

USO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO: REPERCUSSÕES FISIOPATOLÓGICAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS — REVISÃO INTEGRATIVA

BENZODIAZEPINE USE IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: PATHOPHYSIOLOGICAL EFFECTS AND CLINICAL IMPLICATIONS — AN INTEGRATIVE REVIEW

USO DE BENZODIAZEPINAS EN PACIENTES CON APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO: REPERCUSIONES FISIOPATOLÓGICAS E IMPLICACIONES CLÍNICAS — REVISIÓN INTEGRATIVA

Luiza Nascimento Pereira¹
Luíza Santos Araújo²
Hanna Bretas Cortes Amaral³
Helena Rodrigues Haddad⁴
Flávia Kfuri Bicalho Lopes⁵
Raissiane Vieira da Silva⁶
Geissiane Vieira da Silva e Castro⁷
Luísa Vilela de Oliveira Carvalho⁸
Luiz Felipe Pereira Rocha⁹
João Paulo Borges de Oliveira Oliveira¹⁰
João Gomes de Carvalho Neto¹¹
Ana Clara Rodrigues Diniz¹²

1

RESUMO: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, associados a alterações da oxigenação e despertares recorrentes. O uso de benzodiazepínicos nessa população permanece controverso devido aos possíveis efeitos sobre o controle ventilatório, o limiar respiratório de despertar e a permeabilidade das vias aéreas superiores. Este estudo teve como objetivo analisar as repercussões fisiopatológicas e as implicações clínicas do uso de benzodiazepínicos em pacientes com AOS. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com busca nas bases PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO e Google Scholar, incluindo estudos relacionados aos efeitos respiratórios e polissonográficos dos benzodiazepínicos. Os estudos analisados apresentaram resultados heterogêneos. Nitrazepam e temazepam não demonstraram piora consistente do índice de apneia-hipopneia ou de outros parâmetros respiratórios nas populações avaliadas. Em contrapartida, o triazolam esteve associado ao aumento do limiar respiratório de despertar, maior duração dos eventos respiratórios e redução do nadir da saturação de oxigênio. Estudos envolvendo flurazepam também identificaram aumento dos eventos respiratórios e da dessaturação durante o sono. Adicionalmente, evidências observacionais demonstraram associação entre o uso de benzodiazepínicos e eventos respiratórios adversos, incluindo insuficiência respiratória aguda. Conclui-se que os efeitos

¹ Graduanda em Medicina, Faculdade de Minas (FAMINAS), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

² Graduanda em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), Betim, Minas Gerais, Brasil.

³ Graduanda em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas) – Campus Betim Betim, Minas Gerais, Brasil.

⁴ Graduanda em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

⁵ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

⁶ Graduanda em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), Betim, Minas Gerais, Brasil.

⁷ Graduanda em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), Betim, Minas Gerais, Brasil.

⁸ Graduanda em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

⁹ Graduado em Medicina, Universidad Central (UNICEN), Cochabamba, Bolívia.

¹⁰ Graduando em Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

¹¹ Graduando em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

¹² Graduanda em Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

dos benzodiazepínicos na AOS não são uniformes e que a ausência de aumento significativo do índice de apneia-hipopneia não exclui outras repercussões respiratórias. A avaliação clínica deve considerar o medicamento utilizado, a dose, a gravidade da AOS e outros parâmetros respiratórios.

Palavras-chave: Apneia Obstrutiva do Sono. Benzodiazepinas. Insuficiência Respiratória.

