à capacidade de generalizar e aplicar os resultados da pesquisa em outros cenários.

Os ECCR são excelentes em esclarecer uma relação de causa-efeito entre dois grupos, em circunstâncias ideais, mas não o seu real benefício à prática pós-comercialização, de livre acesso a usuários atípicos e em condições distintas da preconizada em pesquisa clínica. A sua aplicabilidade à prática clínica pode ser limitada, uma vez que os participantes de pesquisa apresentam características (Critérios de elegibilidade, acesso a exames essenciais e acompanhamento clínico) diferentes da população em geral; a magnitude do efeito clinicamente modesto pode não se aplicar à toda sociedade que não foi criteriosamente selecionada, a capacidade limitada para detectar toxicidade crônica ou rara, especialmente às relacionadas com comorbidade ou àquelas que surgem após a conclusão do estudo (BOOTH; TANNOCK, 2014).

A validade externa dos estudos, avaliada pelo conhecimento da situação clínica, e; a validade interna, verificada pelo conhecimento do método científico, são avaliações que por mais que se pretenda proporcionar uma simplificação e separação das mesmas, na maior parte das vezes, os conhecimentos, clínico e científico, são indissociáveis.

Uma dificuldade apresentada durante este trabalho, optando-se pela exclusão nesta revisão, refere-se ao considerado número de ECCR onde os idosos foram sub-representados, não sendo o objetivo primário do estudo e caracterizando outra limitação dos ECCR. Assim, diante das peculiaridades da população idosa ressaltadas no decorrer deste trabalho, em especial, no tocante às diferenças significantes nos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos em comparação ao adulto, observa-se que a maioria dos estudos clínicos com BDZs ocorre em adultos jovens ou de meia-idade (entre 18 e 65 anos), sendo escassas as informações referentes ao seu uso em idosos. E, mesmo encontrando estudos sobre a indagação a analisar, o acesso à determinados dados relevantes de dois artigos (GLASS et al., 2008; MORIN et al., 2003) não foi totalmente viável, sendo esta uma das dificuldades no desenvolvimento de RS que compete na possibilidade de se deparar com a não existência de informações suficientes que permitam a análise de cada estudo para inclusão na realização metanalítica (ATALLAH, 1998).

Apesar de muitos estudos mostrarem melhorias nas variáveis do sono e da ansiedade com o uso de determinados BDZs, a maioria apresenta uma amostra pequena e um intervalo de confiança considerável cujos benefícios observados podem ser modestos e não serem justificados perante os riscos relacionados à presença de eventos adversos, em especial, sobre uma população considerada vulnerável e com particularidades fisiológicas únicas – os idosos.

Outra limitação observada relaciona-se com o estado de saúde dos participantes dos estudos. Apesar de nos atentarmos em incluir idosos com estado de saúde próxima da uniformidade, alguns se encontravam em período de internação ou hospitalizados em unidades geriátricas (BAYER; PATHY, 1986; DEHLIN; BJÖRNSON, 1983; LACHNIT et al., 1983; ROGER et al., 1993). As diferenças no ambiente ou no estado de saúde dos participantes pode influenciar a maneira com que os mesmos respondem à subjetivas avaliações ou notificações de eventos adversos, bem como, possíveis desistências.

A presença de estudos controlados que usufruíram do placebo com o intuito de analisar o comportamento do mesmo grupo, aplicando-o em períodos diferentes (fase *run-in*, período de *washout* e/ou período de *withdrawal*), foram incluídos na presente revisão, a exemplo do estudo de Bayer e Pathy (1983), Dehlin e Björnson (1983), Dehlin et al. (1995), Klimm et al. (1987), Lachnit et al. (1983), Leppik et al. (1997), Meuleman et al. (1987), Mouret et al. (1990) e Roger et al. (1993). Uma forma comum de viés de seleção ocorre quando se submete os indivíduos, pré-selecionados para um ensaio clínico, à uma intervenção padrão chamada de fase *run-in* cujo procedimento, normalmente de curta duração (uma a quatro semanas), consiste na aplicação, no início, durante e/ou no final do tratamento, de placebo ao grupo em uso da intervenção investigacional. Esta prática é desenvolvida com o intuito de verificar a adesão inicial do participante ao tratamento investigacional, a ocorrência de intolerância ao medicamento ou outra complicação que dificulte a aderência ao estudo, ou, adicionalmente, se faz uso para verificar efeito residual do fármaco em investigação durante o período que o indivíduo está tomando placebo. Desta forma, as razões típicas para a realização da fase *run-in* incluem: identificar indivíduos capazes de cumprir o regime de tratamento para melhorar a adesão durante o estudo; identificar pacientes com maior predisposição a efeitos adversos ao tratamento, e; identificar indivíduos que não cumprem os critérios específicos de inclusão. A execução da fase *run-in* pode fazer com que o perfil dos indivíduos incluídos não reflita a prática clínica real, podendo comprometer a validade externa do estudo. E, ainda, o uso de placebo no início e em intervalos distintos durante a intervenção investigacional pode levar a efeitos subestimados do grupo placebo, bem como, estimativas elevadas do efeito da intervenção.

Observou-se durante esta RS, um número limitado de estudos em idosos em terapia com BDZs cujos levantamentos nacionais vigentes mostram, nos últimos três anos, um crescimento de suas vendas no Brasil, com diferenças significativas de custo entre medicamentos de referência, similares ou genéricos e, com benefícios clínicos que nem sempre superam os riscos associados. A realização de um projeto governamental estratégico é de fundamental relevância, visando explorar questões de investigação sobre a segurança, a eficácia comparativa e o custo-efetividade do seu uso em idosos para tratar transtornos de ansiedade e/ou distúrbios do sono,

bem como, realizar o gerenciamento do comportamento de interrupção e apresentar subsídios para tomada de decisão no âmbito das políticas públicas.

Vale ressaltar que muitas pesquisas estão sendo desenvolvidas, principalmente nos países da Europa e nos EUA, para proporcionar uma estratégia eficaz de descontinuação da terapia com BDZs, promovendo o treinamento e o incentivo desta prática, conforme já explanada previamente neste.

No desenvolvimento desta revisão, o foco foi analisar todos os princípios ativos BDZs aplicáveis perante os critérios de elegibilidade preconizados dos quais foram agrupados para análise, independente das diferenças farmacocinéticas (meia-vida, início de ação, eliminação), da potência ou dosagem, ou do período de tratamento aplicado em cada estudo, visando quantificar os eventos adversos relatados e sua implicância ao idoso. Por este motivo, nenhum método padrão de coleta de variáveis subjetivas ou objetivas de sono ou ansiedade encontra-se disponível.

9 CONCLUSÕES

As evidências obtidas nesta RS apontam que os BDZs causam um aumento do risco de desenvolvimento de eventos adversos em idosos em comparação à utilização de placebo, tanto na sua incidência generalizada quanto na sumarização de eventos específicos, sejam estes cognitivos ou psicomotores.

A presente RS se deparou com uma carência de estudos ECCR referente à eficácia e a segurança do uso de BDZ em idosos e, os recuperados e incluídos, mesmo diante de períodos de tratamento que não ultrapassaram quatro semanas, mostraram um risco considerável no que compete à terapia benzodiazepínica. A incidência de eventos adversos no grupo de idosos expostos ao tratamento com BDZ apresentou um risco de 2,3 vezes àqueles presentes no grupo placebo-controle (não tratados), com um NHH de 12. Com relação ao efeito sumarizado dos grupos (intervenção e controle) combinados referentes ao risco de eventos cognitivos (M-H, Fixo, IC 95%, RR=2,73, NHH=50) e psicomotores (M-H, Fixo, IC 95%, RR=2,34, NHH=12), os resultados evidenciaram um alerta iminente à sua atual e futura prática em idosos.

É importante frisar que dentre os eventos adversos psicomotores e cognitivos observados, destacam-se a incidência de cinco quedas (M-H, Fixo, IC 95%, RR=4,09), com uma fratura e, nos outros casos, ferimentos leves; a presença de vinte e sete relatos de tontura/vertigem (M-H, Fixo, IC 95%, RR=1,92); e, a incidência de treze casos de confusão mental (M-H, Fixo, IC 95%, RR=3,16), alertando e avivando a discussão sobre a necessidade de conter o seu uso em idosos diante dos riscos aqui comprovados.

Assim, observou-se que o uso de BDZs está associado a um maior risco de confusão mental, tontura/vertigem e quedas entre os idosos cuja dose utilizada não foi associada à magnitude do risco, mas sim, aos agentes de ação curta ou intermediária. Os estudos dos quais os participantes receberam BDZ de ação prolongada (BRESSOLIN et al., 1988; KNIJIK et al., 1990; REEVES, 1977; ROTH et al., 1977) não evidenciaram quedas ou confusão mental e, portanto, não apresentaram um maior risco, pelo contrário, verificou-se que os estudos (BAYER; PATHY, 1986; GLASS et al., 2008; LACHNIT et al., 1983; MEULEMANN et al., 1987; ROGER et al., 1993) com uso de BDZ de curta ou intermediária ação, foram

associados a um risco considerável ao idoso (Evento cognitivo “confusão mental”, $RR=3,16$ e; evento psicomotor “queda”, $RR=4,09$).

A heterogeneidade moderada observada em determinadas análises está vinculada à diferentes características no planejamento dos estudos incluídos e pode impactar na validade externa dos achados. Desta forma, os resultados desta RS devem ser interpretados com cautela quanto à capacidade de generalização para outras populações.

Os resultados aqui expostos evidenciam um maior risco/dano ao idoso com o uso de BDZs de ação curta ou intermediária do que aqueles de ação prolongada e de efeito mais constante, diante do período de tratamento e de acompanhamento estipulados pelos estudos incluídos. Uma possível explicação para tal ocorrência decorre provavelmente da menor adaptação dos idosos aos efeitos sedativos e relaxantes musculares no uso de BDZs de ação curta ou intermediária. Assim, os usuários de BDZs de ação prolongada, analisados neste estudo, podem ter apresentado tolerância aos efeitos sedativos e músculo-relaxantes.

Portanto, o aumento do risco de eventos adversos foi estatisticamente significativo e potencialmente relevante na terapia benzodiazepínica em idosos e, em especial, no que se refere ao comprometimento cognitivo e à eventos psicomotores. Assim, em idosos, os benefícios destes fármacos pode não justificar o aumento do risco, principalmente, se o usuário apresentar fatores de risco adicionais na esfera cognitiva e psicomotora. Resultados estes que aguçam a necessidade de promover uma conduta clínica em prol do uso racional deste fármaco, auxiliando decisões para políticas de saúde, economia de recursos em assistência médica e, prioritariamente, intensificando esforços para a interrupção de seu uso em idosos, não se limitando apenas aos BDZs de ação curta ou intermediária pelas evidências observadas nesta RS no aumento do risco de queda e confusão mental, mas também, aos de ação prolongada pela sua associação à declínio cognitivo e demência (BILLIOTI DE GAGE et al., 2012; DESPLENTER et al., 2012; GALLACHER et al., 2012).

REFERÊNCIAS*

- ABREU, M. H. N. G.; ACÚRCIO, F. A.; RESENDE, V. L. S. Utilização de psicofármacos por pacientes odontológicos em Minas Gerais, Brasil. **Rev. Panam. Salud Pública**, v. 7, n. 1, p. 17-23, 2000.
- ADAMS, G.; GULLIFORD, M. C.; UKOMUNNE, O. C.; ELDRIDGE, S.; CHINN, S.; CAMPBELL, M. J. Patterns of intra-cluster correlation from primary care research to inform study design and analysis. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 57, n. 8, p. 785-794, 2004.
- ADURA, F. E.; FEDER, D.; MONTAL, J. H. C.; FUKUDA, E. Y.; TELES, J. S.; CHIOVATTO, R. D. Projeto Diretrizes - Uso de Benzodiazepínicos e Risco de Acidente de Trânsito. **Associação Brasileira de Medicina de Tráfego**, p. 1-10, 2012. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes11/uso_de_benzodiazepinicos_e_risco_de_acidente_de_transito.pdf. Acesso em: 03 fev. 2013.
- AIZENSTEIN, M. L. Uso racional de medicamentos em idosos. In:_____. **Fundamentos para o uso racional de medicamentos**. São Paulo: Artes Médicas, 2009. cap. 10, p. 148-162.
- AKOBENG, A. K. Understanding measures of treatment effect in clinical trials. **Arch. Dis. Child**, v. 90, p. 54-56, 2005.
- ALDERSON, P.; ROBERTS, I. Should journals publish systematic reviews that find no evidence to guide practice? Examples from injury research. **BMJ**, v. 320, p. 376-377, 2000.
- ALMEIDA, O. P.; RATTO, L.; GARRIDO, R.; TAMAI, S. Fatores preditores e consequências clínicas do uso de múltiplas medicações entre idosos atendidos em um serviço ambulatorial de saúde mental. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 21, n. 3, p. 152-7, 1999.
- ALVARENGA, J. M.; LOYOLA FILHO, A. I.; FIRMO, J. O. A; COSTA, M. F. L.; UCHOA, E. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambuí Health and Aging Study-BHAS. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 30, n. 1, p. 7-11, 2008.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY UPDATED BEERS CRITERIA FOR POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATION USE IN OLDER ADULTS - The American Geriatrics Society - Beers Criteria Update Expert Panel, **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 60, n. 4, p. 616-31, 2012.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse: a task force report of the American Psychiatric Association. Washington: **American Psychiatric Association**, 1990.

*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

ANCOLI-ISRAEL, S. Insomnia in the elderly: a review for the primary care practitioner. **Sleep**, v. 23, p. S23-S30, 2000.

ANDERSON, M. I. P. Saúde e qualidade de vida na terceira idade. **Textos sobre Envelhecimento**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 23-43, 1998

ANDERSON, G.; KERLUKE, K. Distribution of prescription drug exposures in the elderly: description and implications. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 49, p. 929-935, 1996.

ANDREATINI, R.; BOERNGEN-LACERDA, R.; ZORZETTO FILHO, D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 23, n. 4, p. 233-242, 2001.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Portaria SVS / MS nº 344 / 1998. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/csdE>>. Acesso em 04 set. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Nurem - Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação/ Gerae- Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias. Boletim Saúde & Economia: Transtornos da ansiedade, Ano V, n. 10, p. 1-5, Dezembro de 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+--+noticias+anos/2013+noticias/saude+economia+custos+de+tratamento+para+transtornos+de+ansiedade>>. Acesso em: 18 mar. 2014.

APARASU, R. R.; MORT, J. R.; BRANDT, H. Psychotropic prescription use by community-dwelling elderly in the United States. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 51, p. 671-7, 2003.

ASHTON, H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 18, p. 249-255, 2005

ATALLAH, A. N. Medical controversies and systematic reviews: the heat and the light. São Paulo. **Med. J.**, v. 115, n. 2, p. 1381, 1997.

ATALLAH, A. N. Revisão sistemática da literatura e metanálise. In: ATALLAH A. N.; CASTRO, A. A.; editors. **Medicina baseada em evidências: fundamentos da pesquisa clínica**. São Paulo: Lemos-Editorial, 1998. p. 42-48.

BAIN, K. T.; HOLMES, H. M.; BEERS, M. H.; MAIO, V.; HANDLER, S. M.; PAUKER, S. G. Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 56, n. 10, p. 1946-1952, 2008.

BALESTRIERI, M.; MARCON, G.; SAMANI, F.; et al. Mental disorders associated with benzodiazepine use among older primary care attenders - a regional survey. **Soc. Psychiatr. Epidemiol.**, v. 40, n. 4, p. 308-315, 2005.

BARBUI, C.; GREGIS, M.; ZAPPA, M. A cross-sectional audit of benzodiazepine use among general practice patients. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 97, p.153–156, 1998.

BARRATT, A.; WYER P. C.; HATALA, R.; et al. Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. **CMAJ**, v. 171, n. 4, p. 353-358, 2004.

BEERS, M. H.; OUSLANDER, J.G.; ROLLINGHER, I.; REUBEN, D.B.; BROOKS, J.; BECK, J.C. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. **Arch. Intern. Med.**, v. 151, p. 1825-1832, 1991.

BEERS, M. H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. **Arch. Intern. Med.**, v. 157, p. 1531-1536, 1997.

BELLEVILE, G. Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. **Can. J. Psychiatry**, v. 55, p. 558-567, 2010.

BENDTSEN, P.; HENSING, G.; MCKENZIE, L.; STRIDSMAN, A. K. Prescribing benzodiazepines - a critical incident study of a physician dilemma. **Soc. Sci. Med.**, v. 49, n. 4, p. 459-467, 1999.

BERDOT, S.; BERTRAND, M.; DARTIGUES, J-F.; FOURRIER, A.; TAVERNIER, B.; RITCHIE, K.; ALPÉROVITCH, A. inappropriate medication use and risk of falls – A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. **BMC Geriatrics**, v. 9, n. 30, p. 1-10, 2009.

BERG, S.; DELLASEGA, C. The use of psychoactive medications and cognitive function in older adults. **J. Aging. Health**, v. 8, n. 1, p. 136-149, 1996.

BERNARDO, W. M.; NOBRE, M. R. C.; JATENE, F. B. A prática clínica baseada em evidências. Parte II – Buscando as fontes de informação. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 50, p. 104-108, 2004.

BERNIK, M. A. Consequências adversas do uso continuado de tranquilizantes benzodiazepínicos: tolerância, dependência e prejuízos nos desempenhos individuais. **Rev. Psiquiatr. Clín.**, São Paulo, v. 23/24, n. 4/3, p. 36-38, 1996.

BERNIK, M. A. **Benzodiazepínicos**: quatro décadas de experiência. São Paulo: Edusp, 1999. 242 p.

BERNSTEIN, L. R.; FOLKMAN, S. & LAZARUS, R. S. Characterization of the use and misuse of medications by an elderly, ambulatory population. **Medical Care**, v. 27, p. 654-663, 1989.

BERWANGER, O.; SUZUMURA, E. A.; BUEHLER, A. M.; OLIVEIRA, J. B. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n.4, p. 475-480, 2007.

