

MESTRADO EM PSICOLOGIA
PSICOLOGIA

Efeitos do uso concomitante de
benzodiazepinas e antidepressivos na
perceção da intencionalidade dos atos
Mariana Sousa de Paiva

M

2023



Universidade do Porto
Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação

**EFEITOS DO USO CONCOMITANTE DE BENZODIAZEPINAS E
ANTIDEPRESSIVOS NA PERCEÇÃO DA INTENCIONALIDADE DOS ATOS**

Mariana Sousa de Paiva

Julho 2023

Dissertação apresentada no Mestrado em Psicologia, da Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade do Porto, orientada pela Doutora *Ana Gonçalves* (FPCEUP) e pelo Doutor *Fernando Ferreira Santos* (FPCEUP).

AVISOS LEGAIS

O conteúdo desta dissertação reflete as perspectivas, o trabalho e as interpretações da autora no momento da sua entrega. Esta dissertação pode conter incorreções, tanto conceptuais como metodológicas, que podem ter sido identificadas em momento posterior ao da sua entrega. Por conseguinte, qualquer utilização dos seus conteúdos deve ser exercida com cautela.

Ao entregar esta dissertação, a autora declara que a mesma é resultante do seu próprio trabalho, contém contributos originais e são reconhecidas todas as fontes utilizadas, encontrando-se tais fontes devidamente citadas no corpo do texto e identificadas na secção de referências. A autora declara, ainda, que não divulga na presente dissertação quaisquer conteúdos cuja reprodução esteja vedada por direitos de autor ou de propriedade industrial.

Resumo

Embora o consumo concomitante de benzodiazepinas e antidepressivos represente um risco futuro para a função executiva, os seus efeitos na cognição social são ainda desconhecidos. O presente estudo visa explorar se a terapia combinada de ambos os psicofármacos afetam a capacidade de avaliar a intencionalidade dos atos. Para isso, o grupo de controlo (n = 13) e o grupo de consumidores em simultâneo de benzodiazepinas e antidepressivos de longo prazo (n = 13), através da Tarefa de Inferência de Intenção, visualizaram um conjunto de estímulos visuais dinâmicos que traduzem transgressões morais. Os participantes avaliaram se o ato observado no cenário é intencional ou acidental. O grupo de consumidores teve um pior funcionamento executivo em relação ao grupo de controlo. Nos resultados comportamentais, foram encontradas correlações estatisticamente significativas no grupo de controlo entre a taxa de precisão de acertos acidental e os testes IFS e SF. Também no grupo de consumidores há uma correlação entre a taxa de acertos intencional e o teste IFS. Nos tempos de resposta não foram encontradas diferenças significativas. Portanto, o consumo destas substâncias não teve influência direta na performance da tarefa, assim como não parece afetar a capacidade de avaliar a intencionalidade dos atos, invalidando a hipótese deste estudo.

Palavras-chave: antidepressivos (AD); benzodiazepinas (BZD); cognição moral; função executiva; intencionalidade dos atos

Abstract

The concomitant consumption of benzodiazepines and antidepressants represents a risk for executive function in the long term. However, its effects on social cognition are unknown. The present study aims to explore if combined therapy (i.e., benzodiazepines, antidepressants) affect the ability to assess the intentionality of the acts. In that sense, the control group (n = 13) and the consumers' group (n = 13) performed the Intention Inference Task. This task includes a set of dynamic visual stimuli, based on moral transgressions. Participants evaluated whether the event is intentional or accidental. The consumers' group has worse executive functioning than the control group. In behavioral results, it was found statistically significant correlations between the accuracy rate of accidental hits and the IFS and SF tests, in the control group. On the other hand, in the consumers' group, there is a statistically significant correlation between the rate of intentional hits and the IFS test. In response times, there weren't identified statistically significant differences. Therefore, the consumption of these substances had no direct influence on task performance, nor does it seem to affect the ability to assess the intentionality of acts, refuting the hypothesis of this study.

Keywords: antidepressants (AD); benzodiazepine (BZD); moral cognition; executive function; intentionality of the acts

Introdução

As benzodiazepinas tornaram-se numa das classes de psicofármacos mais frequentemente prescritos no mundo, em particular, nos países desenvolvidos (Donoghue & Lader, 2010; Hollingworth, et al., 2010). Se administrados corretamente, caracterizam-se por apresentarem principalmente um efeito farmacológico ansiolítico, relaxante muscular, anticonvulsivante e hipnótico-sedativo (Ashton, 2005; Barrios & Mateos, 2020).

Independentemente da eficácia observada nas primeiras décadas para o tratamento destas condições, a literatura mais recente (Ashton, 2005) demonstrou que o seu uso de longo prazo (> 6 meses) apresenta algumas consequências prejudiciais, entre as quais o elevado potencial de tolerância e a dependência precoce desta substância, evidenciando, portanto, uma diminuição da segurança e efetividade deste medicamento após cada utilização (Lader, 1999). Assim, apesar das diretrizes de boas práticas clínica aprovarem as benzodiazepinas como um regime de medicação eficaz (de Gage et al., 2012), o seu consumo prolongado pode constituir um fator de risco futuro no comprometimento cognitivo (Borda et al., 2021; Picton et al., 2018), levando à sua deterioração, nomeadamente em idosos (Dyer et al., 2020). De facto, Barker et al., (2004), na sua meta-análise, apresentaram vários estudos que demonstram que a utilização aguda de benzodiazepinas (> 1 ano) é responsável pela diminuição duradoura de algumas funções neurocognitivas, sobretudo a nível da memória não verbal, da concentração (Birzele, 1992) e atenção (Golombok et al., 1988), das habilidades visuoespaciais e visuomotoras (Golombok et al., 1988; Tata et al., 1994), da capacidade intelectual geral (Bergman et al., 1980), do tempo de reação (Brosan et al., 1986), da coordenação motora fina (Gorenstein et al., 1995), do processamento de informações (Sakol et al., 1988), entre outros.