ABSTRACT: Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by recurrent episodes of upper airway obstruction during sleep, associated with impaired oxygenation and recurrent arousals. Benzodiazepine use in this population remains controversial because of its potential effects on ventilatory control, respiratory arousal threshold, and upper airway patency. This study aimed to analyze the pathophysiological effects and clinical implications of benzodiazepine use in patients with OSA. An integrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, and Google Scholar, including studies addressing the respiratory and polysomnographic effects of benzodiazepines. The analyzed studies showed heterogeneous findings. Nitrazepam and temazepam did not consistently worsen the apnea-hypopnea index or other respiratory parameters in the populations evaluated. In contrast, triazolam was associated with an increased respiratory arousal threshold, longer respiratory events, and a lower oxygen saturation nadir. Studies involving flurazepam also reported an increased number of respiratory events and greater oxygen desaturation during sleep. Additionally, observational evidence identified an association between benzodiazepine use and adverse respiratory outcomes, including acute respiratory failure. In conclusion, the respiratory effects of benzodiazepines in patients with OSA are not uniform, and the absence of a significant increase in the apnea-hypopnea index does not exclude other respiratory consequences. Clinical assessment should therefore consider the specific benzodiazepine, dose, OSA severity, individual patient characteristics, and respiratory parameters beyond the frequency of obstructive events.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea. Benzodiazepines. Respiratory Insufficiency.

RESUMEN: La apnea obstructiva del sueño (AOS) se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción de las vías aéreas superiores durante el sueño, asociados con alteraciones de la oxigenación y despertares recurrentes. El uso de benzodiazepinas en esta población continúa siendo controvertido debido a sus posibles efectos sobre el control ventilatorio, el umbral respiratorio de despertar y la permeabilidad de las vías aéreas superiores. Este estudio tuvo como objetivo analizar las repercusiones fisiopatológicas y las implicaciones clínicas del uso de benzodiazepinas en pacientes con AOS. Se realizó una revisión integrativa de la literatura mediante búsquedas en PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO y Google Scholar, incluyendo estudios sobre los efectos respiratorios y polisomnográficos de las benzodiazepinas. Los estudios analizados presentaron resultados heterogéneos. El nitrazepam y el temazepam no demostraron un empeoramiento consistente del índice de apnea-hipopnea ni de otros parámetros respiratorios en las poblaciones evaluadas. Por el contrario, el triazolam se asoció con un aumento del umbral respiratorio de despertar, una mayor duración de los eventos respiratorios y una reducción del nadir de saturación de oxígeno. Los estudios con flurazepam también identificaron un aumento de los eventos respiratorios y de la desaturación durante el sueño. Además, evidencias observacionales demostraron una asociación entre el uso de benzodiazepinas y eventos respiratorios adversos, incluida la insuficiencia respiratoria aguda. Se concluye que los efectos de las benzodiazepinas sobre la AOS no son uniformes y que la ausencia de un aumento significativo del índice de apnea-hipopnea no excluye otras repercusiones respiratorias.

Palabras clave: Apnea obstructiva del sueño. Benzodiazepinas. Insuficiencia respiratoria.

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio respiratório caracterizado por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o sono,

resultando em redução ou interrupção do fluxo aéreo, dessaturação de oxigênio e despertares recorrentes. Sua fisiopatologia é multifatorial e envolve, além de alterações anatômicas da via aérea superior, mecanismos relacionados ao controle ventilatório, à função da musculatura dilatadora da faringe e ao limiar respiratório de despertar (Jordan et al., 2014; Gottlieb; Punjabi, 2020).

A AOS apresenta elevada prevalência na população adulta e está associada a repercussões clínicas relevantes. Estimativas globais indicam que aproximadamente 936 milhões de adultos entre 30 e 69 anos apresentam AOS leve a grave, dos quais cerca de 425 milhões apresentam doença moderada a grave. Além dos efeitos sobre qualidade do sono e funcionamento diurno, a AOS está relacionada a alterações cardiovasculares, metabólicas e neurocognitivas, tornando seu diagnóstico e manejo relevantes para a redução da morbidade associada à doença (Benjafield et al., 2019; Gottlieb; Punjabi, 2020).