BIBLIOTECA DA FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Conexões – VPN. Disponível em: <<http://www2.fm.usp.br/biblioteca/mostrahp.php?origem=biblioteca&xcod=VPN&dequem=Conexões&ordem=>>>. Acesso em: 5 mar. 2013.

BICCA, M. G.; ARGIMON, I. I. L. Habilidades cognitivas e uso de benzodiazepínicos em idosas institucionalizadas. **J. Bras. Psiquiatr.**, v. 57, n. 2, p. 133-138, 2008.

BIERMAN, E. J.; COMIJS, H. C.; GUNDY, C. M.; SONNENBERG, C.; JONKER, C.; BEEKMAN, A. T. The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning in older persons: good, bad or indifferent? **Int. J. Geriatr. Psychiatry**, 2007, v. 22, n. 12, p. 1194-200, 2007.

BILLIOTI DE GAGE, S.; BÉGAUD, B.; BAZIN, F.; VERDOUX, H.; DARTIGUES, J. F.; PÉRÈS, K.; KURTH, T.; PARIENTE, A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. **BMJ**, v. 345, p. e6231, 2012.

BISSON, M. P. **Farmácia clínica & atenção farmacêutica**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2009. cap. 28, p. 326-335.

BLOCH, F.; THIBAUD, M.; DUGUE, B.; BREQUE, C.; RIGAUD, A. S.; KEMOUN, G. Psychotropic drugs and falls in the elderly people: updated literature review and meta-analysis. **Journal of Aging and Health**, v. 23, n. 2, p. 329-346, 2011.

BODENHEIMER, T. S. Affordable prescriptions for the elderly. **JAMA**, v. 286, n. 14, p. 1762-1763, 2001.

BOEUF-CAZOU, O.; BONGUE, B.; ANSIAU, D.; MARQUIÉ, J-C.; LAPEYRE-MESTRE, M. Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: the VISAT cohort. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 67, n. 10, p. 1045-1052, 2011.

BOOTH, C. M.; TANNOCK, I. F. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. **British Journal of Cancer**, v. 110, p. 551–555, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação nacional de medicamentos essenciais**. 7. ed. Brasília (DF), 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Estatuto do Idoso, Série E. **Legislação de saúde**. 2. ed. Brasília, DF, 2009.

BROCHARD, L., BRUN-BUISSON, C. Salami publication: a frequent practice affecting readers' confidence. **Intensive Care Med.**, v. 33, p. 212-213, 2007.

BRUNNER & SUDDARTH. Cuidado de saúde do idoso. In:_____ **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 11. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2009. v. 1, cap. 12, p. 184-211.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Editora: McGraw-Hill, 2012. cap. 17, p. 457-479.

CAMPBELL, M. K.; ELBOURNE, D. R.; ALTMAN, D. G., for the CONSORT Group. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. **BMJ**, v. 328, n. 7441, p. 702-708, 2004.

CARLINI, E. A.; GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R.; NAPPO, S. A. I Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país. São Paulo, **CEBRID – Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas, UNIFESP** – Universidade Federal de São Paulo, 2002. Disponível em: <http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/levantamento_brasil/parte_1.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2013.

CARLINI, E. A.; GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R.; NAPPO, S. A.; SILVA, A. A. B.; FONSECA, A. M.; CARLINI, A. M.; OLIVEIRA, L. G.; MOURA, Y. G.; SANCHEZ, Z. van der Meer. II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país. São Paulo, **CEBRID – Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas, UNIFESP** – Universidade Federal de São Paulo, 2006. Disponível em: <http://www.cebrid.epm.br/index.php>>. Acesso em: 15 jun. 2013.

CARRASCO-GARRIDO, P.; JIMENEZ-GARCIA, R.; ASTASIO-ARBIZA, P.; ORTEGA MOLINA, P.; DE MIGUEL, A. G. Psychotropics use in the Spanish elderly: predictors and evolution between years 1993 and 2003. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.**, v. 16, p. 449-457, 2007.

CARRASCO-GARRIDO, P.; LÓPEZ DE ANDRÉS, A.; HERNÁNDEZ BARRERA, V.; JIMÉNEZ-TRUJILLO, I.; JIMÉNEZ-GARCÍA, R. National trends (2003–2009) and factors related to psychotropic medication use in community-dwelling elderly population. **International Psychogeriatrics**, v. 25, n. 2, p. 328–338, 2013.

CARVALHO, E. T. F. et al. Iatrogenia em pacientes idosos hospitalizados. **Rev. Saúde Pública**, n. 32, n. 1, p. 36-42, 1998.

CARVALHO, M. F. C. **A polifarmácia em idosos do Município de São Paulo: Estudo SABE – Saúde, Bem-estar e Envelhecimento**. [dissertação de mestrado]. São Paulo (SP): Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo, 2007.

CASTRO, A. A.; SACONATO, H.; GUIDUGLI, F.; CLARK, O. A. C. **Curso de revisão sistemática e metanálise** [Online]. São Paulo: LED-DIS/UNIFESP, 2002. Disponível em: <<http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise>>. Acesso em: 10 set. 2012.

CHALMERS, I.; HEDGES, L. V.; COOPER, H. Abrief history of research synthesis. **Eval. Health Prof.**, v. 25, p. 12-37, 2002.

CHARLSON, F.; DEGENHARDT, L.; MCLAREN, J.; HALL, W.; LYNSKEY, M. A systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 18, n. 2, p. 93-103, 2009.

CHENG, J-S.; HUANG, W-F.; LIN, K-M.; SHIH, Y-T. Characteristics associated with benzodiazepine usage in elderly outpatients in Taiwan. **Int. J. Geriatr. Psychiatry**, v. 23, p. 618–624, 2008.

CHUTKA, D. S.; et al. Symposium on geriatrics – Part I: Drug prescribing for elderly patients. **Mayo Clin. Proc.**, v. 70, n. 7, p. 685-693, 1995.

CLARKE, M.; STEWART, L.; TIERNEY, J.; WILLIAMSON, P. Individual patient data meta-analyses compared with meta-analyses based on aggregate data (Protocol for a Cochrane Methodology Review). In: **The Cochrane Library**, Issue4. Oxford: Update Software, 2001.

CLARKE, M.; OXMAN, A. D.; editors. **Cochrane Reviewers' Handbook 4.2** [updated November 2002]. In: The Cochrane Library [database on CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software, 2003. Issue 1.

CLASSEN, D. C. et al. Adverse drug events in hospitalized patients. **JAMA**, v. 277, n. 4, p. 301-6, 1997.

CLINICALTRIALS.GOV – a service of the U.S. National Institutes of Health. Disponível em: <<http://www.clinicaltrials.gov/>>. Acesso em: 02 mar. 2013.

COCHRANE COLLABORATION. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0** [updated March 2011], 2011. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>>. Acesso em 05 Fev 2013.

COELHO FILHO, J. M.; RAMOS, L. R. Epidemiologia do envelhecimento no Nordeste do Brasil: resultados de inquérito domiciliar. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 33, n. 5, p. 445-453, 1999.

COELHO FILHO, K. M.; MARCOPITO, L. F.; CASTELO, A. Perfil de utilização de medicamentos por idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v.38, p. 557-564, 2004.

COLENDIA, C. C.; MICKUS, M. A.; MARCUS, S. C.; TANELIAN, T. L. & PINCUS, H. A. Comparison of adult and geriatric psychiatric practice patterns: findings from the American Psychiatric Association's Practice Research Network. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 10, p. 609–617, 2002.

COLLUCCI, C. **Venda de calmante dispara no Brasil**. Folha de São Paulo Online, 17 jan. 2011. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/861768-venda-de-calmante-dispara-no-brasil.shtml>>. Acesso em: 13 set. 2013.

COLLUCCI, C.; OLIVEIRA, M. **Equilíbrio e Saúde – “venda de calmantes sobe 42% no Brasil nos últimos cinco anos”**. Folha de São Paulo, 27 fev. 2014. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2014/02/1418499-venda-de-calmantes-sobe-42-no-brasil-nos-ultimos-cinco-anos.shtml>>. Acesso em: 10 mar. 2014.

COOK, D. J.; GUYATT, G. H.; RYAN, G.; et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. **JAMA**, v. 269, p. 2749-2753, 1993.

CORSONELLO, A.; PEDONE, C.; INCALZI, R. A. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamics changes and related risk of adverse drug reactions. **Curr. Med. Chem.**, v. 17, n. 6, p. 517-584, 2010.

COUTINHO, E. S. F.; CUNHA, G. M. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 27, n. 2, p. 146-151, 2005.

CRAIG, D.; PASSMORE, P.; FULLERTON, K. J.; BERINGER, T. R. O.; GILMORE, D. H.; CRAWFORD, V. L. S.; MCCAFFREY, P. M.; MONTGOMERY, A. Factors influencing prescription of CNS medications in different elderly populations. **Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.**, v. 12, n. 5, p. 383-387, 2003.

DAWES, M. Preface. In: DAWES, M.; DAVIES, P.; GRAY, A. (Ed.). **Evidence based Medicine: a primer for health professionals**. New York: Churchill Livingstone, 1999.

DELL'OSSO, B.; LADER, M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of Psychiatric disorders? A critical reappraisal. **European Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 7-20, 2013.

DESPLENTER, F.; LAVIKAINEN, P.; HARTIKAINEN, S.; SULKAVA, R.; BELL, J. S. Sedative use and incident cognitive decline among persons aged 75 years and older: a population-based longitudinal study. **International Psychogeriatrics**, v. 24, n. 1, p. 48-54, 2012.

DETTLI, L. Benzodiazepines in the treatment of sleep disorders: pharmacokinetic aspects. **Acta Psychiatr. Scand. Suppl.**, v. 332, p. 9-19, 1986.

DICKERSIN, K.; SCHERER, R.; LEFEBVRE, C. Identifying relevant studies for systematic reviews. **BMJ**, v. 309, p. 1286-1291, 1994.

DIÉYE, A. M.; SYLLA, M.; NDIAYE, M.; YOROM SY G., FAYE, B. Benzodiazepines prescription in Dakar: a study about prescribing habits and knowledge in general practitioners, neurologists and psychiatrists. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, v. 20, n. 3, p. 235-238, 2006.

DOWNS, S. H.; BLACK, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and nonrandomized studies of

health care interventions. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 52, n. 6, p. 377-384, 1998.

DUNNE, D.; MONTGOMERY, P. **Treatment of insomnia in the elderly**. BMJ Books, London, 2006. Disponível em URL: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/sld/2302/2302.jsp>. Acesso em: 12 nov. 2013.

DUPONT, R. L. A physician's guide to discontinuing benzodiazepine therapy. **West. J. Med.**, v. 152, p. 600-603, 1990.

EGAN, M.; MORIDE, Y.; WOLFSON, C.; MONETTE, J. Long-term continuous use of benzodiazepines by older adults in Quebec: prevalence, incidence and risk factors. **Journal of the American Geriatric Society**, v. 48, p. 811-816, 2000.

EGGER, M.; DAVEY SMITH, G.; PHILLIPS, A. N. Meta-analysis: principles and procedures. **Br. Med. J.**, v. 315, p. 1533-1537, 1997. Disponível em: <http://www.bmj.com/collections/ma.htm>. Acesso em: 01 abr. 2013.

EGGER, M.; SMITH, G. D. Bias in location and selection of studies. **BMJ**, v. 316, p. 61-66, 1998.

EGGER, M.; DAVEY SMITH, G.; O'ROURKE, K. Rationale, potentials and promise of systematic reviews. In: EGGER, M.; DAVEY SMITH, G.; ALTMAN, D. (eds.) **Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context**. 2nd Edition of Systematic Reviews. London: **BMJ Books**, p. 3-19, 2001.

EGGER, M.; DAVEY SMITH, G.; ALTMAN, D. G. Systematic review in health care: metanalysis in context. **Br. Med. J.**, London, 2007.

ESCRIVÁ FERRAIRÓ, R.; PÉREZ DíEZ, A.; LUMBRERAS GARCÍA, C.; MOLINA PARÍS, J.; SANZ CUESTA, T.; CORRAL SÁNCHEZ, M. A. Prescripción de benzodicepinas em un centro de salud: prevalencia, cómo es su consumo y características del consumidor. [Benzodiazepine prescription at a health center: prevalence, its use and user characteristics]. **Aten. Primaria**, v. 25, n. 2, p. 107-110, 2000.

ESTATUTO DO IDOSO – PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. LEI Nº 10.741, DE 1º DE OUTUBRO DE 2003. Brasil, p. 1-19. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/l10.741.htm. Acesso em: 01 dez 2012.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Summary of product characteristics for benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics 1994**. Disponível em: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003774.pdf. Acesso em: 04 abr. 2013.

EVANS, D. Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. **J. Clin. Nurs.**, v. 12, p. 77-84, 2003. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2702.2003.00662.x/pdf>>.

EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. Evidence-based Medicine: A new approach to the teaching of medicine. **JAMA**, v. 268, p. 2420-2425, 1992.

FERRARI, C. K. B.; BRITO, L. F.; OLIVEIRA, C. C.; MORAES, E. V.; TOLEDO, O. R.; DAVID, F. L. Falhas na prescrição e dispensação de medicamentos psicotrópicos: um problema de saúde pública. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 34, n. 1, p. 109-116, 2013.

FERRARI, M. A. C. **Geriatría**: aspectos educacionais e de terapia ocupacional (Tese). São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 1975.

FERRARI, M. A. C. O envelhecer no Brasil. **O mundo da Saúde**, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 197-202, 1999.

FIELD, T. S.; MAZOR, K. M.; EDD, B. B.; DEBELLIS, K. R.; GURWITZ, J. H. Adverse Drug Events Resulting from Patient Errors in Older Adults. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 55, n. 2, p. 271-276, 2007.

FIRMINO, K. F. **Benzodiazepínicos**: um estudo da indicação/prescrição no município de Coronel Fabriciano – MG. 2006. 108 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. Tratamento. In: FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. **Epidemiologia clínica**: elementos essenciais. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 153-178.

FOURRIER, A.; LETENNEUR, L.; DARTIGUES, J. F.; MOORE, N.; BEGAUD, B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population: characteristics of users and factors associated with subsequent use. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 57, p. 419-425, 2001.

FRANCES, R. J.; MILLER, S. I. **Clinical textbook of addictive disorders**. 2nd ed. New York, NY: The Guilford Press, 1998.

FRÉSAN, A.; MINAYA, O.; CORTÉS-LÓPEZ, J. L.; UGALDE, O. Características demográficas y clínicas asociadas a la dependencia a benzodicepinas em pacientes psiquiátricos. **Salud Mental**, v. 34, n. 2, p. 103-109, 2011.

FRIEDMAN, L.; FLEMING, N. F.; ROBERTS, D. H.; HYMAN, S. E. **Source Book of Substance Abuse and Addiction**, Baltimore, Maryland (USA): Williams & Wilkins, 1996.

FURTADO, C.; TEIXEIRA, I. Utilização de Benzodiazepinas em Portugal Continental (1999 – 2003). **Acta Med. Port.**, v. 19, n. 3, p. 239-246, 2006.

GALÉ, C.; OAKLEY-BROWNE, M. Generalised anxiety disorder. Clin. Evid., v. 14, p. 1253-69, 2005. Disponível em: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/sld/2302/2302.jsp>. Acesso em: 05 nov. 2013.

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. Epidemiology Community Health**, v. 66, p. 869-873, 2012.

GALLEGUILLOS, T.; RISCO, L.; GARAY, J. L.; GONZÁLEZ, M.; VOGEL, M. Tendencia del uso de benzodiazepinas em una muestra de consultantes em atención primaria. **Rev. Med. Chil.**, v. 131, n. 5, p. 535-540, 2003.

GEIB, L. T. C.; NETO, A. C.; WAINBERG, R.; NUNES, M. L. O sono e o envelhecimento. **Revista de Psiquiatria**, v. 25, n. 3, p. 453-465, 2003.

GLANVILLE, J.; SOWDEN, A. J. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: **CRD guidance for those carrying out of commissioning reviews**, stage I: Planning the review/phase 0: identification of the need for a review 2001. Disponível em: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/CRD_Reports/crdreport4_ph0.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2013.

GLASS, J.; LANCTT, K. L.; HERRMANN, N.; SPROULE, B. A; BUSTO, U. E. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. **J. Law Med.**, v. 331, n. 7526, p. 1169-1173, 2005.

GOMES, H. O.; CALDAS, C. P. Uso inapropriado de medicamentos pelo idoso: polifarmácia e seus efeitos. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ**, v. 7, p. 88-99, 2008.

GONZÁLEZ RUBIO, M.I.; ROJAS CASTILLO, G.; DÍAZ VARGAS, B. Uso de psicofármacos por consultantes al nível primario. [Use of psychoactive drugs by outpatients at the primary care level]. **Rev. Psiquiatr.** (Santiago de Chile), v. 12, n. 3/4, p. 186-189, 1995.

GOULD, R. A.; OTTO, M. W.; POLLACK, M. H.; YAP, L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: a preliminary meta-analysis. **Behavior Therapy**, v. 28, p. 285-305, 1997.

GOULD, R. L.; COULSON, M. C.; PATEL, N.; HIGHTON-WILLIAMSON, E.; HOWARD, R. J. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomized controlled trials. **The British Journal of Psychiatry**, v. 204, p. 98-107, 2014.

GRAY, G.; PINSON, L. Evidence-based medicine and psychiatric practice. **Psychiatr. Q.**, v. 74, p. 387-399, 2003.

GREENBLATT, D. J.; DIVOLL, M.; ABERNETHY, D. R. Benzodiazepine kinetics: implications for therapeutics and pharmacogeriatrics. **Drug Metab. Rev.**, v. 14, p. 251-292, 1983.

GRI, E.; VÁZQUEZ, F.; BARROSO, A.; CANTERO, M.; MONJO, M.; JUNCOSA FONT, S.; PLANES MAGRIÑÁ, A.; RIBAS, A. Consumo de medicamentos y remedios natural e sem la población anciana de un área rural. **Atención Primaria**, Barcelona, v. 23, n. 8, p. 455-460, 1999.

GUIMARÃES, L. H. C. T., LIMA, M. D., SOUSA, J. A. Physical activity in group improves sleep in sedentary elder women. **Rev. Neurocienc.**, v. 15, n. 3, p. 203-206, 2007.