Entretanto, na literatura encontram-se também estudos inconsistentes, onde uns revelam a presença de uma melhoria no desempenho cognitivo, ao passo que outros revelam um prejuízo após o seu consumo (Bierman et al., 2007; Verdoux et al., 2005). Além disso, Fastbom et al., (1998) descobriram um eventual efeito neuroprotetor das benzodiazepinas na capacidade cognitiva, o qual poderá estar relacionado com a possibilidade da causalidade reversa referenciada por diversos autores, o que significa que, na perspetiva dos mesmos, este psicofármaco poderá ser prescrito devido ao declínio cognitivo funcional (Borda et al., 2021; Gray et al., 2016; Zhang et al., 2016). Somente no estudo de caso-não-caso

desenvolvido por Baek et al., (2020), se comprovou a existência dessa associação apenas no sexo feminino e em regime de polifarmácia.

Também os antidepressivos, tal como as benzodiazepinas, são os medicamentos psicotrópicos mais frequentemente prescritos e utilizados pela população mundial no tratamento depressivo (Fulone et al., 2016), diminuindo pelo menos 50% dos níveis base dos sintomas em 47% da amostra, de acordo com o estudo de Trivedi et al., (2006).

A sintomatologia depressiva está associada à redução da função neurocognitiva, nomeadamente a função executiva (Alexopoulos et al., 2000), a memória a curto prazo e a capacidade visuoespacial (Boone et al., 1994), a velocidade psicomotora (Sobin & Sackeim, 1997), processamento de informações (Nebes et al., 2000) e prejudica ainda o desempenho em tarefas cognitivamente exigentes (Rock et al., 2014). Mostrou-se que a monoterapia com antidepressivos poderá ser benéfica no restabelecimento de competências específicas da função cognitiva (Han et al., 2011; Keefe et al., 2014) em apenas 3 meses de tratamento (Doraiswamy et al., 2003), mas em nenhuma circunstância chega a atingir os níveis iniciais de desempenho, sobretudo na memória e na função executiva (Butters et al., 2000). Todavia, a revisão da literatura acerca deste tema é ainda limitada e os resultados inconsistentes, sendo, portanto, difícil extrapolar conclusões firmes sobre quais os domínios da cognição que poderão ser afetados e/ou melhorados pelo consumo de antidepressivos (Austin et al., 2001; Keefe et al., 2014). Ainda assim, alguns autores confirmaram a existência de um potencial efeito positivo na flexibilidade cognitiva e na função executiva (Shilyansky et al., 2016), assim como uma ligeira melhoria na memória verbal (Keefe et al., 2014), principalmente devido aos efeitos farmacodinâmicos destes medicamentos. Por outro lado, há evidências, embora em reduzido número, da ausência de eficácia ao nível do processamento de informações, atenção, velocidade de decisão e inibição de resposta (Shilyansky et al., 2016) após o seu consumo.

Assim sendo, apesar dos cuidados e preocupações, sabe-se que as benzodiazepinas são comumente prescritas em simultâneo com os antidepressivos (Bushnell et al., 2017), atuando como facilitadores numa fase inicial do tratamento da depressão (Andrashko et al., 2020), em virtude do seu mecanismo de início de ação mais curta e imediata (Dolt et al., 2020). Tal acontece porque muitos pacientes não obtiveram resultados satisfatórios à monoterapia com antidepressivos (Souery et al., 2006; Trivedi et al., 2006) e, como as benzodiazepinas isoladamente têm pouco ou nenhum efeito antidepressivo (Johnson, 1985), comprovou-se que a combinação de ambos apresenta uma maior probabilidade de melhoria

de determinados sintomas depressivos (Furukawa et al., 2001) e minimizou potenciais efeitos colaterais, por comparação aos antidepressivos isoladamente (Sanyal et al., 2011).

De facto, vários autores apresentam evidências acerca dos benefícios e eficácia da terapia combinada com benzodiazepinas e antidepressivos, sendo a utilização restrita a curtos períodos de tempo, particularmente nas primeiras 4 semanas do tratamento (De Cates & De Giorgi, 2020; Dolt et al., 2020; Fulone et al., 2016; Pfeiffer et al., 2011). No entanto, de acordo com os autores de uma revisão Cochrane, após esse período inicial, não se registou diferenças significativas, tendo esses efeitos positivos desaparecido (Ogawa et al., 2019). Neste sentido, após obtido o efeito do antidepressivo, é conveniente que haja uma redução gradual e continuada das benzodiazepinas, de forma a evitar os efeitos colaterais já conhecidos, resultantes da sua administração aguda e uma eventual perda de eficácia (Ogawa et al., 2019).

Não obstante ao que é advertido nas diretrizes da prática clínica, aquilo a que se assiste atualmente é, porém, a uma utilização indevida e prolongada destes fármacos, principalmente por pacientes com depressão, os quais representam 60% dos utilizadores (Pelissolo et al., 2007).

Embora esta co-prescrição configure uma prática clínica comum (Neutel et al., 2012; Sanyal et al., 2011) como tratamento primário (Johnson, 1985) é, mesmo assim, uma situação preocupante. Se, por um lado, permanece a incerteza quanto à duração do tratamento, frequência e dose de administração (Sanacora & Katz, 2018), por outro, persiste a ausência de evidências recentes sobre os reais efeitos a longo prazo (De Cates & De Giorgi, 2020; Jeong et al., 2020) decorrentes das interações farmacodinâmicas de ambos os medicamentos.

Para além da falta de informação acerca dos efeitos do uso combinado e prolongado de antidepressivos e benzodiazepinas na capacidade cognitiva, os efeitos que este consumo exerce na cognição social é ainda desconhecido, em particular a capacidade de avaliar a intencionalidade dos atos que também se encontra por explorar.

A cognição social refere-se à soma dos vários processos psicológicos através dos quais o indivíduo processa e interpreta as informações provenientes de estímulos sociais e atribui significado ao mundo e às experiências que retira dessas interações sociais (Frith, 2008). Ou seja, o indivíduo identifica, avalia e julga a intenção de um comportamento como intencional ou não intencional (Decety & Cacioppo, 2012), desencadeando-se, assim, o juízo moral. Portanto, a atribuição de intencionalidade é uma função central da cognição social humana que, influenciada por preocupações morais (Malle & Guglielmo, 2012), permeia o

comportamento e a vida social, permitindo ao indivíduo associar o comportamento dos outros aos estados mentais subjacentes (Malle et al., 2001).