Nesse contexto, o uso de medicamentos com propriedades sedativas merece atenção, especialmente aqueles capazes de modificar os mecanismos responsáveis pela manutenção da ventilação e da permeabilidade das vias aéreas durante o sono. Os benzodiazepínicos constituem uma classe de fármacos com propriedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes e relaxantes musculares, exercendo seus efeitos principalmente pela modulação positiva dos receptores do ácido gama-aminobutírico tipo A (GABA-A). Em decorrência de sua ação sobre o sistema nervoso central, esses medicamentos podem modificar a arquitetura do sono, o limiar de despertar e a resposta respiratória durante eventos obstrutivos.

Historicamente, existe preocupação quanto ao uso de benzodiazepínicos em indivíduos com AOS devido ao potencial de redução da resposta ao estímulo respiratório, aumento do limiar de despertar e possível prolongamento dos eventos obstrutivos. Estudos experimentais demonstraram que determinados benzodiazepínicos podem aumentar a duração das apneias e intensificar a dessaturação noturna, enquanto outros não produziram alterações significativas nos principais parâmetros polissonográficos (Dolly; Block, 1982; Höijer et al., 1994; Berry et al., 1995).

Evidências posteriores reforçaram a heterogeneidade dessa relação. Estudos envolvendo temazepam não demonstraram piora significativa do índice de apneia-hipopneia ou de outros parâmetros respiratórios em determinadas populações, enquanto estudos observacionais identificaram associação entre o uso de benzodiazepínicos e ocorrência de eventos respiratórios adversos em pacientes com AOS (Carberry et al., 2017; Walsh et al., 2019; Wang et al., 2019). Revisões recentes também indicam que alterações no índice de apneia-hipopneia podem não

refletir integralmente os efeitos dos hipnóticos sobre outros componentes da fisiologia respiratória durante o sono (Messineo; Sands; Labarca, 2024; Kishi et al., 2026).

Diante da ampla utilização clínica dos benzodiazepínicos e da heterogeneidade das evidências disponíveis, torna-se relevante compreender seus efeitos para além da frequência de eventos respiratórios, considerando parâmetros como oxigenação noturna, duração das apneias e hipopneias, limiar respiratório de despertar e ocorrência de complicações respiratórias. A integração dessas informações pode contribuir para uma avaliação mais abrangente das possíveis repercussões desses medicamentos em indivíduos com AOS.

Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as repercussões fisiopatológicas e as implicações clínicas do uso de benzodiazepínicos em pacientes com apneia obstrutiva do sono, considerando seus efeitos sobre os parâmetros respiratórios e polissonográficos e sua relação com potenciais eventos adversos respiratórios.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida com o objetivo de analisar as repercussões fisiopatológicas e as implicações clínicas do uso de benzodiazepínicos em

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO e Google Scholar, utilizando descritores controlados e termos livres relacionados à apneia obstrutiva do sono e aos benzodiazepínicos. Foram utilizados termos como “obstructive sleep apnea”, “obstructive sleep apnea syndrome”, “sleep apnea, obstructive”, “benzodiazepines”, “benzodiazepine”, “benzodiazepine receptor agonists”, além dos nomes dos principais fármacos de interesse, como “triazolam”, “temazepam”, “nitrazepam”, “flurazepam”, “flunitrazepam”, “brotizolam”, “clonazepam”, “diazepam”, “lorazepam”, “alprazolam” e “midazolam”.

A estratégia de busca foi estruturada com operadores booleanos, conforme o exemplo: (“obstructive sleep apnea” OR “obstructive sleep apnea syndrome” OR “sleep apnea, obstructive” OR “OSA”) AND (“benzodiazepines” OR “benzodiazepine” OR “benzodiazepine receptor agonists” OR “triazolam” OR “temazepam” OR “nitrazepam” OR “flurazepam” OR “flunitrazepam” OR “brotizolam” OR “clonazepam” OR “diazepam” OR

“lorazepam” OR “alprazolam” OR “midazolam”). A estratégia foi adaptada conforme as especificidades de cada base de dados. Adicionalmente, as listas de referências dos estudos selecionados e de revisões relevantes sobre o tema foram examinadas com o objetivo de identificar publicações potencialmente elegíveis não recuperadas pela estratégia eletrônica inicial.