GUS, I. Expectativa de vida do idoso e fatores de risco coronariano. **Rev. Soc. Cardiol. do RS**, Porto Alegre, v. 8, p. 5-10, 1999.

HANLON, J. T.; CUTSON, T.; RUBY, C. M. Drug-related falls in the older adult. **Topics in Geriatric Rehabilitation**, v. 11, n. 3, p. 38-54, 1996.

HANLON, J. T.; HORNER, R. D.; SCHMADER, K. E.; FILLENBAUM, G. G.; LEWIS, I. K.; WALL, W. E.; LANDERMAN, L. R.; PIEPER, C. F.; BLAZER, D. G.; COHEN, H. J. Benzodiazepine use and cognitive function among community-dwelling elderly. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 64, n. 6, p. 684-692, 1998.

HANSARD DEBATES. **Column 28WH**, v. 494, n. 92, 2009. Disponível em: <<http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200809/cmhansrd/cm090616/halltext/90616h0005.htm#09061627000500>>. Acesso em: 16 ago. 2013.

HANSON, G.; VENTURELLI, P. J. **Drugs and Society**. 4nd ed. Boston, MA (USA): Jones and Barlett Publishers, 1995.

HALLFORS, D. D.; SAXE, L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. **Am. J. Public Health**, v. 83, p. 1300-1304, 1993.

HALLIGAN, S. Systematic reviews and meta-analysis of diagnostics tests. **Clin. Radiol.**, v. 60, n. 9, p. 997-999, 2005.

HARVARD MEDICAL PRACTICE STUDY. **Patients, doctors, and lawyers: medical injury, malpractice litigation, and patient compensation in New York**: report of the Harvard Medical Practice Study to the state of New York. Cambridge, Mass.: President and Fellows of Harvard College, 1990.

HARTHOLT, K. A.; et al. [Cost]effectiveness of withdrawal of fall-risk increasing drugs versus conservative treatment in older fallers: design of a multicenter randomized controlled trial (IMPROVeFALL-study). **BMC Geriatrics**, v. 11, n. 48, p. 1-8, 2011.

HARTIKAINEN, S.; LONNROOS, E.; LOUHIVUORI, K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. **Journals of Gerontology Series A - Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 62, n. 10, p. 1172-1181, 2007.

HERRERA, L. S.; FABIÁN, E. V.; ALÓS, I. Y.; FREIJOSO, E. Utilización de benzodiazepinas en la Atención Primaria de Salud. **Rev. Cubana Med. Gen. Integr.**, v. 18, n. 3, p. 187-190, 2002.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Stat. Med.**, v. 21, p. 1539-1558, 2002.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G.; DEEKS, J. J.; et al. Measuring inconsistency in meta-analysis. **BMJ**, v. 327, n. 7414, p. 557-560, 2003.

HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G.; STERNE, J. A. C. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins, J. P. T.; Green, S.; editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration, 2011**. Disponível em: <http://hiv.cochrane.org/sites/hiv.cochrane.org/files/uploads/Ch08_Bias.pdf>. Acessado em: 20 dez. 2013.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S.; editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions; 12.4.1 Confidence intervals. **The Cochrane Collaboration, 2011**. Disponível em: <http://hiv.cochrane.org/sites/hiv.cochrane.org/files/uploads/Ch08_Bias.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2014.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S.; editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. **The Cochrane Collaboration, 2011**. Disponível em: <http://hiv.cochrane.org/sites/hiv.cochrane.org/files/uploads/Ch08_Bias.pdf>. Acessado em: 20 mar. 2014.

HIRSCHFELD, R. M. A. **General Introduction. In Benzodiazepines** – Report of the W. P. Presidential Educational Task Force; Edited by Y. Pelicier –1993.

HOCHMAN, B.; NAHAS, F. X.; FILHO, R. S. O.; FERREIRA, L. M. Desenhos de pesquisa. **Acta Cir. Bras.**, v. 20, p. 2-9, 2005. Supl. 2.

HOGAN, D. B.; MAXWELL, C. J.; FUNG, T. S.; EBLY, E. M. Prevalence and potential consequences of benzodiazepine use in senior citizens: results from the Canadian Study of Health and Aging. **Can. J. Clin. Pharmacol.**, v. 10, p. 72-77, 2003.

HOLBROOK, A. M.; CROWTHER, R.; LOTTER, A.; CHENG, C.; KING, D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. **Canadian Medical Association Journal**, v. 160, n. 5, p. 649-655, 1999.

HOLBROOK, A. M.; CROWTHER, R.; LOTTER, A.; CHENG, C.; KING, D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. **Canadian Medical Association Journal**, v. 162, n. 2, p. 225-233, 2000.

HOWICK, J. **Centre for Evidence-Based Medicine - Levels of Evidence (CEBM)**. [PHILLIPS, B.; BALL, C; SACKETT, D.; BADENOCH, D.; STRAUS, S; HAYNES, B.; DAWES, M., 1998 – Update in 2009 by Jeremy Howick]. University of Oxford, 2009. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acesso em: 12 nov. 2013.

HUF, G.; LOPES, C. S.; ROZENFELD, S. O uso prolongado de benzodiazepínicos em mulheres de um centro de convivência para idosos. **Cad. Saúde Pública**, v. 16, n. 2, p. 351-362, 2000.

HULLEY, S.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D. G.; NEWMAN, T. B. **Delineando a pesquisa clínica - Uma abordagem epidemiológica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

HUSSEY, M. A.; HUGHES, J. P. Design and analysis of stepped wedge cluster randomized trials. **Contemp. Clin. Trials**, v. 28, n. 2, p. 182-191, 2007.

HUTH, E. J. Irresponsible authorship and wasteful publication. **Ann. Intern. Med.**, v. 104, p. 257-259, 1986.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censos demográficos**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 21 ago. 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. **Gerência de estudos e análises da dinâmica demográfica**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/piramide/piramide.shtm>. Acesso em: 10 ago. 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE).. Downloads/Geociências/Organização Territorial/ Divisão territorial – ano 2014. Disponível em: <http://downloads.ibge.gov.br/downloads_geociencias.htm>. Acesso em: 10 jun. 2014.

INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD (INCB). Disponível em: <<http://www.incb.org/incb/en/psychotropic-substances/index.html>>. Acesso em: 12 fev. 2013.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control. Clin. Trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

JADAD, A.; MOHER, D.; KLASSEN, T. P. Guides for reading systematic reviews: II. How did the authors find the studies and assess their quality? **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v. 152, n. 8, p. 812-817, 1998.

JOHNELL, K.; FASTBOM, J. Gender and use of hypnotics or sedatives in old age: a nationwide register-based study. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 33, n. 5, p. 788-793, 2011.

JORM, A. F.; GRAYSON, D.; CREASEY, H.; WAITE, L.; BROE, G. A. Long-term benzodiazepine use by elderly people living in the community. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v. 24, p. 7–10, 2000.

JÜNI, P.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M. Assessing the quality of randomized controlled trials. In: EGGER, M.; DAVEY SMITH, G.; ALTMAN, D. G. (Ed.). **Systematic reviews in healthcare: meta-analysis in context**. 3. ed. London: BMJ Books, 2003.

JUSTO, L.; SOARES, B.; CALIL, H. Revisão sistemática, metanálise e medicina baseada em evidências: considerações conceituais. **J. Bras. Psiquiatr.**, v. 54, p. 242-247, 2005.

KAPCZINSKI, F.; AMARAL, O. B.; MADRUGA, M.; QUEVEDO, J.; BUSNELLO, J. V. et al. Use and misuse of benzodiazepines in Brazil: A review. **Substance use and misuse**, v. 36, p. 1053-1069, 2001.

KASSAM, A.; PATTEN, S. B. Hypnotic use in populationbased sample of over thirty-five thousands interviewed Canadians. **Popul. Health Metr.**, v. 4, n. 15, 2006.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10. ed. Editora: McGraw-Hill Education, 2010. seção V, cap. 22, p. 309-322.

KING, M. B. Long-term benzodiazepine users – a mixed bag. **Addiction**, v. 89, p. 1367-1370, 1994.

KINRYS, G.; WYGANT, L. E. Transtornos de ansiedade em mulheres: gênero influência o tratamento? **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 27, p. S43-50, 2005. Supl. 2.

KLASSEN, T. P.; JADAD, A. R.; MOHER, D. Guides for reading and interpreting systematic reviews. I. Getting started. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v. 152, n. 7, p. 700-704, 1998.

LADER, M. Benzodiazepines: a risk-benefit profile. **CNS Drugs**, v. 1, p. 377-387, 1994.

LADER, M. H. Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified? **Eur. Neuropsychopharmacol.**, v. 9, p. S399–S405, 1999. Suppl. 6.

LADER, M.; TYLEE, A.; DONOUGHUE, J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. **CNS Drugs**, v. 23, n. 1, p. 19-34, 2009.

LAGNAOUI, R.; BEGAUD, B.; MOORE, N.; CHASLERIE, A.; FOURRIER, A.; LETENNEUR, L.; DARTIGUES, J. F.; MORIDE, Y. Benzodiazepine use and risk of

dementia: a nested case-control study. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 55, n. 3, p. 314-318, 2002.

LAGNAOUI, R.; DEPONT, F.; FOURRIER, A.; ABOUELFATH, A.; BEGAUD, B.; VERDOUX, H.; et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 60, p. 523-529, 2004.

LAGNAOUI, R.; TOURNIER, M.; MORIDE, Y.; WOLFSON, C.; DUCRUET, T.; BEGAUD, B.; MOORE, N. Research Letter - The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. **Age and Ageing**, p. 1-3, 2008.

LARANJEIRA, R. R.; NICASTRI, S. Abuso e dependência de álcool e drogas. In: ALMEIDA, O. P.; DRACU, L.; LARANJEIRA, R. R. **Manual de psiquiatria**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

LARANJEIRA, R. R.; CASTRO, L. A. P. G. **Dependência de Benzodiazepínicos**. Publicações dependência química, 2000. Disponível em: <<http://www.uniad.org.br>>. Acesso em: 11 nov. 2013.

LAROCHE, M. L.; CHARMES, J. P.; NOUAILLE, Y.; FOURRIER, A.; MERLE, L. Impact of hospitalization on inappropriate medication use in the elderly. **Drugs Aging**, v. 23, p. 49-59, 2006.

LAU, J.; LOANNIDIS, J. P.; SCHMID, C. H. Quantitative synthesis in systematic reviews. **Ann. Intern. Med.**, v. 127, p. 820-826, 1997.

LEBRÃO, M. L.; LAURENTI, R. Saúde, Bem-estar e Envelhecimento: o estudo SABE no município de São Paulo. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 8, n. 2, p. 127-141, 2005.

LEIPZIG, R. M.; CUMMING, R. G.; TINETTI, M. E. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. I. Psychotropic drugs. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 47, n. 1, p. 30-39, 1999.

LESÉN, E.; ANDERSSON, K.; PETZOLD, M.; CARLSTEN, A. Socioeconomic determinants of psychotropic drug utilization among elderly: a national population-based cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 10, p. 118, 2010.

LEUCHT, S.; KISSLING, W.; DAVIS, J. How to read and understand and use systematic reviews and metanalysis. **Acta Psychiatr. Scand.**, v. 119, p. 443-450, 2009.

LEWIS, S.; CLARKE, M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. **BMJ**, v. 322, p. 1479-1480, 2001.

LIMA, M. S. et al. Psiquiatria baseada em evidência. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 22, n. 3, p. 142-146, 2000.

LOYOLA-FILHO, A. I.; UCHOA, E.; LIMA-COSTA, M. F. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamento entre idosos na região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 12, p. 2657-2667, 2006.

MACAULEY, L.; PHARM, B.; TUGWELL, P. et al. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in metaanalyses? **Lancet**, v. 356, p. 1228-1231, 2000.

MADIGAN, E. A. Evidence-based practice in healthcare: a springboard for discussion. **Home Healthcare Nurse**, v. 16, n. 6, p. 411-415, 1998.

MALLEN, C.; PEAT, G.; CROFT, P. Quality assessment of observational studies is not commonplace in systematic reviews. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 59, n. 8, p. 765-769, ago. 2006.

MALLON, L.; BROMAN, J. E.; HETTA, J. Is usage of hypnotics associated with mortality? **Sleep Medicine**, v. 10, p. 279-286, 2009.

MARSHALL, D.; DEMERS, C.; O'BRIEN, B.; GUYATT, G. Economic evaluation. In: DICESO, A.; GUYATT, G.; CILISKA, D. **Evidence-based nursing: a guide to clinical practice**. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005. p. 310-311.

MARTIN, J. L.; SAINZ-PARDO, M.; FURUKAWA, T. A.; MARTIN-SANCHEZ, E.; SEOANE, T.; GALAN, C. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Journal of Psychopharmacology**, v. 21, n. 7, p. 774-782, 2007.

MARTIN, P.; TAMBLYN, R.; AHMED, S. TANNENBAUM, C. **An educational intervention to reduce the use of potentially inappropriate medications among older adults (EMPOWER study): protocol for a cluster randomized trial**. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01148186, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514019?dopt=Abstract>>. Acesso em: 22 jan. 2014.

MARTINEZ, E. **Metanálise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos**. Medicina, Ribeirão Preto, v. 40, p. 223-235, 2007.

MASTROIANNI, P. C. Análise dos aspectos legais das prescrições de medicamentos. **Rev. Ciênc. Farm. Bas. Aplic.**, v. 30, n. 2, p. 45-48, 2009.

MATTIONI, L. T.; RODRIGUES, R. R.; DE LIMA, S. F.; FRANZ, L. B. B.; HILDEBRANDT, L. M. Prevalência no uso de benzodiazepínicos em uma população assistida por programa de saúde da família. **Revista Contexto & Saúde**, v. 5, n. 8/9, 2005.

MCCARTHY, M. Prescription drug abuse up sharply in the USA. **Lancet**, v. 369, n. 9572, p. 1505-1506, 2007.

MCLEAN, A. J.; LE COUTEUR, D. G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. **Pharmacol. Rev.**, v. 56, n. 2, p. 163-184, 2004.

MCLEOD, P. J.; HUANG, A. R.; TAMBLYN, R. M.; GAYTON, D. C. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. **Can. Med. Assoc. J.**, v. 156, p. 385-391, 1997.

MCVEIGH, D. Polypharmacy in the older population: recommendations for improved clinical practice. **Topics in Emergency Medicine**, v. 23, n. 3, p. 68-75, 2001.

MEDEIROS, P. V. **Prescrição de benzodiazepínicos em centro de atenção primária à saúde na cidade de Florianópolis**. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2004. p. 1-43.

MEEHAN, K. M.; WANG, H.; DAVID, S. R.; NISIVOCIA, J. R.; JONES, B.; BEASLEY, C. M. Jr; et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. **Nueropsychopharmacology**, v. 26, p. 494-504, 2002.

MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E.; STILLWELL, S. B.; WILLIAMSON, K. M. Evidence-Based Practice. Step by Step: The Seven Steps of Evidence-Based Practice. **American Journal of Nursing**, v. 110, n. 1, p. 51-53, 2010.

MENDONÇA, R. T.; CARVALHO, A. C. D. O consumo de benzodiazepínicos por mulheres idosas. **Revista Eletrônica de Saúde Mental, Álcool e Drogas**, v. 1, n. 2, 2005.

MILLER, P.; DEGENHARDT, L. The global diversion of pharmaceutical drugs series. **Addiction**, v. 104, n. 3, p. 333-334, 2009.

MITTE, K.; NOACK, P.; STEIL, R.; HAUTZINGER, M. A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 25, n. 2, p. 141-150, 2005.

MOHER, D.; TETZLAFF, J.; TRICCO, A. C.; SAMPSON, M.; ALTMAN, D. G. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. **PLoS Medicine**, v. 4, n. 3, p. 447-455, 2007.

MOLINA, A. S.; MIASSO, A. I. Benzodiazepine use among employees of a private company. **Rev. Latino-am. Enfermagem**, v. 16, nesp., p. 517-522, 2008.

MONTEIRO, V. F. F. **Perfil dos medicamentos ansiolíticos atendidos na farmácia municipal do município de Campos dos Goytacazes - RJ no ano de 2008**. [Monografia] - Faculdade de Medicina de Campos, Campos de Goytacazes, 2008.

MOORE, A.; MCQUAY, H.; DERRY, S.; MOORE, M. Bandolier – “Evidence Based Thinking about Health Care”. **Evidence-Based Everything**, 1995. Disponível em:

<<http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/band12/b12-1.html>>. Acesso em: 02 ago. 2013.

MUGUNTHAN, K.; MCGUIRE, T.; GLASZIOU, P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of General Practice**, v. 61, n. 590, p. e573-e578, 2011.

MULROW, C. D. Rationale for systematic reviews. **BMJ**, v. 309, n. 6954, p. 597-599, 1994.

MULROW, C. D.; LANGHORNE, P.; GRIMSHAW, J. Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews. **Ann. Intern. Med.**, v. 127, p. 989-995, 1997.

MURTAGH, D.; GREENWOOD, K. M. Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. **J. Consult. Clin. Psychol.**, v. 63, p. 79-89, 1995.

NAKAGAWA, S.; CUTHILL, I. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. **Biol. Rev.**, v. 82, p. 591-605, 2007.

NARDI, A. E. et al. Tapering clonazepam in patients with panic disorder after at least 3 year of treatment. **Journal of clinical Psychopharmacology**, v. 30, n. 3, p. 290-293, 2010.

NASRI, F. O envelhecimento populacional no Brasil. **Einstein**, v. 6, n. 1, p. S4-S6, 2008.

NEUTEL, C. I. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. **Int. Rev. Psychiatry**, v. 17, p. 189-197, 2005.

NOMURA, K.; NAKAO, M.; SATO, M.; YANO, E. Regular prescriptions for benzodiazepines: A Cross-Sectional study of outpatients at University Hospital. **Intern. Med.**, v. 45, n. 22, p. 1279-1282, 2006.

NORDON, D. G.; AKAMINE, K.; NOVO, N. F.; HÜBNER, C. von K. Características do uso de benzodiazepínicos por mulheres que buscavam tratamento na atenção primária. **Rev. Psiquiatr.**, v. 31, n. 3, 2009.