De uma perspectiva psicofarmacológica, os antidepressivos atuam na recaptação de monoaminas que irão aumentar a disponibilidade de serotonina na sinapse, facilitando a sua interação com os recetores (Ross & Renyi, 1969), enquanto as benzodiazepinas atuam no sistema límbico e nos núcleos talâmicos e hipotalâmicos do sistema nervoso central (Barker et al., 2004), através da modulação das ações GABA (Argyropoulos & Nutt, 1999). Uma vez que estas áreas estão envolvidas em vários domínios da cognição social, incluindo o julgamento moral (Malle et al., 2001), espera-se que, no presente estudo, o uso prolongado e combinado de benzodiazepinas e antidepressivos tenha efeitos negativos na capacidade de o indivíduo avaliar a intencionalidade dos atos. Isto é, espera-se um desempenho inferior (menor precisão de acertos) dos indivíduos que consomem BZD e AD em relação aos indivíduos que não consomem qualquer substância. Para isso, os participantes deste estudo irão visualizar um conjunto de estímulos visuais dinâmicos que representam atos em que um indivíduo causa dano a outro e, para cada conjunto, terão de responder se o ato visualizado no clip foi acidental ou intencional (Pasion et al., 2019).

Método

1. Participantes

A amostra inicial deste estudo era constituída por um total de 60 participantes recrutados da comunidade e da universidade local, os quais foram divididos em dois grupos: um grupo de consumidores concomitantes de benzodiazepinas e antidepressivos de longo prazo (BZD+AD) e um grupo de controlo, emparelhado por idade e nível de escolaridade. Os indivíduos que integram o grupo BZD+AD tiveram um período de consumo mínimo de 1 ano, sem interrupção.

Foram excluídos indivíduos com pontuação inferior a 22 (ponto de corte para comprometimento cognitivo leve; Freitas et al., 2014) na Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA; Nasreddine et al., 2005; $n = 1$), assim como indivíduos portadores de deficiência visual não corrigida ($n = 1$), história de lesão cerebral e diagnóstico neurológico ($n = 2$). Além disso, participantes com diagnóstico psiquiátrico além de ansiedade e depressão (salvo

condições graves que tornam impossível a colaboração no estudo) e que utilizassem outros medicamentos psicotrópicos, à exceção das benzodiazepinas e antidepressivos (n = 4) também foram excluídos do grupo BZD+AD. Por sua vez, os participantes do grupo de controlo com diagnóstico psiquiátrico (n = 4) e que utilizassem medicamentos psicotrópicos (n = 13) foram excluídos do estudo. A amostra total ficou completa com a desistência de 9 participantes após a avaliação neuropsicológica. Deste modo, a composição total de cada grupo (BZD+AD e grupo de controlo) será de 13 indivíduos.

Cada participante leu e assinou um formulário de consentimento informado antes da aplicação de qualquer instrumento, explicando todos os detalhes do estudo e garantindo que os procedimentos laboratoriais de saúde e segurança foram cumpridos. No final, receberam um cartão-presente com 20€ pela participação. O estudo teve parecer favorável da Comissão de Ética local.

2. Instrumentos e tarefas

2.1. Medidas de autorrelato

Foram utilizadas medidas de autorrelato para avaliar os traços de ansiedade e depressão através da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS; Snaith & Zigmond, 1994; adaptado por Pais-Ribeiro et al., 2007), constituída por 14 itens, divididos em subescala de ansiedade (HADS-A) e depressão (HADS-D). Cada item pode ser pontuado entre 0 a 3, configurando um total de 21 pontos para cada escala, sendo que uma pontuação entre 0 e 7 é considerada “normal”, entre 8 e 10 “leve”, entre 11 e 14 “moderada” e entre 15 e 21 “grave”.

Os sintomas psicopatológicos foram avaliados através do Brief Symptom Inventory (BSI; Derogatis, 1982/1993; adaptado por Canavarro, 1999), composto por 53 itens. Este instrumento avalia nove dimensões básicas de sintomatologia psicopatológica, tais como: Somatização, Obsessões-compulsões, Sensibilidade interpessoal, Depressão, Ansiedade, Hostilidade, Ansiedade fóbica, Ideação paranóide e Psicoticismo) e três índices globais: o Índice Geral de Sintomas (IGS), o Total de Sintomas Positivos (TSP) e o Índice de Sintomas Positivos (ISP).

2.2. Medidas neuropsicológicas

O funcionamento neurocognitivo dos participantes foi avaliado por meio de um conjunto de testes, onde se analisou o nível de comprometimento cognitivo através do Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine, 2005), cujo instrumento avalia seis domínios cognitivos e a sua pontuação máxima possível é de 30 pontos. Uma pontuação de 26 ou mais é considerada normal.

Analisou-se também o funcionamento executivo mediante o Trail Making Test (TMT; Armitage, 1946; Dados Normativos de Cavaco et al., 2013a) e o INECO Frontal Screening (IFS; Torralva et al., 2009; versão em português de Moreira et al., 2014). O Trail Making Teste é constituído por duas partes: Parte A enfatiza a velocidade motora e o processamento cognitivo e a Parte B a flexibilidade cognitiva. A pontuação é baseada no tempo total para conclusão do teste, sendo 300s o limite geralmente utilizado para interromper a sua administração e, portanto, é a sua pontuação máxima. Os erros não são contabilizados e não contribuem diretamente para a pontuação final (Bowie & Harvey, 2006). Já o IFS é composto por três grupos de tarefas: inibição e alternância de resposta, capacidade de abstração e memória de trabalho, divididos em oito sub-testes (Programação Motora, Instruções Conflituosas (sensibilidade à interferência), Go-No Go (controlo inibitório), Digit Span inverso, Memória de Trabalho Verbal, Memória de Trabalho Espacial, Capacidade de Abstração-Interpretação de Provérbios e Controlo Inibitório Verbal (Hayling Test). A pontuação global pode variar entre um mínimo de 0 e um máximo de 30 pontos (Torralva et al., 2009).

A memória de curto prazo foi avaliada pelo Corsi Block-Tapping Task (CBTT; Wechsler, 2008), cujo teste tem como objetivo o participante reproduzir diretamente a sequência de movimentos na mesma ordem que lhe foi apresentado, tocando nos cubos (numa primeira fase na ordem direta e na segunda na ordem inversa). A complexidade das sequências vai aumentando progressivamente, começando com séries de dois e terminando com séries de nove cubos. A pontuação média para adultos considerados “saudáveis” varia entre cinco e sete cubos (de Paula et al., 2016).