Foram incluídos estudos originais, ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas, metanálises, revisões narrativas, diretrizes e documentos técnicos que abordassem a relação entre benzodiazepínicos e apneia obstrutiva do sono, incluindo seus mecanismos fisiopatológicos, efeitos sobre parâmetros polissonográficos e respiratórios — como índice de apneia-hipopneia, saturação periférica de oxigênio, dessaturação noturna, duração dos eventos respiratórios e limiar de despertar —, além de eventos adversos e outras implicações clínicas relacionadas à segurança respiratória.

Foram excluídos artigos duplicados, publicações sem relação direta com o tema, estudos com informações insuficientes para análise, estudos exclusivamente pediátricos e trabalhos que avaliassem apenas outros medicamentos sedativos ou hipnóticos sem apresentar dados específicos sobre benzodiazepínicos. Estudos envolvendo agonistas não benzodiazepínicos do receptor GABA-A, como zolpidem, zopiclona e eszopiclona, não foram considerados como evidência primária sobre benzodiazepínicos, podendo ser utilizados apenas para contextualização ou comparação quando pertinente.

5

Após a identificação dos estudos, os trabalhos foram avaliados quanto à pertinência em relação à pergunta norteadora. A seleção foi realizada inicialmente pela análise dos títulos e resumos e, posteriormente, pela leitura dos textos completos considerados potencialmente elegíveis. Dos estudos selecionados, foram extraídas informações referentes aos autores, ano de publicação, desenho do estudo, características da população, benzodiazepínico utilizado, dose, parâmetros respiratórios e polissonográficos avaliados, principais resultados e implicações clínicas. Os achados foram organizados de forma descritiva e temática, buscando integrar as evidências referentes aos mecanismos fisiopatológicos, alterações dos parâmetros respiratórios durante o sono e potenciais repercussões clínicas do uso de benzodiazepínicos em pacientes com apneia obstrutiva do sono.

RESULTADOS

Os estudos selecionados apresentaram diferentes delineamentos, populações, benzodiazepínicos e desfechos avaliados. Entre os fármacos investigados estavam flurazepam,

nitrazepam, triazolam, flunitrazepam e temazepam, além de estudos que avaliaram os benzodiazepínicos como classe farmacológica. Os desfechos analisados incluíram índice de apneia-hipopneia, duração dos eventos respiratórios, saturação periférica de oxigênio, limiar respiratório de despertar, parâmetros relacionados à via aérea superior e ocorrência de eventos respiratórios adversos. As características dos estudos primários e seus principais resultados estão apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1 — CARACTERÍSTICAS E PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ESTUDOS SOBRE BENZODIAZEPÍNICOS E RESPIRAÇÃO DURANTE O SONO

ESTUDO	DESENHO E AMOSTRA	FÁRMACO / DOSE	PARÂMETROS AVALIADOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Dolly e Block (1982)	Ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado; 20 indivíduos assintomáticos (17 homens e 3 mulheres)	Flurazepam 30 mg	Eventos respiratórios, número e duração das apneias, hipopneias e dessaturação	Aumento significativo do número de eventos respiratórios ($p=0,01$), episódios de apneia ($p<0,01$), duração total das apneias ($p<0,01$) e grau de dessaturação ($p=0,04$).
Höijer et al. (1994)	Ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e crossover; 14 homens com AOS leve/moderada, dos quais 11 completaram o estudo	Nitrazepam 5 e 10 mg	Índice de apneia, SpO_2 mínima, tempo total de sono e arquitetura do sono	Não houve alteração significativa do índice de apneia ou da SpO_2 mínima na análise global. Três dos 11 participantes apresentaram aumento do índice de apneia com ambas as doses. Houve aumento do tempo total de sono e redução do sono REM.
Berry et al. (1995)	Ensaio randomizado, duplo-cego e crossover; 12	Triazolam 0,25 mg	Duração das apneias/hipopneias, SpO_2 , pressão	A duração média dos eventos em NREM aumentou de 23,8 para 26,8 s ($p<0,02$). O nadir