NOTO, A. R.; CARLINI, E. A.; MASTROIANNI, P. C.; ALVES, V. C.; GALDUROZ, J. C.; KUROIWA, W.; CSIZMAR, J.; COSTA, A.; FARIA, M. A.; HIDALGO, S. R.; ASSIS, D.; NAPPO, S. A. Análise da prescrição e dispensação de medicamentos psicotrópicos em dois municípios do Estado de São Paulo. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 68-73, 2002.

NOTO, A. R.; ORLANDI, P. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes - chave no município de São Paulo. **Rev. Lat. Am. Enfermagem**, v. 13, p. 896-902, 2005.

NOWELL, P. D.; MAZUMDAR, S.; BUYSSE, D. J.; DEW, M. A.; REYNOLDS, C. F.; KUPFER, D. J. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. **JAMA**, v. 278, n. 24, p. 2170-2177, 1997.

O'BRIEN, C. P. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. **J. Clin. Psychiatry**, v. 66, n. 2, p. 28-33, 2005.

OGA, S. et al. **Guia de Interações medicamentosas: base teórica das interações**. Atheneu Editora São Paulo, cap. 4, p. 49-121, 2002.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. cap. 4.1, p. 326-333.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. cap. 4.4, p. 378-387.

OHAYON, M.; CLAULET, M.; LEMOINE, P. Comorbidity of mental and insomnia disorders in the general population. **Compr. Psychiatr.**, v. 39, p. 185-197, 1998.

OLIVEIRA, C. A. P.; MARIN, M. J. S.; MARCHIOLI, M.; PIZOLETTO, B. H. M.; SANTOS, R. V. Caracterização dos medicamentos prescritos aos idosos na Estratégia Saúde da Família. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 1007-1016, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação**: relatório mundial. Brasília, DF, 2003. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/outros-destaques/>>. Acesso em: 10 fev. 2013.

OSTINI, R.; HEGNEY, D.; JACKSON, C.; TETT, S. E. Knowing how to stop: ceasing prescribing when the medicine is no longer required. **J. Manag. Care Pharm.**, v. 18, p. 68-72, 2012.

OSTROM, J. R.; HAMMARLUND, E. R.; CHRISTENSEN, D. B.; PLEIN, J. B.; KETHLEY, A. J. Medication usage in elderly population. **Medical Care**, Philadelphia, v. 23, n. 2, p. 157-164, 1985.

OUDE VOSHAAR, R. C.; COUVEE, J. E.; BALKOM, A. J.; MULDER, P. G.; ZITMAN, F. G. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. **British Journal of Psychiatry**, v. 189, p. 213-220, 2006.

OXMAN, A. D. Checklists for review articles. **BMJ**, v. 309, p. 648-651, 1994.

PARIENTE, A.; DARTIGUES, J. F.; BENICHO, J.; LETENNEUR, L.; MOORE, N.; FOURRIER-RÉGLAT, A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. **Drugs Aging**, v. 25, p. 61-70, 2008.

PARR, J. M.; KAVANAGH, D. J.; CAHILL, L.; MITCHELL, G.; YOUNG, R. M. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. **Addiction**, v. 104, n. 1, p. 13-24, 2009.

PASSARELLI, M. C.; JACOB-FILHO, W.; FIGUERAS, A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. **Drugs Aging**, v. 22, n. 9, p. 767-777, 2005.

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.**, v. 22, n. 3, p. 285-293, 2002.

PAULOSE-RAM, R.; SAFRAN, M. A.; JONAS, B.S.; GU, Q.; ORWIG, D. Trends in psychotropic medication use among U.S. adults. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.**, v. 16, p. 560-570, 2007.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia**: teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

PETERS, J. L. et al. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. **JAMA**, v. 295, n. 6, p. 676-680, 2006.

RAMOS, L. R.; VERAS, R. P.; KALACHE, A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. **Rev. de Saúde Pública**, v. 21, n. 3, p. 211-224, 1987.

RANDALL, L. O. et al. The Psychosedative Properties of Methamino- diazepoxide. **J. Pharmacol. Exp. Therap.**, v. 129, p. 163-171, 1960.

RANG, HUMPHREY P.; DALE, MAUREEN M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. In: **Rang & Dale Farmacologia**. 7. ed. São Paulo: Elsevier, 2012. seção 4, cap. 43, p. 531-539.

RATIONAL USE OF MEDICINES. Editorial. **Lancet**, v. 375, n. 9731, p. 2052, 2010.

REDE INTERNACIONAL DE INFORMAÇÕES PARA A SAÚDE (RIPSA). Departamento de Informática do SUS/Ministério da Saúde (DATASUS). **Características dos indicadores – Fichas de qualificação, 2009**. Disponível em: <<http://www.ripsa.org.br/>>. Acesso em: 10 jun. 2013.

RICHARDSON, W. S.; WILSON, M. C.; NISHIKAWA, J.; HAYWARD, R. S. The well-built clinical question: a key to evidence based decisions. **ACP J. Club.**, v. 123, p. A12-A13, 1995.

RICKELS, K.; DEMARTINIS, N.; RYNN, M.; MANDOS, L. Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v. 19, p. 12S-6S, 1999.

ROCHA, F. **Um estudo com base populacional de hábitos de sono, prevalência e fatores associados à insônia.** Pós-Graduação em Ciências da Saúde. 2000. 137 f. Tese (Doutorado) - Universidade de Brasília, Brasília, 2000.

RODRIGUES, C. L. **Metanálise:** um guia prático. Monografia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Matemática, Departamento de Estatística, Porto Alegre, 2010. p. 1-53.

ROZENFELD, S. Prevalência, fatores associados e mal uso de medicamentos entre idosos: uma revisão. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 717-724, 2003.

ROZENFELD, S.; VALENTE, J. Estudos de utilização de medicamentos – considerações técnicas sobre coleta e análise de dados. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 13, p. 115-123, 2004.

SACKETT, D. L.; ROSENBERG, W. M. C.; GRAY, J. A. M.; HAYNES, R. B.; RICHARDSON, W. S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ**, v. 312, p. 71, 1996.

SACKETT, D. L.; STRAUS, S.; RICHARDSON, W. S.; ROSENBERG, W.; HAINES, R. B. **Medicina baseada em evidências:** pratica e ensino. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

SALONOJA, M.; SALMINEN, M.; AARNIO, P.; KIVELA, S. L. Withdrawal of psychotropic drugs decreases the risk of falls requiring treatment. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 54, p. 160–167, 2012.

SALZMAN, C. The APA Task Force report on benzodiazepine dependence, toxicity and abuse. **Am. J. Psychiatry**, v. 148, p. 151-152, 1991.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia pico para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Rev Latino-am Enfermagem**, v. 15, n. 3, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt_v15n3a23.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2012.

SANTOS, H. C.; RIBEIRO, R. R.; FERRARINI, M.; FERNANDES, J. P. S. Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas em pacientes da Zona Leste de São Paulo. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apli.**, v. 30, n. 3, p. 285-289, 2009.

SCHECHTMAN, E. Odds ratio, relative risk, absolute risk reduction, and the number need to treat – which of these should we use? **Value Health**, v. 5, n. 5, p. 431-436, 2002.

SCHNEEWEISS, S.; WANG, P. S. Claims data studies of sedative-hypnotics and hip fractures in older people: exploring residual confounding using survey information. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 53, p. 948–954, 2005.

SEBASTIÃO, E. C. O.; PELÁ, I. R. Consumo de psicotrópicos: análise das prescrições ambulatoriais como base para estudos de problemas relacionados com medicamentos. **Seguim. Farmacoter.**, v. 2, n. 4, p. 250-266, 2004.

SISTEMA NACIONAL DE GERENCIAMENTO DE PRODUTOS CONTROLADOS (SNGPC). Panorama dos dados do sistema nacional de gerenciamento de produtos controlados: um sistema para o monitoramento de medicamentos no Brasil. **Boletim de Farmacoepidemiologia**, v. 2, ano 1, p. 1-9, Jul/dez de 2011. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/sngpc/boletins/2011/boletim_sngpc_2edatualizada.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2013.

SISTEMA NACIONAL DE GERENCIAMENTO DE PRODUTOS CONTROLADOS (SNGPC). Os cinco princípios ativos em formulações industrializadas mais consumidos da Portaria SVS/MS nº 344/1998 nas Unidades da Federação (UF) em 2009, 2010 e 2011. **Boletim de Farmacoepidemiologia**, 2012. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/sngpc/mapainterativo/arquivos/Tabela_SP_6_1_2012_2.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2013.

SMALL, G. W.; BYSTRITSKY, A. Double-blind, placebo-controlled trial of two doses of abecarnil for geriatric anxiety. **J. Clin. Psychiatry**, v. 58, n. 11, p. 24-29, 1997.

SONG, F.; EASTWOOD, A. J.; GILBODY, S.; DULEY, L.; SUTTON, A. J. Publication and related biases. **Health Technol. Assess.**, v. 4, p. 1-115, 2000.

SONNENBERG, C. M.; BIERMAN, E. J.; DEEG, D. J.; COMIJS, H. C.; VAN TILBURG, W.; BEEKMAN, A. T. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. **Soc. Psychiatr. Epidemiol.**, v. 47, p. 293-301, 2012.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia**. Rio de Janeiro: Medsi, 1998. p. 235-392.

STAHL, S. M. **Ansiolíticos e hipnóticos-sedativos**. In: _____. **Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. p. 289-324.

STARR, M.; CHALMERS, I; CLARKE, M; OXMAN, A. D. The origins, evolution, and future of The Cochrane Database of Systematic Reviews. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 25, p. 182–195, 2009. Suppl. 1. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/sites/default/files/uploads/CDSR%20history%20IJTAHC%202009.pdf>>. Acesso em: 07 jun. 2013.

STARCEVIC, V. Benzodiazepines for anxiety disorders: maximising the benefits and minimising the risks. **Advances in Psychiatric Treatment**, v. 18, p. 250-258, 2012.

STERNE, J. A. C.; GAVAGHAN, D.; EGGER, M. Publication and related bias in meta-analysis: Power of statistical tests and prevalence in the literature. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 53, p. 1119-1129, 2000.

STEWART, S. A. The effects of benzodiazepines on cognition. **J. Clin. Psychiatry**, v. 66, p. 9–13, 2005. Suppl. 2.

STONE, P. W. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. **Applied Nursing Research**, v. 16, n. 2, p. 529-538, 2002.

STRAAND, J.; ROKSTAD, K. General practitioners' prescribing patterns of benzodiazepine hypnotics: are elderly patients at particular risk for overprescribing? A report from the Møre&Romsdal Prescription Study. **Scand. J. Prim. Health Care**, v. 15, n. 1, p. 16-21, 1997.

SUTTON, A. J.; DUVAL, S. J.; TWEEDIE, R. L.; ABRAMS, K. R.; JONES, D. R. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. **BMJ**, v. 320, n. 7249, p.1574-1577, 2000.

SYSTEMATIC REVIEWS. **CRD's guidance for undertaking reviews in health care**. [periodico na Internet]. Inglaterra, 2009 Disponível em: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf>. Acesso em: 23 set. 2012.

TAKKOUCHE, B.; MONTES-MARTINEZ, A.; GILL, S. S.; ETMINAN, M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. **Drug Safety**, v. 30, n. 2, p. 171-184, 2007.

TANNENBAUM, C. et al. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. **JAMA Intern Med.**, v. 174, n. 6, p. 890-898, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733354>>. Acesso em: 05 jul. 2014.

TEBOUL, E. A.; CHOUINARD, G. Principles of benzodiazepines selection. Part1: pharmacological aspects. **Can. J. Psychiatry**, v. 35, n. 8, p. 700-10, 1990.

TEIXEIRA, J. J. V.; LEFÈVRE, F. A prescrição medicamentosa sob a ótica do paciente idoso. **Rev. Saúde Pública**, v. 35, n. 2, p. 207-213, 2001.

TIMIRAS, P. S. **Bases fisiológicas del envejecimiento y geriatría**: tratamiento farmacológico com drogas. 2. ed. Barcelona: Masson, 1997.

TIMIRAS, M. L.; LUXENBERG, J. S. Pharmacology and drug management in the elderly. In: TIMIRAS, P. S. **Physiological basis of aging and geriatrics**. 4th ed. Informe healthcare, 2007. p. 355-360.

TRAMUNT, G. K.; SILVA, C. T. B.; NOGUEIRA, E. L.; ULRICH, L. E.; BISOL, L. W.; SPANEMBERG, L. et al. Perfil dos pacientes idosos internados na Unidade de Psiquiatria de um hospital universitário do Sul do Brasil. **Sci. Méd.**, v. 20, n. 4, p. 289-291, 2010.

ULRICHSEN, J.; NTAIS, C.; PAKOS, E.; KYZAS, P.; IOANNIDIS, J. P. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. **Ugeskrift for Laeger**, v. 168, n. 35, p. 2896-2899, 2006.

ULSTUN, T.; PRIVETT, M.; LECRUBIER, Y. Form, frequency, and burden of sleep problems in general health care. **Eur. J. Psychiatry**, v. 11, p. S5-S10, 1996. Suppl 1.

UNITED NATIONS. **Report of the World Assembly on Aging**. Vienna: United Nations, 1982.

UNITED NATIONS. **Report of the Second World Assembly on Ageing**; Building a society for all ages. Madrid, 2002. Apr: chap. I, resol.1, annex II.

USP DISPENSING INFORMATION (USP DI). **Drug information**. 25th ed., Thompson Micromedex, 2005. v. 1, p. 3276.

UZUN, S.; KOZUMPLIK, O.; JAKOVLJEVIĆ, M.; SEDIĆ, B. Side effects of treatment with benzodiazepines. **Psychiatria Danubina**, v. 22, n. 1, p. 90-3, 2010.

VALADÃO, A. F.; MOREIRA, A. L. P.; ANDRADE, L. C.; PIRES, C. A.; FIRMINO, K. F.; BRUM, C. A. Prescrição médica: um foco nos erros de prescrição. **Rev. Bras. Farm.**, v. 90, n. 4, p. 340-343, 2009.

VELERT VILA, J.; DEL MAR VELERT VILA, M.; SALAR IBANEZ, L.; AVELLANA ZARAGOZA, J. A.; MORENO ROYO, L. Adecuacion de la utilizacion de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboracion medicofarmacéutico [Suitability of the use of benzodiazepines prescribed by the pharmacist in the elderly. A doctor-pharmacist collaboration study]. **Aten. Primaria**, v. 44, n.7, p. 402–10, 2012.

VERDOUX, H.; LAGNAOUI, R.; BEGAUD, B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. **Psychol. Med.**, v. 35, n. 3, p. 307–315, 2005.

VICENS, C.; SOCIAS, I.; MATEU, C.; LEIVA, A.; BEJARANO, F.; SEMPERE, E.; BASORA, J.; PALOP, V.; MENGUAL, M.; BELTRAN, J. L.; ARAGONÈS, E.; LERA, G.; FOLCH, S.; PIÑOL, J. L.; ESTEVA, M.; ROCA, M.; ARENAS, A.; SUREDA, M. M.; CAMPOAMOR, F.; FIOL, F. Comparative efficacy of two primary care interventions to assist withdrawal from long term benzodiazepine use: a protocol for a clustered, randomized clinical trial. **BMC Family Practice**, v. 12, n. 23, p. 1–7, 2011.

VINKERS, C. H.; OLIVIER, B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? **Adv. Pharmacol. Sci.**, v. 2012, p. 1-19, 2012.

VLAINICH, R. Benzodiazepínicos. In: SAKATA, R. K; MACHADO, A. **Fármacos para tratamento da dor**. São Paulo: Manole, 2008. cap. 6, p. 159-178.

Von ELM, E.; POGLIA, G.; WALDER, B.; TRAMER, M.R. Different patterns of duplicate publication: an analysis of articles used in systematic reviews. **JAMA**, v. 291, p. 974-980, 2004.

VOYER, P.; PREVIL, M.; ROUSSEL, M. E.; BERBICHE, D., BELAND, S. G. Factors associated with benzodiazepine dependence among community-dwelling seniors. **Journal of Community Health Nursing**, v. 26, p. 101–113, 2009.

WAFFORD, K. A. GABA_A receptor subtypes: any clues to the mechanism of benzodiazepine dependence? **Curr. Opin. Pharmacol.**, v. 5, p. 47-52, 2005.

WILLIAMS, D.; MCBRIDE, A. J. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. **Alcohol and Alcoholism**, v. 33, n. 2, p. 103-115, 1998.

WINDLE, A.; ELLIOT, E.; DUSZYNSKI, K.; MOORE, V. Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. **Aust. N. Z. J. Public. Health**, v. 31, p. 379-381, 2007.

WOOLCOTT, J. C.; RICHARDSON, K. J.; WIENS, M. O.; PATEL, B.; MARIN, J.; KHAN, K. M.; MARRA, C. A. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 21, p. 1952-1960, 2009.

WRIGHT, R. M.; ROUMANI, Y. F.; BOUDREAU, R.; NEWMAN, A. B.; RUBY, C. M.; STUDENSKI, S. A.; SHORR, R. I.; BAUER, D. C.; SIMONSICK, E. M.; HILMER, S. N.; HANLON, J. T. Effect of central nervous system medication use on decline in cognition in community-dwelling older adults: findings from the Health, Aging And Body Composition Study. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 57, n. 2, p. 243-250, 2009.

ZANDSTRA, S. M.; FURER, J. W.; VAN DE LISDONK, E. H.; BOR, J. H. J.; ZITMAN, F. G.; VAN WEEL, C. Differences in health status between long-term and short-term benzodiazepine users. **J. Gen. Pract.**, v. 52, n. 483, p. 805-808, 2002.

ZERMANSKY, A. Number needed to harm should be measured for treatments. **BMJ**, v. 317, n. 7164, p. 1014, 1998.

REFERÊNCIAS INCLUÍDAS NA METANÁLISE

Referências dos artigos incluídos na revisão sistemática metanalítica

BAYER, A. J.; PATHY, M. S. Clinical and psychometric evaluation of two doses of loprazolam and placebo in geriatric patients. **Curr. Med. Res. Opin.**, v. 10, n. 1, p. 17-24, 1986.