Por último, a velocidade de processamento não motor, produção de linguagem e funções executivas foram avaliados pelos testes de Fluência Semântica e Fluência Fonémica (Strauss et al., 2006; versões em português de Cavaco et al., 2013b). O primeiro teste consiste na produção e verbalização do maior número de palavras numa categoria semântica específica, ao passo que, o segundo teste consiste na verbalização do maior número de palavras iniciadas por uma determinada letra. A pontuação é baseada no número total de itens corretos durante 1 minuto (Strauss et al., 2006).

2.3. Tarefa experimental

Para avaliar a intencionalidade dos atos, foram utilizados estímulos visuais dinâmicos, adaptados de Decety & Cacioppo (2012), que representam transgressões morais, através da Tarefa de inferência de intenção (Decety et al., 2012) e contruídos em E-Prime V2.0 (2.0, Psychology Software Tools, Inc., Sharpsburg, PA, USA). A tarefa é composta por 30 cenários com taxas de acerto mais altas num estudo de validação prévio, onde se incluem 15 cenários em cada condição (dano intencional e acidental) (Pasion et al., 2019).

No decorrer da tarefa, os participantes visualizaram um conjunto de três clips apresentados aleatoriamente, onde se exibiram situações com pessoas de várias etnias e grupos etários e com diferentes graus de intensidade. No primeiro clip (T1; 1000 ms) foi apresentado um cenário visual com pistas sobre a intenção; no segundo (T2; 1000 ms) visualizou-se um indivíduo a magoar outro intencionalmente ou acidentalmente; e, no terceiro (T3; 1000 ms), confirma-se ou não a intencionalidade da ação cometida. Uma cruz de fixação (500 ms) precedeu T1 e T3, enquanto T1 e T2 foram apresentados sucessivamente de maneira a sugerir movimento. Foi exibido um painel de resposta entre T2 e T3, em que os participantes, com o auxílio de dois botões de resposta segurados um em cada mão, são solicitados a julgar se o ato visualizado no clip foi intencional ou acidental. Por último, é importante mencionar que os rostos das pessoas que mostram as reações emocionais nos vídeos não são visíveis aos participantes (Pasion et al., 2019).

3. Procedimentos

Todos os participantes deram o consentimento informado e todos os procedimentos de saúde e segurança foram cumpridos. Os participantes foram testados individualmente em duas sessões experimentais para evitar os efeitos da fadiga. Na sessão de triagem, procedeu-se à aplicação de uma entrevista semiestruturada seguida do MoCA, de maneira a selecionar os participantes que cumprem os critérios de inclusão. Os restantes testes neuropsicológicos e medidas de autorrelato foram administrados aleatoriamente entre os participantes. Os participantes elegíveis para participar no estudo avançaram para a segunda sessão onde realizaram a tarefa experimental.

4. Análise estatística

Primeiramente, recorreu-se ao teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade das variáveis. Aferido este pressuposto, testes t de Student foram usados para analisar as diferenças de grupo no desempenho neuropsicológico e nas medidas de autorrelato entre os dois grupos (BZD+AD e controlo). Sempre que as variáveis não se encontrem normalmente distribuídas, serão realizados testes não paramétricos, nomeadamente o Teste de Mann-Whitney.

Em relação aos dados comportamentais (tempo de reação na resposta e a precisão de acertos) utilizou-se uma ANOVA de fatores mistos e, para controlar as possíveis violações de esfericidade, aplicou-se a correção de Greenhouse-Geisser quando necessário. O grupo (BZD+AD e controlo) será definido como fator entre grupo e como fator intra-grupo será definida a condição: intencionalidade dos atos (intencional e acidental).

A Correlação de Pearson entre os dados comportamentais e as pontuações nos diferentes testes da avaliação neuropsicológica permitiu verificar se eventuais diferenças entre os grupos estão correlacionadas com as diferenças nas capacidades cognitivas.

Os dados recolhidos foram organizados e tratados com recurso ao software de análise estatística *IBM SPSS Statistics V28* para posterior análise.

Resultados

1. Resultados neuropsicológicos

A análise dos resultados neuropsicológicos revelou diferenças estatisticamente significativas no desempenho no teste IFS, $U = 34.5$, $p < .001$, e no HADS Depressão, $U = 26.5$, $p = .003$. Nas restantes medidas, MoCA, SF, PFT, TMT, Corsi, HADS Ansiedade e BSI, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (todos $p > .086$) entre os grupos.

Na tabela 1 estão descritos as médias e os desvios padrão dos testes de autorrelato e das medidas neuropsicológicas para cada grupo.

Tabela 1*Médias e desvios padrão dos testes de autorrelato e das medidas neuropsicológicas*

Testes	Grupo	N	Média	Desvio Padrão
MoCA	Controlo	13	23.423	2.515
	BZD + AD	13	25.153	2.154
IFS	Controlo	13	27.153	1.772
	BZD + AD	13	23.653	3.496
Fluência semântica	Controlo	13	16.384	4.154
	BZD + AD	13	20.153	6.361
Fluência Fonética	Controlo	13	16.538	8.181
	BZD + AD	13	36.538	12.353
TMT	Controlo	13	44.076	15.840
	BZD + AD	13	50.923	25.483
CBTT	Controlo	13	19.692	6.342
	BZD + AD	13	15.076	3.499
HADS depressão	Controlo	13	3.307	2.136
	BZD + AD	13	9.153	5.193
HADS ansiedade	Controlo	13	6.230	3.113
	BZD + AD	13	11.000	4.472
BSI	Controlo	13	29.615	15.430
	BZD + AD	13	79.153	37.051

Nota. MoCA: Montreal Cognitive Assessment; IFS: INECO Frontal Screening; TMT: Trail Making Test; CBTT: Corsi Block-Tapping Task; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; BSI: Brief Symptom Inventory.