	homens com AOS grave		esofágica e limiar de despertar	médio da SpO ₂ caiu de 84,2% para 80,1% (p<0,001). Houve aumento da pressão esofágica antes do término dos eventos.
Schneider et al. (1996)	Ensaio duplo-cego, placebo-controlado e crossover, com administração de dose única; indivíduos normais, incluindo roncadores	Triazolam 0,25 mg e flunitrazepam 2 mg	Polissonografia, esforço respiratório, pressão esofágica e respiração durante o sono	Os benzodiazepínicos produziram alterações na respiração e no esforço respiratório durante o sono, com diferenças relacionadas às características farmacocinéticas dos fármacos.
Carberry et al. (2017)	Ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e crossover; 21 indivíduos com e sem AOS	Temazepam 10 mg	Limiar respiratório de despertar, atividade e responsividade do genioglosso e colapsabilidade da via aérea	O temazepam não aumentou significativamente o limiar de despertar em comparação ao placebo (-16,8 vs. -14,6 cmH ₂ O; p=0,17). Não foram observadas alterações significativas na atividade/responsividade do genioglosso ou na pressão crítica de fechamento da via aérea.
Walsh et al. (2019)	Estudo comparativo envolvendo 146 pacientes com AOS; 73 receberam temazepam e 73	Temazepam 10 mg	IAH, índice de apneia, índice de hipopneia, índice de despertares, dessaturação e duração dos eventos	Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto ao IAH, dessaturação, índice de apneia, índice de

	constituíram o grupo controle			hipopneia ou duração dos eventos respiratórios.
Wang et al. (2019)	Estudo retrospectivo caso-controle; 216 pacientes com AOS e eventos respiratórios adversos e 216 controles	Benzodiazepínicos como classe; uso recente (1-30 dias) ou prolongado (31-365 dias)	Pneumonia, insuficiência respiratória aguda e eventos respiratórios adversos	O uso recente foi associado a maior ocorrência de eventos respiratórios adversos (OR ajustado=2,70; IC95%: 1,15-6,33). Para insuficiência respiratória aguda, foram encontrados OR de 28,6 para uso recente e 10,1 para uso prolongado. Não houve associação significativa com pneumonia.

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos estudos incluídos na revisão.

Abreviaturas: AOS = apneia obstrutiva do sono; IAH = índice de apneia-hipopneia; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; NREM = sono sem movimentos oculares rápidos; REM = sono com movimentos oculares rápidos; OR = odds ratio; IC95% = intervalo de confiança de 95%.

Nos estudos envolvendo triazolam, a administração de 0,25 mg em pacientes com apneia obstrutiva do sono grave esteve associada ao aumento da duração média dos eventos respiratórios durante o sono NREM, de 23,8 para 26,8 segundos ($p<0,02$), e à redução do nadir médio da saturação de oxigênio, de 84,2% para 80,1% ($p<0,001$). Também foi observado aumento da pressão esofágica necessária antes do término dos eventos respiratórios.

Em pacientes com apneia obstrutiva do sono leve a moderada, o nitrazepam, nas doses de 5 e 10 mg, não promoveu alteração estatisticamente significativa no índice de apneia ou na saturação mínima de oxigênio na análise global. Três dos 11 participantes que completaram o estudo apresentaram aumento do índice de apneia com ambas as doses. Também foram observados aumento do tempo total de sono e redução do sono REM.