BRESOLIN, N.; MONZA, G.; SCARPINI, E.; SCARLATO, G.; STRANEO, G.; MARTINAZZOLI, A.; BENINCA, G.; CATTONI, C.; DE CANDIA, R.; BELLONI, G.; et al. Treatment of anxiety with ketazolam in elderly patients. **Clin. Ther.**, v. 10, n. 5, p. 536-542, 1988.

CALDWELL, J. R. Short-term quazepam treatment of insomnia in geriatric patients. **Pharmatherapeutica**, v. 3, n. 4, p. 278-282, 1982.

DEHLIN, O.; BJÖRNSSON, G. Triazolam as a hypnotic for geriatric patients. A double-blind cross-over comparison of nitrazepam and triazolam regarding effects on sleep and psychomotor performance. **Acta Psychiatr. Scand.**, v. 67, n. 5, p. 290-296, 1983.

DEHLIN, O.; RUBIN, B.; RUNDGREN, A. Double-blind comparison of zopiclone and flunitrazepam in elderly insomniacs with special focus on residual effects. **Curr. Med. Res. Opin.**, v. 13, n. 6, p. 317-324, 1995.

ELIE, R.; FRENAY, M.; LE MORVAN, P.; BOURGOUIN, J. Efficacy and safety of zopiclone and triazolam in the treatment of geriatric insomniacs. **Int. Clin. Psychopharmacol.**, v. 5, p. 39-46, 1990. Suppl 2.

GLASS, J. R.; SPROULE, B. A.; HERRMANN, N.; BUSTO, U. E. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a randomized, placebo-controlled trial. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v. 28, n. 2, p. 182-188, 2008.

KLIMM, H. D.; DREYFUS, J. F.; DELMOTTE, M. Zopiclone versus nitrazepam: a double-blind comparative study of efficacy and tolerance in elderly patients with chronic insomnia. **Sleep**, v. 10, p. 73-78, 1987. Suppl 1.

KNIJNIK, L.; D'ARRIGO, B. E. Estudo comparativo sobre o emprego do cloxazolam e placebo em neurose de ansiedade / Comparative study of cloxazolam and placebo in anxiety neurosis. **J. Bras. Psiquiatr.**, v. 39, n. 4, p. 209-212, 1990.

KOEPKE, H. H.; GOLD, R. L.; LINDEN, M. E.; LION, J. R.; RICKELS, K. Multicenter controlled study of oxazepam in anxious elderly outpatients. **Psychosomatics**, v. 23, n. 6, p. 641-645, 1982.

LACHNIT, K. S.; PROSZOWSKI, E.; RIEDER, L. Midazolam in the treatment of sleep disorders in geriatric patients. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 16, p. 173S-177S, 1983. Suppl 1.

LEPPIK, I. E.; ROTH-SCHECHTER, G. B.; GRAY, G. W.; COHN, M. A.; OWENS, D. Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. **Drug Development Research**, v. 40, n. 3, p. 230-238, 1997.

MARTINEZ, H. T.; SERNA, C. T. Short-term treatment with quazepam of insomnia in geriatric patients. **Clin. Ther.**, v. 5, n. 2, p. 174-178, 1982.

MEULEMAN, J. R.; NELSON, R. C.; CLARK, R. L. Jr. Evaluation of temazepam and diphenhydramine as hypnotics in a nursing-home population. **Drug Intell. Clin. Pharm.**, v. 21, n. 9, p. 716-720, 1987.

MOURET, J.; RUEL, D.; MAILLARD, F.; BIANCHI, M. Zopiclone versus triazolam in insomniac geriatric patients: a specific increase in delta sleep with zopiclone. **Int. Clin. Psychopharmacol.**, v. 5, p. 47-55, 1990. Suppl 2.

REEVES, R. L. Comparison of triazolam, flurazepam, and placebo as hypnotics in geriatric patients with insomnia. **J. Clin. Pharmacol.**, v. 17, n. 5-6, p. 319-323, 1977.

ROGER, M.; ATTALI, P.; COQUELIN, J. P. Multicenter, double-blind, controlled comparison of zolpidem and triazolam in elderly patients with insomnia. **Clin. Ther.**, v. 15, n. 1, p. 127-136, 1993.

ROTH, T. G.; ROEHRS, T. A.; KOSHOREK, G. L.; GREENBLATT, D. J.; ROSENTHAL, L. D. Hypnotic effects of low doses of quazepam in older insomniacs. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v. 17, n. 5, p. 401-406, 1997.

ANEXO A

Ferramenta para Avaliação da Qualidade de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados (ECCR) em relação ao risco de vieses – modelo adaptado da Colaboração Cochrane.

Revisor:	Data:	
Autor:	Ano de publicação:	
Periódico:	Nº de Registro:	
Viés de seleção O estudo descreve o método usado de geração aleatória? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro ☐ Não mencionado O processo de ocultação de alocação dos participantes foi descrito? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro ☐ Não mencionado		
Viés de desempenho Os participantes e profissionais envolvidos desconheciam a intervenção aplicada? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro ☐ Não mencionado		
Viés de detecção Os responsáveis pelas análises dos desfechos desconheciam quais eram os grupos intervenção e controle? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro ☐ Não mencionado		
Viés de atrito Os desfechos estão completos? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro ☐ Não mencionado Perdas e/ou exclusões foram descritas e justificadas? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não claro ☐ Não mencionado		
Classificação do Estudo – Risco de Vieses		
Risco de vieses	Interpretação	Relação com os critérios individuais
☐ (A) Baixo	Apresenta vieses que muito provavelmente não provocam alterações relevantes nos resultados.	Todos os critérios são cumpridos.
☐ (B) Alto	Apresenta vieses que comprometem seriamente os resultados.	Um ou mais critérios não são cumpridos.
☐ (C) Incerto	Apresenta vieses que levantam algumas dúvidas sobre os resultados, não esclarecendo determinados parâmetros.	Relato insuficiente de informações para permitir julgamento.

Fonte: Adaptação de Higgins et al. (2011) – *Cochrane Handbook for Systematic reviews of Interventions*, versão 5.1.0 – Capítulo 8.

ANEXO B

Ferramenta para classificação de Ensaios Clínicos Randomizados em relação ao sigilo de alocação – modelo adaptado da Colaboração Cochrane.

GERAÇÃO DO SIGILO DA ALOCAÇÃO

Categoria	Geração do sigilo da alocação - descrição
(A) Adequado ☐	<p>Significa que o processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração sequencial de pacotes précodificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado on-line; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados; outras maneiras que pareçam oferecer uma alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez a alocação não esteja envolvida na sua utilização).</p>
(B) Não Claro ☐	<p>Significa que o processo de alocação não é descrito, mas é mencionado no texto de que o estudo é aleatório (lista ou tabelas utilizadas; envelopes, mas não qualificando o seu tipo; uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo).</p>
(C) Inadequado ☐	<p>Significa que o processo de alocação foi inadequadamente relatado (alternância; números de prontuários; datas de nascimento; dias da semana; qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dita) ou há suspeita de falha.</p>
(D) Não aplicado ☐	<p>Significa que o estudo não é aleatório, ou seja, não houve sigilo de alocação dos participantes nos grupos.</p>

APÊNDICE A

Documentação das buscas nas bases de dados bibliográficas

Base de dados bibliográficos: **PubMed/MEDLINE**.

Identificação do servidor: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Data da pesquisa bibliográfica: 11/02/2014.

Período coberto pela busca: 1947 a fevereiro de 2014.

Limites: *Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial*.

Tempo estipulado=Todos os anos.

Idioma da pesquisa=Auto.

BUSCA	ESTRATÉGIA	RESULTADO
#1	Search benzodiazepines	63260
#2	Search (anxiety) OR insomnia	162740
#3	#1 AND #2	15976
#4	Search Randomized Controlled Trial[ptyp]	360840
#5	Search ((benzodiazepines) AND ((anxiety) OR insomnia))) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	2021
#6	Search (((((benzodiazepines) AND anxiety) OR insomnia) AND Randomized Controlled Trial[ptyp])) NOT colonoscopy) NOT ventilation) NOT dental) NOT angiography) NOT biopsy) NOT biopsies) NOT emergency) NOT surgery) NOT diagnostic) NOT mechanical) NOT hemodialysis) NOT cardiac arrest) NOT cardiac surgery) NOT endoscopy) NOT endoscopic) NOT withdrawal) NOT schizophrenia) NOT schizophrenic) NOT risperidone) NOT olanzapine) NOT paliperidone) NOT ziprasidone) NOT oncologic) NOT oncology) NOT cancer) AND Randomized Controlled Trial[ptyp])) NOT HIV) NOT hepatitis) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]))))) NOT children[Title]) NOT acupuncture[Title]	1001

#7	((((((((("benzodiazepines"[MeSH Terms] OR "benzodiazepines"[All Fields]) AND anxiety[Title/Abstract]) OR insomnia[Title/Abstract]) AND (((((((((((((((((((((((((((((((("benzodiazepines"[MeSH Terms] OR "benzodiazepines"[All Fields]) AND ("anxiety"[MeSH Terms] OR "anxiety"[All Fields])) OR ("sleep initiation and maintenance disorders"[MeSH Terms] OR ("sleep"[All Fields] AND "initiation"[All Fields] AND "maintenance"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "sleep initiation and maintenance disorders"[All Fields] OR "insomnia"[All Fields])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]) NOT ("colonoscopy"[MeSH Terms] OR "colonoscopy"[All Fields])) NOT ("ventilation"[MeSH Terms] OR "ventilation"[All Fields] OR "respiration"[MeSH Terms] OR "respiration"[All Fields])) NOT ("dental clinics"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "clinics"[All Fields]) OR "dental clinics"[All Fields] OR "dental"[All Fields])) NOT ("angiography"[MeSH Terms] OR "angiography"[All Fields])) NOT ("pathology"[Subheading] OR "pathology"[All Fields] OR "biopsy"[All Fields] OR "biopsy"[MeSH Terms])) NOT ("biopsy"[MeSH Terms] OR "biopsy"[All Fields] OR "biopsies"[All Fields])) NOT ("emergencies"[MeSH Terms] OR "emergencies"[All Fields] OR "emergency"[All Fields])) NOT ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields])) NOT ("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields])) NOT mechanical[All Fields]) NOT ("haemodialysis"[All Fields] OR "renal dialysis"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "dialysis"[All Fields]) OR "renal dialysis"[All Fields] OR "hemodialysis"[All Fields])) NOT ("heart arrest"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "heart arrest"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "arrest"[All Fields]) OR "cardiac arrest"[All Fields])) NOT ("thoracic surgery"[MeSH Terms] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "thoracic surgery"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "cardiac surgery"[All Fields] OR "cardiac surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "cardiac surgical procedures"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgery"[All Fields])) NOT ("endoscopy"[MeSH Terms] OR "endoscopy"[All Fields])) NOT ("endoscopy"[MeSH Terms] OR "endoscopy"[All Fields] OR "endoscopic"[All Fields])) NOT withdrawal[All Fields]) NOT ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields])) NOT schizophrenic[All Fields]) NOT ("risperidone"[MeSH Terms] OR "risperidone"[All Fields])) NOT ("olanzapine"[Supplementary Concept] OR "olanzapine"[All	433
----	---	-----

	<p>Fields])) NOT ("9-hydroxy-risperidone"[Supplementary Concept] OR "9-hydroxy-risperidone"[All Fields] OR "paliperidone"[All Fields])) NOT ("ziprasidone"[Supplementary Concept] OR "ziprasidone"[All Fields])) NOT oncologic[All Fields] NOT ("Oncology"[Journal] OR "oncology"[All Fields] OR "Oncology (Williston Park)"[Journal] OR "oncology"[All Fields] OR "Nat Clin Pract Oncol"[Journal] OR "oncology"[All Fields] OR "Lancet Oncol"[Journal] OR "oncology"[All Fields] OR "Curr Treat Options Oncol"[Journal] OR "oncology"[All Fields] OR "Clin Med Oncol"[Journal] OR "oncology"[All Fields] OR "Clin Med Insights Oncol"[Journal] OR "oncology"[All Fields])) NOT ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp] NOT ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields])) NOT ("hepatitis"[MeSH Terms] OR "hepatitis"[All Fields] OR "hepatitis a"[MeSH Terms] OR "hepatitis a"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb])) NOT children[Title] NOT acupuncture[Title])) NOT ("healthy volunteers"[MeSH Terms] OR ("healthy"[All Fields] AND "volunteers"[All Fields]) OR "healthy volunteers"[All Fields])) NOT ("healthy volunteers"[MeSH Terms] OR ("healthy"[All Fields] AND "volunteers"[All Fields]) OR "healthy volunteers"[All Fields] OR ("healthy"[All Fields] AND "subjects"[All Fields]) OR "healthy subjects"[All Fields])) NOT (healthy[All Fields] AND individuals[All Fields])) NOT (healthy[All Fields] AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("adult"[MeSH Terms] OR "young adult"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms:noexp] OR ("middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms]) OR "middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms])))) NOT discontinuation[All Fields] NOT in-patient[All Fields] NOT ("suicide"[MeSH Terms] OR "suicide"[All Fields])) NOT suicidal[All Fields] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]</p>	
	<p>Total de estudios encontrados - PubMed: 433</p>	

Base de dados bibliográficos: **SCOPUS**.

Identificação do servidor: <http://www.scopus.com/scopus/home.url>.

Data da pesquisa bibliográfica: 11/02/2014.

Período coberto pela busca: 1960 a fevereiro de 2014.

Limites: *Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial*.

Tempo estipulado=Todos os anos.

Idioma da pesquisa=Auto.

BUSCA	ESTRATÉGIA	RESULTADO
#1	(TITLE-ABS-KEY(benzodiazepine*) AND TITLE-ABS-KEY(*pam) AND TITLE-ABS-KEY(randomized controlled trial) AND TITLE-ABS-KEY(anxiety) OR TITLE-ABS-KEY(insomnia) AND NOT TITLE-ABS-KEY(colonoscop*) AND NOT TITLE-ABS-KEY(ventilation) AND NOT TITLE-ABS-KEY(angiography) AND NOT TITLE-ABS-KEY(dental) AND NOT TITLE-ABS-KEY(children) AND NOT TITLE-ABS-KEY(emergency) AND NOT TITLE-ABS-KEY(surgery) AND NOT TITLE-ABS-KEY(diagnostic) AND NOT TITLE-ABS-KEY(endoscop*) AND NOT TITLE-ABS-KEY(withdrawal) AND NOT TITLE-ABS-KEY(schizophren*) AND NOT TITLE-ABS-KEY(oncolog*) AND NOT TITLE-ABS-KEY(cancer) AND NOT TITLE-ABS-KEY(hiv) AND NOT TITLE-ABS-KEY(hepatitis) AND NOT TITLE-ABS-KEY(acupuncture)) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar"))	242
Total de estudos encontrados - SCOPUS: 242		

Base de dados bibliográficos: **Web of Science**.

Identificação do servidor: <http://apps.webofknowledge.com>.

Data da pesquisa bibliográfica: 11/02/2014.

Período coberto pela busca: 1900 a fevereiro de 2014.

Limites: *Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial*.

Tempo estipulado=Todos os anos.

Idioma da pesquisa=Auto.

BUSCA	ESTRATÉGIA	RESULTADO
#1	Tópico: (benzodiazepine*)	49.032
#2	Tópico: (anxiety or insomnia)	218.070
#3	Tópico: (randomized controlled trial)	320.221
#4	#3 AND #2 AND #1	307
#5	Tópico: (benzodiazepine*) NOT Tópico: (surgery) NOT Tópico: (endoscopy) NOT Tópico: (intramuscular) NOT Tópico: (in-patients) NOT Tópico: (inpatient*) NOT Tópico: (in-patient*) NOT Tópico: (schizophrenia) NOT Tópico: (haloperidol) NOT Tópico: (clozapine) NOT Tópico: (risperidone) NOT Tópico: (ziprasidone) NOT Tópico: (olanzapine) NOT Tópico: (hemo dialysis) NOT Tópico: (ventilation)	42.900
#6	#5 AND #4	208
#7	#5 AND #4 Refinado por: Tipos de documento=(ARTICLE)	143
#8	Tópico: (benzodiazepine*) NOT Tópico: (surgery) NOT Tópico: (endoscopy) NOT Tópico: (intramuscular) NOT Tópico: (in-patients) NOT Tópico: (inpatient*) NOT Tópico: (in-patient*) NOT Tópico: (schizophrenia) NOT Tópico: (haloperidol) NOT Tópico: (clozapine) NOT Tópico: (risperidone) NOT Tópico: (ziprasidone) NOT Tópico: (olanzapine) NOT Tópico: (hemo dialysis) NOT Tópico: (ventilation) NOT Tópico: (withdrawal) NOT Tópico: (alcohol)	38.145
#9	#8 AND #7	105
Total de estudos encontrados – Web of Science: 105		

Base de dados bibliográficos: **Cochrane Controlled Trials Register (Central)**.

Identificação do servidor: <http://cochrane.bireme.br/portal/php/index.php>.

Data da pesquisa bibliográfica: 11/02/2014.

Período coberto pela busca: sem informação.

Limite: Ensaio clínico controlado.

Tempo estipulado=Todos os anos.

Idioma da pesquisa=Auto.

BUSCA	ESTRATÉGIA	RESULTADO
#1	((benzodiazepines and elderly and (anxiety or insomnia)) and not surgery and not endoscopy and not cancer and not ventilation and not hemodialysis and not olanzapine and not paliperidone and not ziprasidone and not risperidone and not clozapine and not haloperidol and not schizophrenia and not pre-anaesthetic and not intravenous and not withdrawal and not alcohol and not depression and not biopsy and not discontinuation and not inpatient and not in-patient and not inpatients and not ulcer and not in-patients and not intramuscular and not angina and not diabetes and not anesthesia and not spasticity)	100
Total de estudos encontrados - CCTR: 100		

Base de dados bibliográficos: **LILACS**.

Identificação do servidor: <http://lilacs.bvsalud.org/>.