2. Resultados comportamentais

Os resultados das correlações entre os dados comportamentais e as medidas neuropsicológicas referentes ao grupo de controlo revelaram-se estatisticamente significativos entre a precisão de acertos acidental e os testes IFS ($r(24) = .628^*$, $p = .022$) e SF ($r(24) = .594^*$, $p = .032$). Nos restantes resultados não foram encontradas correlações estatisticamente significativas (todos $p > .101$). Por sua vez, em relação ao Grupo BZD+AD, os resultados comportamentais demonstram a presença de correlações estatisticamente significativas entre o fator taxa de acertos intencional e o teste IFS ($r(24) = .562^*$, $p = .046$). As demais correlações não foram estatisticamente significativas (todos $p > .066$).

Os resultados da ANOVA de fatores mistos não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos [$F(1,24) = 0.057$, $p = 0.814$, $\eta^2_p = 0.002$], no que respeita à precisão de acertos, do mesmo modo que as interações intencionalidade*grupo também não foram significativas [$F(1,24) = 0.228$, $p = 0.637$, $\eta^2_p = 0.009$]. Considerando os tempos de resposta [$F(1,24) = 3.640$, $p = 0.068$, $\eta^2_p = 0.132$], verificou-se a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, bem como em relação as interações intencionalidade*grupo [$F(1,24) = 0.052$, $p = 0.822$, $\eta^2_p = 0.002$].

Discussão

Com este estudo pretendeu-se explorar se o consumo prolongado e em simultâneo de benzodiazepinas e antidepressivos tinham efeitos negativos na capacidade de avaliar a intencionalidade dos atos. Atendendo à escassez de estudos que possa comprovar a existência de uma associação entre o risco de declínio cognitivo e a utilização concomitante destes dois psicofármacos (Borda et al., 2021; Gray et al., 2016; Nader & Gowing, 2020; Zhang et al., 2016), adaptou-se uma tarefa de tomada de decisão moral de maneira a avaliar se um melhor funcionamento executivo leva a uma melhoria na performance da tarefa.

Considerando os resultados de estudos anteriores, esperávamos um desempenho inferior dos indivíduos que consomem BZD e AD em comparação com os indivíduos que não consomem.

Sabe-se que a utilização destas duas classes de medicamentos afeta as funções neurocognitivas e executivas responsáveis pela coordenação da atividade mental do

indivíduo, limitando o seu desempenho cognitivo (Amado-Boccaro et al., 1995; Barker et al., 2004; Stein & Strickland, 1998). Isso é comprovado pelos resultados neuropsicológicos do nosso estudo através do teste IFS que, como seria expectável, demonstrou que os indivíduos consumidores de BZD e AD têm um pior funcionamento executivo em relação aos indivíduos que não consomem estas substâncias. Este achado pode ser explicado pelo efeito inibidor das benzodiazepinas no desempenho cognitivo, o qual poderá induzir défices aparentemente permanentes (Barker et al., 2004; Bierman et al., 2007; Verdoux et al., 2005). A pesquisa de Moreira (2012) revela que valores elevados no teste IFS refletem um bom funcionamento cognitivo global, corroborando o resultado que encontramos no nosso estudo, em que o funcionamento cognitivo do grupo de controlo não se encontra afetado em comparação com o grupo BZD+AB. Também o resultado no teste HADS Depressão apresentou valores superiores no grupo de BZD+AD, devido à sua condição depressiva.

Nos resultados comportamentais encontramos uma correlação estatisticamente significativa no grupo de controlo entre a taxa de precisão de acertos acidental e os testes IFS e SF. O facto de a taxa de respostas corretas para a condição acidental estar associada à fluência semântica e ao funcionamento executivo nos indivíduos de controlo pode refletir um maior esforço desse grupo para identificar com precisão os danos acidentais. Também no grupo BZD+AD verificamos a presença de uma correlação, mas entre a taxa de precisão de acertos intencional e o teste IFS, sendo isto indicativo de que há um maior recrutamento de recursos cognitivos do que o habitual para a realização da tarefa em ambos os grupos, embora para diferentes condições. Este recrutamento pode ativar regiões do córtex pré-frontal orbitofrontal responsável pelo comportamento social (Miller & Cummings, 2017). Contrariamente, Blackemore et al., (2003) referiu que o dano intencional está associado ao aumento da ativação do Sulco Temporal Superior Posterior Direito, localizado no lobo temporal, cuja estrutura é importante na perceção, previsão e interpretação das intenções dos outros.

Ao contrário do que esperávamos, o consumo destas substâncias não teve influência direta na performance da tarefa, mesmo este grupo tendo um desempenho executivo inferior ao grupo de controlo. No entanto, este achado é inconsistente com a literatura existente que refere que o consumo de benzodiazepinas e antidepressivos diminui a função cognitiva e executiva dos indivíduos (Amado-Boccaro et al., 1995; Stein & Strickland, 1998; Barker et al., 2004). Ainda assim, num estudo similar sobre o efeito do envelhecimento na (des)perceção de intencionalidade (Pasion et al., 2019), os idosos obtiveram um baixo desempenho no teste de avaliação do funcionamento executivo (IFS) para a condição

intencional, o qual pode ser explicado pela função executiva deteriorada decorrente da idade. Um outro estudo também sobre o envelhecimento documentou o efeito da idade na função executiva, em que se comprovou um desempenho inferior dos adultos mais velhos na tomada de perspectiva emocional face aos adultos mais jovens (Fernandes et al., 2019). Tendo em consideração os achados anteriores, verificamos que o consumo de BZD e AD pode ter um efeito semelhante ao processo de envelhecimento na capacidade cognitiva dos indivíduos, embora os resultados do nosso estudo não consigam demonstrar isso. Uma possível explicação poderá estar associada com o tamanho reduzido da nossa amostra (que é discutido com maior detalhe abaixo) e com o tempo de consumo dos medicamentos, o qual poderá ser insuficiente para produzir alterações no funcionamento executivo.

Relativamente à taxa de precisão de acertos não foram apontadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Isto significa que ambos obtiveram um desempenho equivalente, o que permite constatar que o consumo destes psicofármacos parece não prejudicar a capacidade de os indivíduos perceberem a intencionalidade dos atos quer sejam eles ou acidentais ou intencionais. Apesar disso, os nossos resultados não são compatíveis com os achados do estudo de Pasion et al., (2019), também com idosos, onde foi demonstrado que estes são menos precisos a distinguir as ações prejudiciais intencionais das acidentais em comparação com os grupos mais jovens e de meia-idade, o que sugere uma menor capacidade de distinguir a intencionalidade das transgressões morais. Também em relação aos tempos de resposta, os resultados relataram que os idosos têm tempos de reação mais elevados explicado pela velocidade de processamento e pela lentificação da resposta motora devido à idade. No nosso estudo, não houve diferenças nos tempos de resposta cujo resultado é inconsistente com a pesquisa de Brosan e colaboradores (1986) segundo a qual o consumo de benzodiazepinas é responsável pela diminuição do tempo de reação.