Nos estudos com temazepam, a dose de 10 mg não promoveu aumento estatisticamente significativo do limiar respiratório de despertar em comparação ao placebo. Também não foram identificadas alterações significativas na atividade ou responsividade do músculo genioglosso

ou na pressão crítica de fechamento da via aérea superior. Em outro estudo, envolvendo 146 pacientes, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto ao índice de apneia-hipopneia, índice de apneia, índice de hipopneia, dessaturação ou duração dos eventos respiratórios.

No estudo envolvendo flurazepam 30 mg em indivíduos assintomáticos, foi observado aumento significativo do número de eventos respiratórios ($p=0,01$), do número de episódios de apneia ($p<0,01$), da duração total das apneias ($p<0,01$) e do grau de dessaturação durante o sono ($p=0,04$).

Em relação aos desfechos clínicos, estudo caso-controle realizado em pacientes com apneia obstrutiva do sono identificou associação entre uso recente de benzodiazepínicos e ocorrência de eventos respiratórios adversos (OR ajustado=2,70; IC95%: 1,15–6,33). Na análise específica para insuficiência respiratória aguda, foram encontrados OR de 28,6 para uso recente e 10,1 para uso prolongado de benzodiazepínicos. Não foi observada associação estatisticamente significativa com pneumonia.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão demonstram que a relação entre o uso de benzodiazepínicos e a apneia obstrutiva do sono (AOS) é complexa e não parece decorrer de um efeito uniforme de classe. Embora exista preocupação quanto ao potencial desses medicamentos de comprometer a respiração durante o sono, os estudos analisados apresentaram resultados heterogêneos, variando conforme o fármaco utilizado, a dose administrada, a gravidade da AOS, as características individuais dos pacientes e o desfecho respiratório considerado (Mason; Cates; Smith, 2015; Messineo; Sands; Labarca, 2024).

Um dos principais aspectos observados foi a ausência de piora consistente do índice de apneia-hipopneia (IAH) após a administração de benzodiazepínicos. Estudos envolvendo nitrazepam e temazepam não demonstraram aumento significativo desse parâmetro na análise global das populações avaliadas (Höijer et al., 1994; Walsh et al., 2019). Esse resultado é compatível com evidências posteriores que avaliaram hipnóticos de maneira mais ampla e não identificaram aumento significativo global da gravidade da AOS mensurada pelo IAH, apesar de alterações em determinados componentes fisiológicos do sono e da respiração (Messineo; Sands; Labarca, 2024).

Entretanto, a ausência de alteração significativa do IAH não necessariamente corresponde à ausência de repercussão respiratória. O IAH representa a frequência de apneias

e hipopneias por hora de sono, mas não expressa isoladamente aspectos como duração dos eventos, intensidade da dessaturação ou alterações no limiar respiratório de despertar. Essa diferença torna-se relevante diante dos resultados encontrados com o triazolam. Em pacientes com AOS grave, sua administração aumentou o limiar de despertar, prolongou os eventos respiratórios e reduziu o nadir da saturação de oxigênio (Berry et al., 1995).

O limiar respiratório de despertar possui papel relevante na fisiopatologia da AOS. Durante um evento obstrutivo, o aumento progressivo do esforço respiratório e das alterações gasométricas contribui para o despertar, permitindo a restauração da permeabilidade das vias aéreas. A elevação farmacológica desse limiar pode retardar o despertar e permitir maior duração da obstrução em determinados pacientes. Entretanto, essa resposta não parece ocorrer de maneira equivalente com todos os benzodiazepínicos. Enquanto o triazolam demonstrou aumento do limiar de despertar associado a maior dessaturação, o temazepam, na dose de 10 mg, não promoveu alteração significativa desse limiar nem modificou de forma relevante a atividade do músculo genioglosso ou a colapsabilidade da via aérea superior (Berry et al., 1995; Carberry et al., 2017).