Data da pesquisa bibliográfica: 11/02/2014.

Período coberto pela busca: 1945 a fevereiro de 2014.

Limite/filtro: Ensaio clínico controlado.

Tempo estipulado=Todos os anos.

Idioma da pesquisa=Auto.

BUSCA	ESTRATÉGIA	RESULTADO
#1	tw:(benzodiazepin*) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("clinical_trials"))	53
Total de estudos encontrados: 53		

APÊNDICE B

Ferramenta para avaliação de resumo dos estudos originais

Avaliador: _____ Data: _____

Artigo: [primeiro autor, periódico (volume, número, página e ano)]

Critérios de Elegibilidade	Sim	Não	Não claro	Não menciona
Foram avaliados idosos (≥ 60 anos) em tratamento de ansiedade ou insônia?				
Foi realizada intervenção com BDZ(s)?				
Foi incluído grupo controle recebendo placebo ou nenhuma intervenção no decorrer do estudo?				
Este estudo se trata de um ensaio clínico randomizado e controlado?				

Resultado:

Trabalho selecionado para leitura na integra? ☐ **Sim** ☐ **Não** ☐ **Não claro**

APÊNDICE C

Descrição sucinta dos estudos excluídos, a partir da leitura do texto, e respectivas justificativas.

Autor e Ano	Desenho de estudo e objetivo	Justificativa de exclusão
Allin, 1982	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado para avaliar a eficácia de clorazepanona em comparação ao diazepam em pacientes com sintomas de ansiedade neurótica.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 70 anos). Não houve uso de placebo durante o mesmo.
Allsopp et al, 1984	Estudo randomizado e duplo-cego comparando o uso de clomipramina e diazepam no tratamento de pacientes com agorafobia e fobia social.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos). Ausência de utilização de placebo.
Ancolio et al, 2004	Estudo randomizado, controlado, paralelo e aberto comparando a eficácia de lormetazepam comprimidos ou solução oral no tratamento de pacientes com insônia.	Estudo comparou a eficácia de lormetazepam de doses e forma farmacêutica distintas nos grupos, não apresentando a aplicação de placebo e nem uma randomização duplo-cega. A faixa etária inclusa correspondeu entre 35 e 69 anos.
Ansseau et al, 1991	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controle na avaliação da eficácia do uso de suriclona e diazepam no tratamento da ansiedade generalizada.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
Baiotti, 1979	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover na avaliação da eficácia do uso de Finorgal (etclorvinol com diferidramina) em comparação à nitrazepam no tratamento da insônia.	Foram inclusos população de faixa etária entre 41 e 81 anos de idade.
Ballenger et al, 1988	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de alprazolam no tratamento de pacientes com distúrbio do pânico e agorafobia.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
Bayer et al, 1983	Estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado para verificar a eficácia e segurança de loprazolam em comparação ao nitrazepam no combate à distúrbios do sono em pacientes idosos (70-88 anos).	Placebo aplicado inicialmente por 3 noites (simples-cego) onde apenas os não-respondedores foram inclusos na etapa duplo-cega. O estudo não faz menção à eventos adversos mas sim, a qualidade do sono.
Beck et al, 1983	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controle no uso de três dosagens diferentes de midazolam no tratamento da insônia em pacientes idosos (17 homens: média de idade 82,9 anos; 30 mulheres: média de idade 81,3 anos).	Foram analisados três estudos distintos na dose de midazolam, porém os mesmos não relatam efeitos colaterais, informando de forma sucinta os efeitos sedativos na qualidade do sono e sua relação aos efeitos residuais das dose administradas.
Bilone et al, 1988	Estudo randomizado, duplo-cego, comparativo do uso de metaclozepam vs bromazepam em pacientes com neurose de ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (20 – 65 anos). Não faz menção à eventos adversos mas sim a eficácia do tratamento.
Böhm et al, 1990	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de buspirona vs clobazam no tratamento de pacientes com ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (22 – 53 anos).
Botter, 1980	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado, comparativo entre dose simples diária de clobazam e dose múltipla norma de diazepam no tratamento da síndrome de ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (16 – 65 anos).
Botter, 1983	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de loprazolam no tratamento de pacientes com neurose de ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
Bovet et al, 1984	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover, placebo-controle no uso de bromazepam no tratamento de ansiedade não psicótica, incluindo irritabilidade, nervosismo, tensão e insônia.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 58 anos).
Boyd et al, 1983	Estudo randomizado, duplo-cego com placebo-controle para verificar a eficácia do uso de loprazolam em comparação ao triazolam no tratamento da insônia.	Foram inclusos população de faixa etária entre 22 e 87 anos de idade.
Braun et al, 1990	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover, placebo-controlado na avaliação do uso de alprazolam no tratamento de pacientes com distúrbios de ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (19 – 56 anos).
Budden, 1979	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de haloperidol vs diazepam no tratamento de pacientes com neurose de ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (30 – 69 anos).
Burrows et al, 1976	Estudo randomizado e controlado na avaliação do uso de diazepam vs oxprenolol no tratamento de pacientes com ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (16 – 65 anos).
Carter et al, 1995	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado na avaliação do uso de adinazolam no tratamento de pacientes com síndrome do pânico/agorafobia.	Foram inclusos população de faixa etária entre 18 e 65 anos de idade.
Casacchia et al, 1990	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controle no uso de etizolam em pacientes com ansiedade generalizada.	Faixa etária da amostra não condizente (29 – 71 anos).
Conti et al, 1979	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado na avaliação do uso de mianserina vs diazepam no tratamento de pacientes psiquiátricos ambulatoriais em estados de ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (16 – 62 anos).
Cordingley et al, 1985	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego na avaliação do risco-benefício de bromazepam e lorazepam no tratamento de pacientes com ansiedade.	Os grupos de intervenção foram comparados entre si, não havendo grupo placebo-controle. A população inclusa foi de 18 a 70 anos de idade.
Cropper et al, 1987	Estudo randomizado, duplo-cego na avaliação do uso de alprazolam vs hidrocloreto de dolepinina no tratamento de pacientes com ansiedade associada à depressão.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 69 anos).
Davidson et al, 1993	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de clonazepam no tratamento de pacientes com fobia social.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
Davison et al, 1983	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de alprazolam vs diazepam no tratamento de pacientes com ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 60 anos).
Dawson et al, 2008	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover, placebo-controlado na avaliação farmacocinética e farmacodinâmica do uso de lorazepam em voluntários saudáveis.	Faixa etária da amostra não condizente (22 – 33 anos). Os participantes não apresentavam distúrbio de sono ou ansiedade.
De Rosa E, 1980	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado na avaliação do uso de loxapina em comparação ao diazepam no tratamento de pacientes com neurose de ansiedade.	Pacientes inclusos com idade entre 27 e 59 anos.
Dement, 1991	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado na avaliação do uso de quazepam (10 ou 30mg) e flurazepam 30mg no tratamento da insônia.	Foram inclusos população de faixa etária entre 18 e 65 anos de idade.
Dominguez et al, 1982	Estudo randomizado, duplo-cego com placebo-controle na avaliação da eficácia e estazolam em comparação ao flurazepam no tratamento de pacientes com insônia.	Foram inclusos população de faixa etária entre 21 e 65 anos de idade.
Donald et al, 1978	Estudo randomizado, duplo-cego, duplo-dummy comparando a eficácia de clordiazepóxido com clorazepanona no controle da ansiedade neurótica.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 70 anos). Não houve uso de placebo durante o mesmo, apenas para mascarar as dosagens em uso.
Donlon et al, 1979	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, placebo-controle na avaliação da eficácia e segurança do clobazam no tratamento de pacientes ambulatoriais psiconeuróticos com ansiedade e tensão.	Pacientes inclusos com idade entre 18 e 65 anos.
Doongaji et al, 1976	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de pimozida vs clordiazepóxido no tratamento de pacientes com neurose de ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (15 – 55 anos).
Dunner et al, 1986	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de alprazolam vs diazepam no tratamento de pacientes com ansiedade e ataques de pânico.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).

Autor e Ano	Desenho de estudo e objetivo	Justificativa de exclusão
Enkelmann, 1991	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de alprazolam vs buspirona no tratamento de pacientes com distúrbios de ansiedade generalizada.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
Fabre et al, 1976	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover, placebo-controlado na avaliação do uso de triazolam no tratamento de pacientes ambulatoriais com insônia.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 60 anos).
Fabre et al, 1976	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de ketazolam no tratamento de pacientes com ansiedade psiconeurótica.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 60 anos).
Fabre et al, 1979	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado na avaliação do uso de prazepam em comparação ao diazepam, clorazepato dipotássico e placebo no tratamento de pacientes com ansiedade.	Pacientes incluídos com idade entre 21 e 61 anos.
Fisher-Cornelissen et al, 1981	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado na avaliação da eficácia e segurança do clonazepam em comparação ao diazepam e lorazepam no tratamento de pacientes com ansiedade moderada a severa.	Foram incluídos população de faixa etária entre 17 e 68 anos de idade.
Post et al, 1991	Estudo randomizado e controlado na avaliação do uso de estazolam no tratamento de pacientes com insônia associada à ansiedade generalizada.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
Glass et al, 2003	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover, placebo-controle para verificar o efeito farmacológico agudo do uso de temazepam, difenidramina e valeriana em participantes saudáveis.	Apesar da inclusão de participantes entre 65 e 89 anos, os mesmos não apresentavam distúrbios do sono, ou seja, eram voluntários saudáveis. Estudo prioriza a farmacocinética do BDZ em investigação, incluindo o pico de sedação e de efeito psicomotor, não mensurando os mesmos.
Götestam et al, 1991	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controle na avaliação da eficácia do uso de nitrazepam em comparação ao oxazepam no tratamento de distúrbios do sono.	Pacientes incluídos com faixa etária entre 21 e 69 anos. O estudo ainda não demonstrou os efeitos adversos (outcomes), informando que os resultados não foram significativos para análise desta variável.
Haider, 1972	Estudo randomizado, crossover na avaliação da eficácia do lorazepam em comparação ao diazepam no tratamento da ansiedade.	Faixa etária não condizente (16-65 anos). Não apresentou um grupo placebo-controle.
Hajak et al, 1994	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de zopiclona vs triazolam e flunitrazepam em pacientes com insônia.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 71 anos).
Harris, 1975	Estudo aberto, randomizado, na avaliação do uso de clorazepato potássico vs lorazepam no tratamento de pacientes com ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (23 – 70 anos).
Hegelbach-Feller et al, 1988	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego para avaliação do tratamento de distúrbios do sono com midazolam em comparação ao triazolam em pacientes com insônia.	Faixa etária não condizente (21 – 75 anos).
Hernández et al, 1981	Estudo randomizado, duplo-cego, na avaliação do uso de lormetazepam vs diazepam no tratamento de pacientes com insônia.	Faixa etária da amostra não condizente (25 – 81 anos).
Jokinen et al, 1984	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, comparando o uso de flupentixol e diazepam no tratamento de distúrbios emocionais.	Faixa etária da amostra não condizente (20 – 79 anos). Não houve uso de placebo durante o mesmo.
Judd et al, 1990	Estudo randomizado e controlado na avaliação do uso de flurazepam vs midazolam no tratamento de pacientes com insônia crônica.	Faixa etária da amostra não condizente (25 – 57 anos).
Kahn et al, 1986	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de imipramina vs clordiazepóxido no tratamento de pacientes com distúrbios de depressão e ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (19 – 64 anos).
Kerry et al, 1983	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de alprazolam no tratamento de pacientes com ansiedade neurótica moderada a severa.	Faixa etária da amostra não condizente (16 – 65 anos).
Kesson et al, 1984	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controle para avaliar a eficácia e tolerabilidade do uso de lorazepam no tratamento de distúrbios do sono.	Foram incluídos população de faixa etária entre 18 e 75 anos de idade.
Kleber, 1980	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de ketazolam vs diazepam no tratamento de pacientes com ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 66 anos).
Kragh-Sorensen et al, 1990	Estudo randomizado, controlado em comparação do uso de bromazepam vs clorprometina no tratamento da ansiedade generalizada.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 60 anos).
Krishnan, 1976	Estudo randomizado, duplo-cego, comparativo entre o uso de oxprenolol vs diazepam no tratamento de pacientes com estresse, ansiedade e tensão.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 23 anos).
Hernández Lara et al, 1983	Estudo clínico comparativo na avaliação do uso de quazepam 15mg em pacientes com distúrbio do sono.	Faixa etária da amostra não condizente (22 – 65 anos).
Lipman et al, 1986	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de imipramina vs clordiazepóxido no tratamento de pacientes com distúrbios de depressão e ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 70 anos).
Lorizio et al, 1986	Estudo randomizado e duplo-cego comparando o uso de midazolam e lorazepam no tratamento de pacientes com insônia.	Faixa etária da amostra não condizente (16 – 65 anos). Sem grupo placebo.
MacPhail et al, 1979	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover, comparando o uso de diazepam e flurazepam no tratamento de insônia.	Faixa etária da amostra não condizente (16 – 84 anos). Não houve uso de placebo durante o mesmo.
Magnus, 1973	Estudo randomizado, crossover na análise da eficácia do clorazepato em comparação ao diazepam no tratamento da ansiedade.	Faixa etária não condizente (19 a 60 anos).
Maletzky, 1980	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controle para verificar a eficácia de alprazolam comparado ao diazepam em pacientes com moderada a severa ansiedade psiconeurótica.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 69 anos).
Marano et al, 1988	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado no uso de metacloprazepam vs bromazepam em pacientes com distúrbio de ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
Marquez et al, 2011	Estudo comparativo, multicêntrico, duplo-cego, randomizado na avaliação do uso de alprazolam sublingual e oral no tratamento de distúrbios de pânico.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 70 anos).
McAlpine et al, 1984	Estudo multicêntrico, randomizado, controlado para comparar a eficácia de lorazepam vs nitrazepam em pacientes com insônia.	Faixa etária não condizente (18 – 94 anos).
McCracken et al, 1990	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de diazepam em pacientes com ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (21 – 47 anos).
McCurdy, 1979	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de lorazepam no tratamento de pacientes com ansiedade moderada a severa.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
McEvilly et al, 1980	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controle do uso de halazepam no tratamento de pacientes com ansiedade moderada.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 60 anos).
Meco et al, 1985	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controle na avaliação do uso de nova preparação farmacêutica de lormetazepam no tratamento de pacientes com distúrbios crônicos de sono.	Faixa etária da amostra não condizente (21 – 82 anos).
Mendels, et al, 1983	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de quazepam 15mg em pacientes ambulatoriais com insônia.	Faixa etária da amostra não condizente (20 – 60 anos).