As principais descobertas fornecem evidências de que a coadministração de BZD e AD pioram o funcionamento executivos dos indivíduos. Curiosamente, o consumo destas substâncias não teve um impacto negativo na performance dos indivíduos, tendo, ambos os grupos, obtido um desempenho equivalente. Desta forma, a capacidade de avaliar a intencionalidade dos atos parece não se encontrar afetada, invalidando, portanto, a hipótese deste estudo. No entanto, a mesma não deve ser totalmente descartada de futuros estudos, tendo em consideração a pouca evidência científica nesta área.

As grandes limitações deste estudo prendem-se com o reduzido tamanho amostral, a falta de representatividade da amostra e a falta de informações relevantes sobre a dosagem

e o tempo de utilização das substâncias, o que dificultou a comparação e interpretação dos resultados. Além disso, não foi discriminado qual o tipo de benzodiazepinas e antidepressivos consumidos por estes indivíduos, já que é sabido que alguns subtipos prejudicam e outros favorecem a função cognitiva em fases iniciais de tratamento. No entanto, acredito que seria irreal analisar ao pormenor todas as interações psicodinâmicas destes medicamentos. Também as características clínicas e sociodemográficas dos participantes, tais como o sexo, a idade, o diagnóstico, a gravidade dos sintomas, entre outros, pode ter influenciado os resultados, visto serem variáveis que não foram controladas. Apesar das limitações, este é um estudo pioneiro na área da cognição social que poderá servir de mote para futuras investigações.

Referências

- Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Kalayam, B., Kakuma, T., Gabrielle, M., ... & Hull, J. (2000). Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Archives of general psychiatry*, 57(3), 285-290. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.3.285>
- Amado-Boccaro, I., Gougoulis, N., Littre, M. P., Galinowski, A., & Loo, H. (1995). Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 19(3), 479-493. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(94\)00068-C](https://doi.org/10.1016/0149-7634(94)00068-C)
- Andrashko, V., Novak, T., Brunovsky, M., Klirova, M., Sos, P., & Horacek, J. (2020). The antidepressant effect of ketamine is dampened by concomitant benzodiazepine medication. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 844. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00844>
- Argyropoulos SV, Nutt DJ (1999) The use of benzodiazepines in anxiety and other disorders. *European Neuropsychopharmacology* 9(6): S407-S412. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(99\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(99)00052-8)
- Armitage, S. G. (1946). An analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain injury. *Psychological monographs*, 60(1), i. <https://doi.org/10.1037/h0093567>
- Ashton, H. (2005). The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current opinion in Psychiatry*, 18(3), 249-255. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000165594.60434.84>
- Austin, M. P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *The British journal of psychiatry*, 178(3), 200-206. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.3.200>
- Baek, Y. H., Kim, H. J., Bae, J. H., Lee, H., Oh, I. S., Kim, W. J., & Shin, J. Y. (2020). Benzodiazepine-related cognitive impairment or dementia: a signal detection study using a case/non-case approach. *Psychiatry investigation*, 17(6), 587. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0275>
- Barker, M. J., Greenwood, K. M., Jackson, M., & Crowe, S. F. (2004). Cognitive effects of long-term benzodiazepine use. *CNS drugs*, 18(1), 37-48. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418010-00004>

- Barker, M. J., Greenwood, K. M., Jackson, M., & Crowe, S. F. (2004). Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(3), 437-454. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00096-9](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00096-9)
- Barrios, A., & Mateos, R. (2020). Patrón epidemiológico del uso de benzodiazepinas. <https://doi.org/10.14201/fj202052714>
- Bergman, H., Borg, S., & Holm, L. (1980). Neuropsychological impairment and exclusive abuse of sedatives or hypnotics. *The American journal of psychiatry*, *137*(2), 215-217. <https://doi.org/10.1176/ajp.137.2.215>
- Bierman, E. J. M., Comijs, H. C., Gundy, C. M., Sonnenberg, C., Jonker, C., & Beekman, A. T. F. (2007). The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning in older persons: good, bad or indifferent?. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, *22*(12), 1194-1200. <https://doi.org/10.1002/gps.1811>
- Birzele, H. J. (1992). Benzodiazepine induced amnesia after long-term medication and during withdrawal. *European Review of Applied Psychology/Revue Européenne de Psychologie Appliquée*.
- Blakemore, S. J., Boyer, P., Pachot-Clouard, M., Meltzoff, A., Segebarth, C., & Decety, J. (2003). The detection of contingency and animacy from simple animations in the human brain. *Cerebral Cortex*, *13*(8), 837-844. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.8.837>
- Boone, K. B., Lesser, I. M., Miller, B. L., Wohl, M., Berman, N., Lee, A., & Palmer, B. (1994). Cognitive functioning in a mildly to moderately depressed geriatric sample: Relationship to chronological age. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. <https://doi.org/10.1176/jnp.6.3.267>
- Borda, M. G., Jaramillo-Jimenez, A., Oesterhus, R., Santacruz, J. M., Tovar-Rios, D. A., Soennesyn, H., ... & Aarsland, D. (2021). Benzodiazepines and antidepressants: Effects on cognitive and functional decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *36*(6), 917-925. <https://doi.org/10.1002/gps.5494>

- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature protocols*, 1(5), 2277-2281. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.390>
- Brosan, L., Broadbent, D., Nutt, D., & Broadbent, M. (1986). Performance effects of diazepam during and after prolonged administration. *Psychological Medicine*, 16(3), 561-571. <https://doi.org/10.1017/S0033291700010321>
- Bushnell, G. A., Stürmer, T., Gaynes, B. N., Pate, V., & Miller, M. (2017). Simultaneous antidepressant and benzodiazepine new use and subsequent long-term benzodiazepine use in adults with depression, United States, 2001-2014. *JAMA psychiatry*, 74(7), 747-755. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1273>
- Butters, M. A., Becker, J. T., Nebes, R. D., Zmuda, M. D., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., & Reynolds III, C. F. (2000). Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(12), 1949-1954. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.12.1949>
- Canavarro, M. C. (1999). Inventário de sintomas psicopatológicos - BSI. In M. R. Simões, M. Gonçalves, & L. S. Almeida (eds.), *Testes e provas psicológicas em Portugal* (Vol. II, pp. 87–109). Braga: SHO/APPORT
- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., ... Teixeira-Pinto, A. (2013a). Trail Making Test: Regression-based norms for the Portuguese population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28, 189–198. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs115>
- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., ... Teixeira-Pinto, A. (2013b). Semantic fluency and phonemic fluency: Regression-based norms for the Portuguese population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28, 262–271. <https://doi.org/10.1093/arclin/act001>
- de Cates, A. N., & De Giorgi, R. (2020). Adjunctive benzodiazepines in depression: a clinical dilemma with no recent answers from research. *BJPsych Advances*, 26(6), 321-326. <https://doi.org/10.1192/bja.2020.17>
- de Gage, S. B., Bégaud, B., Bazin, F., Verdoux, H., Dartigues, J. F., Pérès, K., ... & Pariente, A. (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *Bmj*, 345. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6231>

de Paula, J. J., Malloy-Diniz, L. F., & Romano-Silva, M. A. (2016). Reliability of working memory assessment in neurocognitive disorders: a study of the Digit Span and Corsi Block-Tapping tasks. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 38(3), 262-263. <http://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1879>

Decety, J., & Cacioppo, S. (2012). The speed of morality: A high-density electrical neuroimaging study. *Journal of Neurophysiology*, 108(11), 3068–3072 <https://doi.org/10.1152/jn.00473.2012>

Decety, J., Michalska, K. J., & Kinzler, K. D. (2012). The contribution of emotion and cognition to moral sensitivity: A neurodevelopmental study. *Cerebral Cortex*, 22(1), 209–220. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr111>

Delaveau P, Jabourian M, Lemogne C, Guionnet S, Bergouignan L, Fossati P. (2011) Brain effects of antidepressants in major depression: a meta-analysis of emotional processing studies. *J Affect Disord* 130(1-2), 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.032>

Derogatis, L. R. (1982/1993). BSI: *Brief Symptom Inventory (3rd ed.)*. Minneapolis: National Computers Systems. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57111-9_1977

Dold, M., Bartova, L., Fugger, G., Mitschek, M. M. M., Kautzky, A., Frey, R., ... & Kasper, S. (2020). Add-on benzodiazepine treatment in patients with major depressive disorder—results from a European cross-sectional multicenter study. *European Neuropsychopharmacology*, 41, 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.09.636>

Donoghue, J., & Lader, M. (2010). Usage of benzodiazepines: a review. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 14(2), 78-87. <https://doi.org/10.3109/13651500903447810>

Doraiswamy, P. M., Krishnan, K. R. R., Oxman, T., Jenkyn, L. R., Coffey, D. J., Burt, T., & Clary, C. M. (2003). Does antidepressant therapy improve cognition in elderly depressed patients?. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(12), M1137-M1144. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.12.M1137>

Dyer, A. H., Murphy, C., Lawlor, B., Kennelly, S. P., Segurado, R., Kennelly, S., ... & Wallin, A. (2020). Cognitive outcomes of long-term benzodiazepine and related drug (BDZR) use in people living with mild to moderate Alzheimer's disease: results from

NILVAD. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(2), 194-200.
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.08.006>

Fastbom, J.; Forsell, Y.; Winblad, B.. Benzodiazepines May Have Protective Effects Against Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 12(1):p 14-17, March 1998.
<https://doi.org/10.1097/00002093-199803000-00002>

Fernandes, C., Gonçalves, A. R., Pasion, R., Ferreira-Santos, F., Barbosa, F., Martins, I. P., & Marques-Teixeira, J. (2019). Age-related decline in emotional perspective-taking: Its effect on the late positive potential. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 19, 109-122. <https://doi.org/10.3758/s13415-018-00648-1>

Frith, C. D. (2008). Social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1499), 2033-2039. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0005>

Fulone, I., Silva, M. T., & Lopes, L. C. (2016). Factors Associated with the Combined Use of Antidepressants and Benzodiazepines in Major Depression: A Case–Control Study. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 119(3), 273-277. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12582>

Furukawa, T. A., Streiner, D., Young, L. T., & Kinoshita, Y. (2001). Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001026.pub2>

Golombok, S., Moodley, P., & Lader, M. (1988). Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. *Psychological Medicine*, 18(2), 365-374.
<https://doi.org/10.1017/S0033291700007911>

Gorenstein, C., Bernik, M. A., Pompéia, S., & Marcourakis, T. (1995). Impairment of performance associated with long-term use of benzodiazepines. *Journal of Psychopharmacology*, 9(4), 313-318. <https://doi.org/10.1177/026988119500900404>

Gray, S. L., Dublin, S., Yu, O., Walker, R., Anderson, M., Hubbard, R. A., ... & Larson, E. B. (2016). Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *bmj*, 352. <https://doi.org/10.1136/bmj.i90>

Han, L., McCusker, J., Cole, M., Čapek, R., & Abrahamowicz, M. (2011). Antidepressant use and cognitive functioning in older medical patients with major or minor depression—a

prospective cohort study with database linkage. *Journal of clinical psychopharmacology*, 31(4), 429. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318221b2f8>

Hollingworth, S. A., & Siskind, D. J. (2010). Anxiolytic, hypnotic and sedative medication use in Australia. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 19(3), 280-288. <https://doi.org/10.1002/pds.1899>

Jeong, H. E., Jeon, H. L., Oh, I. S., Kim, W. J., & Shin, J. Y. (2020). Risk of mortality associated with concomitant antidepressant and benzodiazepine therapy among patients with depression: a population-based cohort study. *BMC medicine*, 18(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01854-w>

Johnson, D. A. (1985). The use of benzodiazepines in depression. *British journal of clinical pharmacology*, 19(S1), 31S-35S. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb02740.x>

Keefe, R. S., McClintock, S. M., Roth, R. M., Doraiswamy, P. M., Tiger, S., & Madhoo, M. (2014). Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(8), 0-0. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08609>

Lader, M. H. (1999). Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified?. *European Neuropsychopharmacology*, 9, S399-S405. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(99\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(99)00051-6)

Malle, B. F., & Guglielmo, S. (2012). Are intentionality judgments fundamentally moral. *Emotions, imagination, and moral reasoning*, 275-293.