Essas diferenças reforçam a possibilidade de que propriedades farmacológicas específicas influenciem a resposta respiratória aos benzodiazepínicos. Características como potência, dose, meia-vida, intensidade da sedação e ação sobre a arquitetura do sono podem contribuir para respostas distintas. Estudos com triazolam, flunitrazepam, nitrazepam e temazepam demonstraram efeitos diferentes sobre parâmetros respiratórios, dificultando a generalização dos resultados de um único medicamento para toda a classe farmacológica (Höijer et al., 1994; Berry et al., 1995; Schneider et al., 1996; Carberry et al., 2017).

A heterogeneidade individual também deve ser considerada. No estudo com nitrazepam, embora não tenha ocorrido aumento significativo do índice de apneia na análise global, uma parcela dos participantes apresentou elevação desse parâmetro após a administração do medicamento (Höijer et al., 1994). A AOS apresenta diferentes mecanismos fisiopatológicos entre os indivíduos, envolvendo graus variáveis de colapsabilidade anatômica da via aérea superior, responsividade da musculatura dilatadora da faringe, controle ventilatório e limiar respiratório de despertar. Consequentemente, intervenções farmacológicas sobre um desses componentes podem produzir efeitos distintos conforme o fenótipo fisiológico predominante (Carberry et al., 2017; Messineo; Sands; Labarca, 2024).

Outro aspecto relevante é a oxigenação durante o sono. Estudos mais antigos demonstraram que determinados benzodiazepínicos podem aumentar a duração dos eventos

respiratórios e intensificar a dessaturação, mesmo quando alterações expressivas na frequência dos eventos não são observadas. O flurazepam foi associado ao aumento do número e da duração das apneias e a maior dessaturação noturna, enquanto o triazolam esteve relacionado à redução do nadir da saturação de oxigênio (Dolly; Block, 1982; Berry et al., 1995). Esses resultados reforçam a necessidade de considerar parâmetros adicionais ao IAH na avaliação dos efeitos respiratórios desses medicamentos.

Os dados observacionais acrescentam outra dimensão à análise. Wang et al. (2019) identificaram associação entre o uso de benzodiazepínicos e eventos respiratórios adversos em pacientes com AOS, particularmente insuficiência respiratória aguda. Entretanto, por se tratar de estudo retrospectivo observacional, esses resultados não permitem estabelecer relação causal. Além disso, fatores como gravidade da doença, comorbidades, indicação do benzodiazepínico e uso concomitante de outros medicamentos podem atuar como potenciais confundidores (Wang et al., 2019).

As evidências provenientes de revisões também refletem a heterogeneidade encontrada nos estudos primários. Mason, Cates e Smith (2015) não identificaram aumento consistente do IAH ou do índice de dessaturação com os medicamentos sedativos e hipnóticos avaliados, embora tenham sido observadas reduções da saturação mínima de oxigênio com determinados agentes. Mais recentemente, Messineo, Sands e Labarca (2024) observaram que os hipnóticos podem elevar discretamente o limiar respiratório de despertar sem produzir alteração global significativa do IAH. A análise comparativa publicada por Kishi et al. (2026), envolvendo diferentes classes de hipnóticos e diversos benzodiazepínicos, também evidenciou variação dos efeitos sobre parâmetros respiratórios e arquitetura do sono.

Dessa forma, as evidências disponíveis não sustentam uma interpretação baseada exclusivamente na presença ou ausência de alteração do IAH. A avaliação dos efeitos dos benzodiazepínicos na AOS deve considerar simultaneamente frequência e duração dos eventos respiratórios, oxigenação noturna, limiar de despertar, características farmacológicas do medicamento e perfil fisiopatológico do paciente. A heterogeneidade observada entre os estudos também limita a extrapolação dos resultados de um benzodiazepínico específico para toda a classe.