Autor e Ano	Desenho de estudo e objetivo	Justificativa de exclusão
Mintzer et al, 2003	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação farmacocinética e farmacodinâmica do uso de lorazepam vs escopolamina em voluntários saudáveis.	Faixa etária da amostra não condizente (21 – 33 anos). Os participantes não apresentavam distúrbio de sono ou ansiedade.
Montandon et al, 1986	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado na avaliação do uso de diazepam no tratamento de pacientes com síndrome de ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (16 – 60 anos).
Moon et al, 1985	Estudo simples-cego, comparativo entre a terapia medicamentosa loperazolam e triazolam no combate à insônia e ansiedade.	Foram incluídos população de faixa etária entre 18 e 94 anos de idade.
Morgan, 1985	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover, placebo-controlado na avaliação da performance psicomotora de idosos (75 – 96 anos) após administração de nitraxepam vs lormetazepam durante 27 noites.	Os participantes não apresentavam distúrbio de sono ou ansiedade, tratavam-se de voluntários saudáveis, sendo o foco do estudo com base em testes psicomotores complexos, não fazendo menção à eventos adversos.
Munjack et al, 1989	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de alprazolam vs propranolol no tratamento de pacientes com distúrbio do pânico e agorafobia com ataques de pânico.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
Murphy et al, 1982	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado para avaliar os aspectos da curta ação de dois benzodiazepínicos (triazolam e nitraxepam) administrados em idosos com relação aos efeitos residuais psicomotores.	Apesar da população do estudo estar condizente (idade média de 80,1 anos), o estudo não faz menção à eventos adversos, mostrando de forma generalizada a qualidade do sono, bem como, testes psicomotores não detalhados e a influência dos efeitos residuais.
Nanivadekar et al, 1973	Estudo randomizado, duplo-cego sem controle para avaliar a eficácia de lorazepam em comparação à diazepam em pacientes com neurose de ansiedade.	Faixa etária não condizente - idade média de 29,3 (DP=9).
Okawa et al, 1978	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controle no uso de triazolam vs secobarbital em pacientes com insônia.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 60 anos).
Overstall et al, 1987	Estudo randomizado, duplo-cego, duplo-dummy, placebo-controle para verificar a eficácia do uso de lormetazepam em comparação ao clometiazol em pacientes geriátricos (≥ 65 anos) com insônia.	Não faz menção aos eventos adversos reportados, focando a eficácia de cada tratamento observado.
Pecknold et al, 1989	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de buspirona vs diazepam no tratamento de pacientes com ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
Pecknold et al, 1994	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de alprazolam vs alprazolam SR no tratamento de pacientes com distúrbios do pânico.	Faixa etária da amostra não condizente (19 – 64 anos).
Piedade et al, 1987	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado para avaliar a eficácia de clonazepam no tratamento de estados ansiosos	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 70 anos).
Richards et al, 1988	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego para avaliação do tratamento de distúrbios do sono em idosos acima de 65 anos em terapia com lormetazepam 0,5mg em comparação à dose de 1mg.	Não apresentou um grupo placebo-controle. O placebo foi aplicado para cegar as dosagens do medicamento investigacional.
Rickels et al, 1977	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado na avaliação da eficácia do halazepam em comparação ao diazepam no tratamento da ansiedade neurótica.	Faixa etária da amostra não condizente (24 – 55 anos).
Rocha et al, 1991	Estudo duplo-cego, randomizado, comparativo entre zopiclona e flunitrazepam em pacientes portadores de insônia crônica.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 60 anos).
Ross et al, 1987	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado na avaliação do uso de buspirona em comparação ao diazepam no tratamento de pacientes com síndrome da ansiedade generalizada.	Foram incluídos população de faixa etária entre 20 e 61 anos de idade.
Roth et al, 1979	Estudo duplo-cego, controlado, crossover na avaliação do uso de quazepam em pacientes com insônia crônica.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
Salkind et al, 1983	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover, placebo-controle no uso de loperazolam vs nitraxepam no tratamento de pacientes com insônia.	Faixa etária da amostra não condizente (23 – 64 anos).
Samuelian et al, 1995	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de lorazepam no tratamento de pacientes com ansiedade generalizada.	Faixa etária da amostra não condizente (25 – 61 anos).
Sanchez-Martinez et al, 1982	Estudo clínico randomizado, crossover sem grupo placebo-controle na avaliação do uso de brotizolam em comparação à flurazepam no tratamento da insônia.	Faixa etária da amostra não condizente (20 – 52 anos).
Sanderson et al, 1994	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de alprazolam em pacientes com distúrbios do pânico.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 55 anos).
Scarpini et al, 1988	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado na avaliação do uso de ketazolam no tratamento de pacientes com ansiedade generalizada.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
Schjonsby et al, 1979	Estudo randomizado, duplo-cego, comparativo no uso de clonazepam vs diazepam em pacientes ambulatoriais com distúrbios neuróticos de ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (29 – 51 anos). Sem grupo placebo.
Seidel et al, 1985	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover, placebo-controlado na avaliação do uso de buspirona vs buspirona em combinação com flurazepam ou triazolam no tratamento de pacientes com insônia.	Faixa etária da amostra não condizente (21 – 60 anos). O BDZ foi utilizado em associação com a buspirona, não houve um grupo em uso apenas de BDZ.
Selonen et al, 1984	Estudo comparativo, duplo-cego entre flupentixol e diazepam no tratamento de distúrbios psicossomáticos.	Faixa etária da amostra não condizente (20 – 79 anos).
Uhlenhuth et al, 1977	Estudo randomizado e placebo-controlado na avaliação do uso de diazepam no tratamento de pacientes com ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (21 – 50 anos).
Väisänen et al, 1987	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado na avaliação do uso de alprazolam vs oxazepam no tratamento de pacientes com ansiedade psiconeurótica.	Faixa etária da amostra não condizente (18 – 65 anos).
Versiani et al, 1983	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, comparativo entre o clonazepam e o diazepam no tratamento de pacientes portadores de ansiedade moderada.	Faixa etária da amostra não condizente (23 – 35 anos).
Versiani et al, 1986	Estudo randomizado, duplo-cego, comparativo entre o alprazolam e o lorazepam no tratamento da ansiedade neurótica.	Faixa etária da amostra não condizente (24 – 52 anos). O placebo foi usado apenas na fase de washout.
Viukari et al, 1983	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover sobre a eficácia do uso de flunitrazepam em comparação a nitraxepam em pacientes psicogerátricos (idade média 73,2 $\pm$ 2,9) com distúrbios do sono.	Pacientes incluídos (n=37) encontravam-se internados / hospitalizados, sendo que quinze destes apresentavam demência senil (Alzheimer), onze com demência arteriosclerótica e um com psicose esquizofrênica prévias à inclusão no estudo. O placebo foi aplicado ao final das intervenções para verificar efeitos de retirada (período de withdrawal).
Vogel et al, 1976	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover, placebo-controlado na avaliação do uso de flurazepam vs triazolam no tratamento de pacientes com insônia.	Faixa etária da amostra não condizente (29 – 63 anos).
Walsh et al, 1976	Estudo randomizado, duplo-cego, comparativo entre o uso de lorazepam vs flufenazina com nortriptilina no tratamento de pacientes com estados de ansiedade.	Faixa etária da amostra não condizente (19 – 64 anos).
Weissman et al, 1992	Estudo randomizado, duplo-cego, crossover, placebo-controlado na avaliação do uso de imipramina vs alprazolam no tratamento de pacientes com depressão.	Apesar da faixa etária da amostra estar condizente (60-85 anos), o objetivo do estudo foi analisar o efeito dos fármacos nos sintomas da depressão, não condizendo com os critérios de inclusão preconizados nesta revisão. Os eventos adversos não foram explorados.

APÊNDICE D

Referências bibliográficas excluídas, em ordem alfabética, conforme justificativas e análise de qualidade metodológica apresentadas.

- ALLIN, D. M. Successful treatment of anxiety with a single night-time dose of chlormezanone: double-blind comparison with diazepam. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 8, n. 1, p. 33-38, 1982.
- ALLSOPP, L. F.; COOPER, G. L.; POOLE, P. H. Clomipramine and diazepam in the treatment of agoraphobia and social phobia in general practice. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 9, n. 1, p. 64-70, 1984.
- ANCOLIO, C.; TARDIEU, S.; SOUBROUILLARD, C.; ALQUIER, C.; PRADEL, V.; MICALLEF, J.; BLIN, O. A randomized clinical trial comparing doses and efficacy of lormetazepam tablets or oral solution for insomnia in a general practice setting. *Hum. Psychopharmacol.*, v. 19, n. 2, p. 129-134, 2004.
- ANSSEAU, M.; OLIÉ, J. P.; VON FRENCKELL, R.; JOURDAIN, G.; STEHLE, B.; GUILLET, P. Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 104, n. 4, p. 439-443, 1991.
- BAIOTTI, G. Comparative trial of a new hypnotic (Finorgal) with nitrazepam and triclofos sodium. *J. Int. Med. Res.*, v. 7, n. 5, p. 383-386, 1979.
- BALLENGER, J. C.; BURROWS, G. D.; DUPONT, R. L. JR.; LESSER, I. M.; NOYES, R. JR.; PECKNOLD, J. C.; RIFKIN, A.; SWINSON, R. P. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 45, n. 5, p. 413-422, 1988.
- BAYER, A. J.; PATHY, M. S.; ANKIER, S. I. An evaluation of the short-term hypnotic efficacy of loprazolam in comparison with nitrazepam in elderly patients. *Pharmatherapeutica*, v. 3, n. 7, p. 468-474, 1983.
- BECK, H.; SALOM, M.; HOLZER, J. Midazolam dosage studies in institutionalized geriatric patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 16 (Suppl 1), p. 133S-137S, 1983.
- BILONE, F.; RONCARI, R. A double-blind comparison of the anxiolytic activity of two benzodiazepines, metaclazepam and bromazepam, in anxiety neurosis. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 11, n. 1, p. 45-47, 1988.
- BÖHM, C.; PLACCHI, M.; STALLONE, F.; GAMMANS, R. E.; ALMS, D. R.; SHROTRIYA, R. C.; ROBINSON, D. S. A double-blind comparison of buspirone, clobazam, and placebo in patients with anxiety treated in a general practice setting. *J. Clin. Psychopharmacol.*, v. 10 (Suppl 3), p. 38S-42S, 1990.
- BOTTER, P. A. A comparative double-blind study of loprazolam, 1 mg and 2 mg, versus placebo in anxiety-induced insomnia. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 8, n. 9, p. 626-630, 1983.
- BOTTER, P. A. Single daily dose treatment of anxiety with clobazam: a double-blind study versus normal multiple-dose treatment with diazepam. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 6, n. 9, p. 593-597, 1980.
- BOVET, J.; REY, A.; SCHNEIDER, P. B. Bromazepam ('Lexotanil') compared with placebo: a double-blind, crossover study. *Pharmatherapeutica*, v. 4, n. 1, p. 13-20, 1984.
- BOYD, D. H.; ANKIER, S. I. A clinical trial of a new hypnotic--loprazolam. *Br. J. Clin. Pract.*, v. 37, n. 4, p. 143-8, 1983.
- BRAUN, P.; GREENBERG, D.; DASBERG, H.; LERER, B. Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *J. Clin. Psychiatry*, v. 51, n. 6, p. 236-238, 1990.
- BUDDEN, M. G. A comparative study of haloperidol and diazepam in the treatment of anxiety. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 5, n. 10, p. 759-765, 1979.
- BURROWS, G. D.; DAVIES, B.; FAIL, L.; POYNTON, C.; STEVENSON, H. A placebo controlled trial of diazepam and oxprenolol for anxiety. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 50, n. 2, p. 177-179, 1976.
- CARTER, C. S.; FAWCETT, J.; HERTZMAN, M.; PAPP, L. A.; JONES, W.; PATTERSON, W. M.; SWINSON, R. P.; WEISE, C. C.; MADDOCK, R. J.; DENAHAN, A. Q.; et al. Adinazolam-SR in panic disorder with agoraphobia: relationship of daily dose to efficacy. *J. Clin. Psychiatry*, v. 56, n. 5, p. 202-210, 1995.
- CASACCHIA, M.; BOLINO, F.; ECARI, U. Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind study versus placebo. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 12, n. 4, p. 215-223, 1990.

- CONTI, L.; PINDER, R. M. A controlled comparative trial of mianserin and diazepam in the treatment of anxiety states in psychiatric out-patients. *J. Int. Med. Res.*, v. 7, n. 4, p. 285-289, 1979.
- CORDINGLEY, G. J.; DEAN, B. C.; HALLETT, C. A multi-centre, double-blind parallel trial of bromazepam ('Lexotan') and lorazepam to compare the acute benefit-risk ratio in the treatment of patients with anxiety. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 9, n. 7, p. 505-510, 1985.
- CROPPER, M.; GARNER, A.; MCEWAN, G. D.; MUNT, D. F.; RUSHBROOK, L. A.; STEVENS, V.; BAKER, A. C. A double-blind comparative study of alprazolam and dothiepin hydrochloride in the treatment of anxiety associated with depression. *Pharmatherapeutica*, v. 5, n. 2, p. 76-82, 1987.
- DAVIDSON, J. R.; POTTS, N.; RICHICHI, E.; KRISHNAN, R.; FORD, S. M.; SMITH, R.; WILSON, W. H. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J. Clin. Psychopharmacol.*, v. 13, n. 6, p. 423-428, 1993.
- DAVISON, K.; FARQUHARSON, R. G.; KHAN, M. C.; MAJID, A. A double blind comparison of alprazolam, diazepam and placebo in the treatment of anxious out-patients. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 80, n. 4, p. 308-310, 1983.
- DAWSON, J.; BOYLE, J.; STANLEY, N.; JOHNSEN, S.; HINDMARCH, I.; SKENE, D. J. Benzodiazepine-induced reduction in activity mirrors decrements in cognitive and psychomotor performance. *Hum. Psychopharmacol.*, v. 23, n. 7, p. 605-613, 2008.
- DE ROSA, E.; DE ROSA, G.; COPPI, R.; ZANNELLA, F.; PEPE, C. [Randomized double-blind study of loxapine as compared with diazepam in therapy of patients with anxiety neuroses]. *Clin. Ter.*, v. 95, n. 2, p. 127-146, 1980.
- DEMENT, W. C. Objective measurements of daytime sleepiness and performance comparing quazepam with flurazepam in two adult populations using the Multiple Sleep Latency Test. *J. Clin. Psychiatry, Suppl* 52, p. 31-37, 1991.
- DOMINGUEZ, R. A.; et al. Estazolam in treatment of insomnia. *Psychopharmacology Bulletin*, v. 22, n. 1, p. 278-80, 1986.
- DONALD, J. F.; MOLLA, A. L. A controlled study comparing a three times daily dose of chlordiazepoxide with a single night-time dose of Trancopal in the control of anxiety, using a double-blind, double-dummy technique. *J. Int. Med. Res.*, v. 6, n. 2, p. 105-110, 1978.
- DONLON, P. T.; SINGER, J. M. Clobazam versus placebo for anxiety and tension in psychoneurotic outpatients. A multicenter collaborative study. *J. Clin. Pharmacol.*, v. 19, n. 5-6, p. 297-302, 1979.
- DOONGAJI, D. R.; SHETH, A. S.; RAMESH, S. P.; JESTE, D. V.; RAVINDRANATH, P. A double blind study of pimozone versus chlordiazepoxide in anxiety neuroses. *Acta Psychiatr. Belg.*, v. 76, n. 4, p. 632-643, 1976.
- DUNNER, D. L.; ISHIKI, D.; AVERY, D. H.; WILSON, L. G.; HYDE, T. S. Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study. *J. Clin. Psychiatry*, v. 47, n. 9, p. 458-460, 1986.
- ENKELMANN, R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 105, n. 3, p. 428-432, 1991.
- FABRE, L. F. JR.; HARRIS, R. T. Double-blind placebo-controlled efficacy study of ketazolam (U-28,774). *J. Int. Med. Res.*, v. 4, n. 1, p. 50-54, 1976.
- FABRE, L. F. JR.; MCLENDON, D. M.; HARRIS, R. T. Preference studies of triazolam with standard hypnotics in outpatients with insomnia. *J. Int. Med. Res.*, v. 4, n. 4, p. 247-254, 1976.
- FABRE, L. F.; MCLENDON, D. M.; MALLETT, A. A double-blind comparison of prazepam with diazepam, chlorazepate dipotassium and placebo in anxious out-patients. *J. Int. Med. Res.*, v. 7, n. 2, p. 147-151, 1979.
- FISCHER-CORNELSEN, K. A. Multicenter trials and complementary studies of cloxazolam, a new anxiolytic drug. *Arzneimittelforschung*, v. 31, n. 1, p. 1757-1765, 1981.
- POST, G. L.; PATRICK, R. O.; CROWDER, J. E.; HOUSTON, J.; FERGUSON, J. M.; BIELSKI, R. J.; BAILEY, L.; PEARLMAN, H. G.; SHU, V. S.; PIERCE, M. W. Estazolam treatment of insomnia in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, v. 11, n. 4, p. 249-253, 1991.
- GLASS, J. R.; SPROULE, B. A.; HERRMANN, N.; STREINER, D.; BUSTO, U. E. Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine, and valerian in healthy elderly subjects. *J. Clin. Psychopharmacol.*, v. 23, n. 3, p. 260-268, 2003.

GÖTESTAM, K. G.; OPPÖYEN, F.; BERNTZEN, D. Treatment of insomnia with two benzodiazepines: a double-blind crossover study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 41, n. 2, p. 137-140, 1991.

HAIDER, I. Lorazepam in the treatment of anxiety. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 1, n. 2, p. 70-73, 1972.

HAJAK, G.; CLARENBACH, P.; FISCHER, W.; HAASE, W.; RÜTHER, E. Zopiclone improves sleep quality and daytime well-being in insomniac patients: comparison with triazolam, flunitrazepam and placebo. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, v. 9, n. 4, p. 251-261, 1994.

HARRIS, P. G. Patient acceptance as a factor in the effectiveness of treatment: an open assessment of potassium clorazepate ('Tranxene') and lorazepam in anxiety. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 2, n. 10, p. 664-668, 1975.

HEGELBACH-FELLER, D. A.; TSCHOPP, J. M.; CHRISTELLER, S.; FABRE, J. Comparison of the short-acting benzodiazepines midazolam and triazolam with placebo. *Arzneimittelforschung*, v. 38, n. 3, p. 387-392, 1988.

HERNÁNDEZ LARA, R.; DEL ROSAL, P. L.; PONCE, M. C. Short-term study of quazepam 15 milligrams in the treatment of insomnia. *J. Int. Med. Res.*, v. 11, n. 3, p. 162-166, 1983.

JOKINEN, K.; KOSKINEN, T.; SELONEN, R. Flupenthixol versus diazepam in the treatment of psychosomatic disorders: a double-blind, multi-centre trial in general practice. *Pharmatherapeutica*, v. 3, n. 9, p. 573-581, 1984.

JUDD, L. L.; ELLINWOOD, E.; MCADAMS, L. A. Cognitive performance and mood in patients with chronic insomnia during 14-day use of flurazepam and midazolam. *J. Clin. Psychopharmacol.*, v. 10(Suppl 4), p. 56S-67S, 1990.

KAHN, R. J.; MCNAIR, D. M.; LIPMAN, R. S.; COVI, L.; RICKELS, K.; DOWNING, R.; FISHER, S.; FRANKENTHALER, L. M. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders. II. Efficacy in anxious outpatients. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 43, n. 1, p. 79-85, 1986.

KERRY, R. J.; MCDERMOTT, C. M. Alprazolam in the treatment of neurotic anxiety. *Pharmatherapeutica*, v. 3, n. 7, p. 451-455, 1983.

KESSON, C. M.; GRAY, J. M.; LAWSON, D. H.; ANKIER, S. I. Long-term efficacy and tolerability of a new hypnotic-loprazolam. *Br. J. Clin. Pract.*, v. 38, n. 9, p. 306-312, 1984.

KLEBER, R. J. Ketazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. *J. Int. Med. Res.*, v. 8, n. 6, p. 439-445, 1980.

KRAGH-SØRENSEN, P.; HOLM, P.; FYNBOE, C.; SCHAUMBURG, E.; ANDERSEN, B.; BECH, P.; PICHARD, J. Bromazepam in generalized anxiety. Randomized, multi-practice comparisons with both chlorprothixene and placebo. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 100, n. 3, p. 383-386, 1990.

KRISHNAN, G. Oxprenolol in the treatment of examination stress. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 3, p. 241-243, 1976.

LIPMAN, R. S.; COVI, L.; RICKELS, K.; MCNAIR, D. M.; DOWNING, R.; KAHN, R. J.; LASSETER, V. K.; FADEN, V. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders. I. Efficacy in depressed outpatients. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 43, n. 1, p. 68-77, 1986.

LORIZIO, A.; SALSA, F. The effectiveness of oral midazolam as a hypnotic compared with lorazepam. *Pharmatherapeutica*, v. 4, n. 7, p. 463-471, 1986.

MACPHAIL, I.; OGILVIE, W. A.; PURVIS, C. R. Comparison of diazepam and flurazepam in the treatment of insomnia in general practice. *J. Int. Med. Res.*, v. 7, n. 5, p. 401-403, 1979.

MAGNUS, R. V. Once-a-day potassium clorazepate in anxiety. *Br. J. Clin. Pract.*, v. 27, n. 12, p. 449-452, 1973.

MALETZKY, B. M. Anxiolytic efficacy of alprazolam compared to diazepam and placebo. *J. Int. Med. Res.*, v. 8, n. 2, p. 139-143, 1980.