Malle, B. F., Moses, L. J., & Baldwin, D. A. (2001). Introduction: The significance of intentionality. *Intentions and intentionality: Foundations of social cognition*, 1-26.

Miller, B. L., & Cummings, J. L. (Eds.). (2017). *The human frontal lobes: Functions and disorders*. Guilford Publications.

Moreira, H. I. S. (2012). *Défices Executivos em Fases Iniciais da Demência de Alzheimer: Contributo da Ineco Frontal Screening (IFS)* (Doctoral dissertation, Universidade do Porto (Portugal)).

Moreira, H. S., Lima, C. F., & Vicente, S. G. (2014). Examining executive dysfunction with the institute of cognitive neurology (INECO) frontal screening (IFS): Normative values from

a healthy sample and clinical utility in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42, 261–273. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2016.11.001>

Nader, D., & Gowing, L. (2020). Is long-term benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline? Results of a systematic review. *Journal of addiction*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1569456>

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

Nebes, R. D., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Zmuda, M. D., Houck, P. R., & Reynolds, C. F. (2000). Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychological medicine*, 30(3), 679-691. <https://doi.org/10.1017/s0033291799001968>

Neutel, C. I., Skurtveit, S., & Berg, C. (2012). What is the point of guidelines? Benzodiazepine and z-hypnotic use by an elderly population. *Sleep medicine*, 13(7), 893-897. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.12.014>

Ogawa, Y., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Tajika, A., Watanabe, N., Streiner, D., & Furukawa, T. A. (2019). Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001026.pub2>

Pais-Ribeiro, J., Silva, I., Ferreira, T., Martins, A., Meneses, R., & Baltar, M. (2007). Validation study of a Portuguese version of the hospital anxiety and depression scale. *Psychology, Health & Medicine*, 12(2), 225–237. <https://doi.org/10.1080/13548500500524088>

Pasion, R., Fernandes, C., Gonçalves, A. R., Ferreira-Santos, F., Páscoa, R., Barbosa, F., & Marques-Teixeira, J. (2019). The effect of aging on the (mis) perception of 15 intentionality-an ERP study. *Social neuroscience*, 14(2), 149-161. <https://doi.org/10.1080/17470919.2018.1430614>

- Pelissolo, A., Maniere, F., Boutges, B., Allouche, M., Richard-Berthe, C., & Corruble, E. (2007). Anxiety and depressive disorders in 4,425 long term benzodiazepine users in general practice. *L'encephale*, 33(1), 32-38. [https://doi.org/10.1016/s0013-7006\(07\)91556-0](https://doi.org/10.1016/s0013-7006(07)91556-0)
- Pfeiffer, P. N., Ganoczy, D., Zivin, K., & Valenstein, M. (2011). Benzodiazepines and adequacy of initial antidepressant treatment for depression. *Journal of clinical psychopharmacology*, 31(3), 360. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318217b4c4>.
- Picton, J. D., Marino, A. B., & Nealy, K. L. (2018). Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *The Bulletin of the American Society of Hospital Pharmacists*, 75(1), e6- e12. <https://doi.org/10.2146/ajhp160381>
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, 44(10), 2029-2040. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
- Ross, S. B., & Renyi, A. L. (1969). Inhibition of the uptake of tritiated 5-hydroxytryptamine in brain tissue. *European journal of pharmacology*, 7(3), 270-277. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(69\)90091-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(69)90091-0)
- Sakol, M. S., & Power, K. G. (1988). The effects of long-term benzodiazepine treatment and graded withdrawal on psychometric performance. *Psychopharmacology*, 95(1), 135- 138. <https://doi.org/10.1007/bf00212782>
- Sanacora, G., & Katz, R. (2018). Ketamine: a review for clinicians. *Focus*, 16(3), 243-250. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20180012>
- Sanyal, C., Asbridge, M., Kisely, S., Sketris, I., & Andreou, P. (2011). The utilization of antidepressants and benzodiazepines among people with major depression in Canada. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 56(11), 667-676. <https://doi.org/10.1177/070674371105601105>
- Shilyansky, C., Williams, L. M., Gyurak, A., Harris, A., Usherwood, T., & Etkin, A. (2016). Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomised longitudinal study. *The Lancet Psychiatry*, 3(5), 425-435. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00012-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00012-2)

- Snaith, R. P., & Zigmond, A. P. (1994). The hospital anxiety and depression scale manual. Windsor: NFER-Nelson. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- Sobin, C., & Sackeim, H. A. (1997). Psychomotor symptoms of depression. *American Journal of Psychiatry*, 154(1), 4-17. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.1.4>
- Souery, D., Papakostas, G. I., & Trivedi, M. H. (2006). Treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 16.
- Stein, R. A., & Strickland, T. L. (1998). A review of the neuropsychological effects of commonly used prescription medications. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13(3), 259-284. <https://doi.org/10.1093/arclin/13.3.259>
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3rd ed. ed.). New York: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1080/09084280701280502>
- Tata, P. R., Rollings, J., Collins, M., Pickering, A., & Jacobson, R. R. (1994). Lack of cognitive recovery following withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Psychological medicine*, 24(1), 203-213. <https://doi.org/10.1017/S0033291700026969>
- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., LoPez, P., & Manes, F. (2009). INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 777-786. <https://doi.org/10.1017/S1355617709990415>
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., ... & Star* D Study Team. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR* D: implications for clinical practice. *American journal of Psychiatry*, 163(1), 28-40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
- Verdoux, H., Lagnaoui, R., & Begaud, B. (2005). Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychological medicine*, 35(3), 307-315. <https://doi.org/10.1017/S0033291704003897>
- Wechsler, D. (2008). WMS - III. Escala de memória de Wechsler. Lisboa: CEGOC TEA.

Zhang, Y., Zhou, X. H., Meranus, D. H., Wang, L., & Kukull, W. A. (2016). Benzodiazepine use and cognitive decline in elderly with normal cognition. *Alzheimer disease and associated disorders*, 30(2), 113. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000099>