Por fim, algumas limitações da literatura disponível devem ser consideradas. Parte significativa dos estudos experimentais apresenta amostras pequenas, exposição farmacológica de curta duração e avaliação após dose única, além de diferenças importantes quanto à gravidade da AOS e aos parâmetros respiratórios analisados. Alguns estudos mais antigos incluíram

indivíduos sem diagnóstico estabelecido de AOS, reduzindo sua aplicabilidade direta à população com a doença. Adicionalmente, ainda são limitados os estudos prospectivos de longa duração capazes de avaliar desfechos clínicos respiratórios associados ao uso crônico de benzodiazepínicos. Essas limitações reforçam a necessidade de estudos com maior tamanho amostral, acompanhamento prolongado e avaliação integrada de parâmetros polissonográficos, fisiológicos e clínicos.

CONCLUSÃO

As evidências analisadas demonstram que os efeitos dos benzodiazepínicos sobre a apneia obstrutiva do sono são heterogêneos e dependem do fármaco utilizado, da dose, da gravidade da doença e das características individuais dos pacientes. Embora não tenha sido observada piora consistente do índice de apneia-hipopneia, determinados benzodiazepínicos estiveram associados a alterações no limiar respiratório de despertar, prolongamento dos eventos obstrutivos, maior dessaturação de oxigênio e ocorrência de eventos respiratórios adversos.

Dessa forma, a ausência de aumento significativo do índice de apneia-hipopneia não deve ser interpretada isoladamente como ausência de repercussão respiratória. A avaliação do uso de benzodiazepínicos em pacientes com apneia obstrutiva do sono deve considerar outros parâmetros respiratórios, as características farmacológicas do medicamento e o perfil clínico individual.

A heterogeneidade e as limitações metodológicas dos estudos disponíveis ainda impedem conclusões definitivas sobre a segurança respiratória dos benzodiazepínicos nessa população. Estudos prospectivos, com maior tamanho amostral e acompanhamento prolongado, são necessários para determinar com maior precisão os efeitos de diferentes benzodiazepínicos e identificar os pacientes com maior risco de complicações respiratórias.

REFERÊNCIAS

1. Wang SH, Chen WS, Tang SE, et al. Benzodiazepines Associated With Acute Respiratory Failure in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Front Pharmacol.* 2019;9:1513. Published 2019 Jan 7. doi:10.3389/fphar.2018.01513
2. Berry RB, Kouchi K, Bower J, Prosise G, Light RW. Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 Pt 1):450-454. doi:10.1164/ajrccm.151.2.7842205

3. Höijer U, Hedner J, Ejnell H, Grunstein R, Odelberg E, Elam M. Nitrazepam in patients with sleep apnoea: a double-blind placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 1994;7(11):2011-2015.
4. Walsh JH, Visser C, Maddison K, Bharat C, Hillman DR, Eastwood PR. The effect of temazepam on assessment of severity of obstructive sleep apnea by polysomnography. *Sleep Breath*. 2019;23(1):49-56. doi:10.1007/s11325-018-1653-3
5. Carberry JC, Fisher LP, Grunstein RR, et al. Role of common hypnotics on the phenotypic causes of obstructive sleep apnoea: paradoxical effects of zolpidem. *Eur Respir J*. 2017;50(6):1701344. Published 2017 Dec 28. doi:10.1183/13993003.01344-2017
6. Schneider H, Grote L, Peter JH, Cassel W, Guilleminault C. The effect of triazolam and flunitrazepam--two benzodiazepines with different half-lives--on breathing during sleep. *Chest*. 1996;109(4):909-915. doi:10.1378/chest.109.4.909
7. Dolly FR, Block AJ. Effect of flurazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med*. 1982;73(2):239-243. doi:10.1016/0002-9343(82)90185-1
8. Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD011090. Published 2015 Jul 14. doi:10.1002/14651858.CD011090.pub2
9. Messineo L, Sands SA, Labarca G. Hypnotics on Obstructive Sleep Apnea Severity and Endotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(12):1461-1474. doi:10.1164/rccm.202403-0501OC
10. Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, et al. Comparative effects of hypnotic agents on sleep architecture and respiratory outcomes in obstructive sleep apnea: A systematic review and network meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2026;80(5):390-397. doi:10.1111/pcn.70036