MARANO, P.; PATTI, F.; NICOLETTI, F. Controlled study on the anxiolytic activity of a newly-developed benzodiazepine, metaclozepam. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 11, n. 1, p. 41-44, 1988.

MÁRQUEZ, M.; ARENOSO, H.; CARUSO, N. Efficacy of alprazolam sublingual tablets in the treatment of the acute phase of panic disorders. *Actas Esp. Psiquiatr.*, v. 39, n. 2, p. 88-94, 2011.

MCALPINE, C. J.; ANKIER, S. I.; ELLIOTT, C. S. A multicentre hospital study to compare the hypnotic efficacy of loprazolam and nitrazepam. *J. Int. Med. Res.*, v. 12, n. 4, p. 229-237, 1984.

MCCRACKEN, S. G.; DE WIT, H.; UHLENHUTH, E. H.; JOHANSON, C. E. Preference for diazepam in anxious adults. *J. Clin. Psychopharmacol.*, v. 10, n. 3, p. 190-196, 1990.

- MCCURDY, L. Lorazepam, a new benzodiazepine derivative, in the treatment of anxiety: a double-blind clinical evaluation. *Am. J. Psychiatry*, v. 136, n. 2, p. 187-190, 1979.
- MCEVILLY, J. P.; ETEMAD, B. A double-blind parallel-group comparison of single bedtime doses of halazepam and placebo. *J. Int. Med. Res.*, v. 8, n. 5, p. 368-373, 1980.
- MECO, G.; LESTINGI, L.; BARBIERI, M. R.; BOVE, R.; MALTESE, A. A double-blind controlled subjective study of a new pharmaceutical preparation of lormetazepam versus placebo in patients with chronic sleep disturbances. *J. Int. Med. Res.*, v. 13, n. 1, p. 12-18, 1985.
- MENDELS, J.; STERN, S. Evaluation of the short-term treatment of insomnia in out-patients with 15 milligrams of quazepam. *J. Int. Med. Res.*, v. 11, n. 3, p. 155-161, 1983.
- MINTZER, M. Z.; GRIFFITHS, R. R. Lorazepam and scopolamine: A single-dose comparison of effects on human memory and attentional processes. *Exp. Clin. Psychopharmacol.*, v. 11, n. 1, p. 56-72, 2003.
- MONTANDON, A.; SKRETA, M.; RIGGENBACH, H.; WARD, J. Comparison of controlled-release diazepam capsules and placebo in patients in general practice. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 10, n. 1, p. 10-16, 1986.
- MOON, C. A.; ANKIER, S. I.; HAYES, G. Early morning insomnia and daytime anxiety--a multicentre general practice study comparing lopraxolam and triazolam. *Br J. Clin. Pract.*, v. 39, n. 9, p. 352-358, 1985.
- MORGAN, K. Effects of repeated dose nitrazepam and lormetazepam on psychomotor performance in the elderly. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 86, n. 1-2, p. 209-211, 1985.
- MORIN C. M.; BASTIEN, C. H.; BRINK, D.; BROWN, T. R. Adverse effects of temazepam in older adults with chronic insomnia. *Hum. Psychopharmacol.*, v. 18, n. 1, p. 75-82, 2003.
- MUNJACK, D. J.; CROCKER, B.; CABE, D.; BROWN, R.; USIGLI, R.; ZULUETA, A.; MCMANUS, M.; MCDOWELL, D.; PALMER, R.; LEONARD, M. Alprazolam, propranolol, and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J. Clin. Psychopharmacol.*, v. 9, n. 1, p. 22-27, 1989.
- MURPHY, P.; HINDMARCH, I.; HYLAND, C. M. Aspects of short-term use of two benzodiazepine hypnotics in the elderly. *Age Ageing*, v. 11, n. 4, p. 222-8, 1982.
- NANIVADEKAR, A. S.; et al. Multicenter investigation of lorazepam in anxiety neurosis. *Current Therapeutic Research*, v. 15, n. 7, p. 500-507, 1973.
- NAKRA, B. R.; GFELLER, J. D.; HASSAN, R. A double-blind comparison of the effects of temazepam and triazolam on residual, daytime performance in elderly insomniacs. *Int. Psychogeriatr.*, v. 4, n. 1, p. 45-53, 1992.
- OKAWA, K. K.; ALLENS, G. S. A clinical comparison of triazolam with placebo and with secobarbital in insomniac patients. *J. Int. Med. Res.*, v. 6, n. 4, p. 343-347, 1978.
- OVERSTALL, P. W.; OLDMAN, P. N. A comparative study of lormetazepam and chlormethiazole in elderly in-patients. *Age Ageing*, v. 16, n. 1, p. 45-51, 1987.
- PECKNOLD, J. C.; MATAS, M.; HOWARTH, B. G.; ROSS, C.; SWINSON, R.; VEZEAU, C.; UNGAR, W. Evaluation of buspirone as an antianxiety agent: buspirone and diazepam versus placebo. *Can. J. Psychiatry*, v. 34, n. 8, p. 766-71, 1989.
- PECKNOLD, J.; LUTHE, L.; MUNJACK, D.; ALEXANDER, P. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study with alprazolam and extended-release alprazolam in the treatment of panic disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, v. 14, n. 5, p. 314-321, 1994.
- PIECADE, R. A. M.; SOUGEY, E. B.; ALMEIDA, F. J. B.; KNIJNIK, L.; CAMARGO, I. B.; PORTO, J. A. DEL; MARCOLIN, M. A.; COUTINHO, D. M.; SHIRAKAWA, I.; SEIBEL, S.; MUNHOZ, F. E. P.; LOURENÇO, L. C. A.; NARDI, A. E. Estudo da eficácia do clonazepam versus placebo na terapia de estados ansiosos: estudo duplo-cego controlado / Efficacy of clonazepam versus placebo in the therapy of anxious status: double-blind controlled study. *J. Bras. Psiquiatr.*, v.36, n. 3, p. 189-197, 1987.
- POST, G. L.; PATRICK, R. O.; CROWDER, J. E.; HOUSTON, J.; FERGUSON, J. M.; BIELSKI, R. J.; BAILEY, L.; PEARLMAN, H. G.; SHU, V. S.; PIERCE, M. W. Estazolam treatment of insomnia in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled study. *Clin. Psychopharmacol.*, v. 11, n. 4, p. 249-253, 1991.
- RICHARDS, H. H.; VALLÉ-JONES, C. J. A double-blind comparison of two lormetazepam doses in elderly insomniacs. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 11, n. 1, p. 48-55, 1988.

ROCHA, F. L. Estudo duplo-cego, randomizado, comparativo entre Zopiclone (Imovane e Flunitrazepam Rohypnol) em pacientes portadores de insônia crônica / Double-Blind study, randomized, comparative between zopiclone and flunitrazepam. J. Bras. Psiquiatr., v. 40, n. 4, p. 199-215, 1991.

ROSS, C. A.; MATAS, M. A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder. Can. J. Psychiatry, v. 32, n. 5, p. 351-355, 1987.

ROTH, T.; TIETZ, E. I.; KRAMER, M.; KAFFEMAN, M. The effect of a single dose of quazepam (Sch-16134) on the sleep of chronic insomniacs. J. Int. Med. Res., v. 7, n. 6, p. 583-587, 1979.

SALKIND, M. R.; SILVERSTONE, T. The clinical and psychometric evaluation of a new hypnotic drug, loprazolam, in general practice. Curr. Med. Res. Opin., v. 8, n. 5, p. 368-374, 1983.

SAMUELIAN, J. C.; BILLARDON, M.; GUILLOU, N. [Modification of cognitive functions by 2 anxiolytic treatments in patients suffering from generalized anxiety]. Encephale., v. 21, n. 2, p. 147-153, 1995.

SANCHEZ-MARTINEZ, J.; LANDA-PALOS, D. M. A new thienodiazepine, brotizolam, for the treatment of insomnia. J. Int. Med. Res., v. 10, n. 2, p. 118-121, 1982.

SANDERSON, W. C.; WETZLER, S.; ASNIS, G. M. Alprazolam blockade of CO₂-provoked panic in patients with panic disorder. Am. J. Psychiatry, v. 151, n. 8, p. 1220-1222, 1994.

SCARPINI, E.; BARON, P. G.; BET, L.; BOTTINI, G.; BRESOLIN, N.; MEOLA, G.; PEZZOLI, G.; VALLAR, G.; MONZA, G. C.; SCARLATO, G. Low doses of ketazolam in anxiety: a double-blind, placebo-controlled study. Neuropsychobiology, v. 20, n. 2, p. 74-77, 1988.

SCHJØNSBY, H. P.; GORDON, A. E.; KOEPPEN, D. A three-month double-blind study of clobazam versus diazepam in out-patients suffering from neurotic disturbances. J. Int. Med. Res., v. 7, n. 5, p. 404-410, 1979.

SEIDEL, W. F.; COHEN, S. A.; BLIWISSE, N. G.; DEMENT, W. C. Buspirone: an anxiolytic without sedative effect. Psychopharmacology (Berl), v. 87, n. 3, p. 371-373, 1985.

UHLENHUTH, E. H.; TURNER, D. A.; PURCHATZKE, G.; GIFT, T.; CHASSAN, J. Intensive design in evaluating anxiolytic agents. Psychopharmacology (Berl), v. 52, n. 1, p. 79-85, 1977.

UHTHOFF, H. K.; BRUNET, J. A.; AGGERWAL, A.; VARIN, R. A clinical study of quazepam in hospitalized patients with insomnia. J. Int. Med. Res., v. 9, n. 4, p. 288-291, 1981.

VÄISÄNEN, E.; JALKANEN, E. A double-blind study of alprazolam and oxazepam in the treatment of anxiety. Acta Psychiatr. Scand., v. 75, n. 5, p. 536-541, 1987.

VERSIANI, M. Comparação duplo-cega entre o alprazolam e o lorazepam no tratamento da ansiedade neurótica / Double-blind comparison between alprazolam and lorazepam in the treatment of neurotic anxiety. J. Bras. Psiquiatr., v. 35, n. 1, p. 65-70, 1986.

VERSIANI, M.; BUENO, J. R. Avaliação do emprego do clonazepam em portadores de ansiedade moderada. / Evaluation of the use of clonazepam in patients with moderate anxiety. J. Bras. Psiquiatr., v. 32, n. 1, p. 27-30, 1983.

VIUKARI, M.; JAATINEN, P.; KYLMÄKÄ, T. Flunitrazepam and nitrazepam as hypnotics in psychogeriatric inpatients. Clin. Ther., v. 5, n. 6, p. 662-670, 1983.

VOGEL, G. W.; BARKER, K.; GIBBONS, P.; THURMOND, A. A comparison of the effects of flurazepam 30 mg and triazolam 0.5 mg on the sleep of insomniacs. Psychopharmacology (Berl), v. 47, n. 1, p. 81-86, 1976.

WALSH, M. R.; DUNCKLEY, H. G.; SINCLAIR, J. M.; SCHIFF, A. A. A test of the concept of "underlying depressive illness" in the treatment of anxiety states. Curr. Med. Res. Opin., v. 4, n. 5, p. 340-345, 1976.

WEISSMAN, M. M.; PRUSOFF, B.; SHOLOMSKAS, A. J.; GREENWALD, S. A double-blind clinical trial of alprazolam, imipramine, or placebo in the depressed elderly. J. Clin. Psychopharmacol., v. 12, n. 3, p. 175-182, 1992.

APÊNDICE E

Mensagem encaminhada ao autor principal do artigo Glass et al. (2008).

Artigo

JENNIFER R. GLASS, J. R.; SPROULE, B. A.; HERRMANN, N.; BUSTO, U. E. Effects of 2-Week Treatment With Temazepam and Diphenhydramine in Elderly Insomniacs. A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Journal of Clinical Psychopharmacology, v. 28, n. 2, 2008.

Correspondência eletrônica

Assunto: RE: A request of the Article - Glass et al., 2008.

De: <basile_ricardo@ibest.com.br>

Para: Glass, Jennifer [JOICA] <jglass@its.jnj.com>

Data: 02/06/2014 11:26

Hi Jennifer,

Thanks for your reply and attention.

Unfortunately, it is not possible to obtain these information as you informed but I would like to thank for all your help and consideration.

kind regards,

Ricardo.

Em **27/05/2014 16:28**, Glass, Jennifer [JOICA] escreveu:

Hi Ricardo,

Sorry, I won't be able to help you with these details.

Unfortunately I am no longer with CAMH and do not have access to the data you are requesting.

My Supervisor Dr. Busto has retired as well, so I'm not sure where these data would even be housed.

I do wish I could have been of better assistance. Good luck with your work.

Best regards,

Jennifer Glass

From: basile_ricardo@ibest.com.br [mailto:basile_ricardo@ibest.com.br]

Sent: May-27-14 2:30 PM

To: Glass, Jennifer [JOICA]

Subject: Re: A request of the Article - Glass et al., 2008.

Dear Dr. Jennifer R. Glass,

I would like to thank you for the attention and apologize for my insistence on these important data about the study population (Glass et al., 2008).

It would be great to obtain the number of patients who reported adverse event during the first arm in treatment

groups (temazepam and diphenhydramine) and placebo group. For example: in temazepam group (N=14), **5**

subjects reported event adverse. Of these 5 subjects, each one reported more than 20 events adverses. So, I'd appreciate to receive the information (above in **boldface**) during the first arm (not crossover phase) about each group.

Could you help me?

I would like to thank you for time and consideration.

kind regards,

Ricardo Basile

University of Sao Paulo

Brazil

APÊNDICE E

Mensagem encaminhada ao autor principal do artigo Glass et al. (2008). (continua)

Em **06/05/2014 13:18**, RICARDO BASILE escreveu:

Dear Dr. Jennifer R. Glass,

First of all, I would like to present me.

I am Ricardo, a brazilian postgraduate student (University of Sao Paulo, Brazil) and I would like to thank for your attention and consideration about this e-mail.

I have read your excelent article attached (*Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs*) about the use of temazepam in elderly patients with insomnia and I'd like to request you an additional information about the adverses events reported in the temazepam, diphenhydramine and placebo groups.

It will be important to know the **number of subjects** in each group that reported adverse events. In the study, twenty-five subjects were enrolled and 20 completed at least one arm of the study. About these 25 subjects, how many subjects have reported adverse events? As an hypothetic sample, in the temazepam group (N=10), **five** patients reported adverse events; in the diphenhydramine group (N=10), **two** patients only; and in the placebo group (N=10), **three** patients reported adverse events.

I'm studying medications used in the treatment of insomnia and It will be great to have the number of the subjects that reported adverse events in each group (temazepam, diphenhydramine and placebo) of your article. Could you help me?

I would like to thank you again for your atttention.

Best regards,

Ricardo Basile
University of Sao Paulo
Brazil

Observação:

A autora principal Dra. Jennifer R. Glass, no dia 27/05/2014 às 16h28, respondeu lamentando não poder ajudar-me, uma vez que não fazia mais parte do Centro de Dependência e Saúde Mental (*Centre for Addiction and Mental Health - CAMH*), não apresentando mais acesso aos dados do estudo e, em virtude da aposentadoria do seu supervisor Dr. Busto, coautor do artigo supracitado, não tinha conhecimento sobre o arquivo do mesmo.

Portanto, não foi possível a inclusão deste artigo na metanálise geral desta revisão, mas sim, apenas na metanálise específica de desfechos primários.

APÊNDICE F

Mensagem encaminhada ao autor principal do artigo Morin et al. (2003).

<p style="text-align: center;">Artigo</p> <p>MORIN, C. M.; BASTIEN, C. H.; BRINK, D.; BROWN, T. R. Adverse effects of temazepam in older adults with chronic insomnia. <i>Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.</i>, v. 18, p. 75–82, 2003.</p>
<p style="text-align: center;">Correspondência eletrônica</p> <p>Assunto: RE: Data request about the study - Morin et al (2003). De: <basile_ricardo@ibest.com.br> Para: Charles M. Morin <cmorin@psy.ulaval.ca> Data: 02/06/2014 11:38</p> <p>Dear Dr. Charles M. Morin, Thanks for your reply and attention. kind regards, Ricardo.</p> <hr/> <p>Em 01/06/2014 12:23, Charles M. Morin escreveu:</p> <p><i>I am sorry but this information is no longer available given that this paper was published more than 15 years ago.</i></p> <hr/> <p>De : basile_ricardo@ibest.com.br [mailto:basile_ricardo@ibest.com.br] Envoyé : 27 mai 2014 14:49 À : Charles M. Morin Objet : Data request about the study - Morin et al (2003).</p> <p>Dear Dr. Charles M. Morin, First of all, I would like to present me. I am Ricardo, a brazilian postgraduate student (University of Sao Paulo, Brazil) and I would like to thank for your attention and consideration about this e-mail. I have read your excelent article attached (Adverse effects of temazepam in older adults with chronic insomnia) about the use of temazepam in elderly patients with insomnia and I'd like to request you an additional information about the adverses events reported in the temazepam, temazepam + CBT and placebo groups. Of the 60 participants enrolled in the study, 54 patients completed the treatment (17 temazepam, 18 placebo and 19 combination). Three patients dropped out due to the severity of adverse effects (2 temazepam and 1 combination), two because of lack of benefit (1 placebo and 1 temazepam), and one in the placebo due to apprehension concerning the medication. It will be important to know the number of subjects in each group that reported adverse events. For example: in temazepam group (N=17), 5 subjects reported event adverse. Of these 5 subjects, each one reported more than 20 events adverse (hypothetic example). So, I'd appreciate to receive the information (above in boldface) during the course of treatment in each group (temazepam, temazepam + CBT and placebo). I'm studying medications used in the treatment of insomnia and It will be great to have the number of the subjects that reported adverse events in each group of your article. Could you help me? I would like to thank you for time and consideration. kind regards,</p> <p>Ricardo Basile University of Sao Paulo / Brazil.</p>

Observação:

O autor principal Dr. Charles M. Morin, no dia 01/06/2014 às 12h23, respondeu lamentando e informando que os dados solicitados não se encontram mais disponíveis, uma vez que sua publicação já ultrapassava 15 anos. **Portanto, não foi possível a inclusão deste artigo na presente RS.**