

**Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas René Rachou
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE BASE POPULACIONAL SOBRE O USO DE
MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INADEQUADOS ENTRE IDOSOS**

por

Mariana Martins Gonzaga do Nascimento

Belo Horizonte

2016

TESE

DCS – CPqRR

M.M.G.NASCIMENTO

2016

MARIANA MARTINS GONZAGA DO NASCIMENTO

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE BASE POPULACIONAL SOBRE O USO DE
MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INADEQUADOS ENTRE IDOSOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências - área de concentração Saúde Coletiva.

Orientação: Prof. Dr. Antônio Ignácio de Loyola Filho

Belo Horizonte

2016

Catálogo-na-fonte
Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ
Biblioteca do CPqRR
Segemar Oliveira Magalhães CRB/6 1975

N244f Nascimento, Mariana Martins Gonzaga.
2016

Estudo Epidemiológico de Base Populacional sobre o Uso de Medicamentos Potencialmente Inadequados Entre Idosos / Mariana Martins Gonzaga do Nascimento. – Belo Horizonte, 2016.

XIII, 49 f.: il.; 210 x 297mm.

Bibliografia: f.: 52 - 62

Tese (Doutorado) – Tese para obtenção do título de Doutor em Ciências pelo Programa de Pós - Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou. Área de concentração: Saúde Coletiva.

1. Saúde do Idoso 2. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos/prevenção & controle 3. Farmacoepidemiologia/métodos 4. Uso de Medicamentos/estatística & dados numéricos I. Título. II. Loyola Filho, Antônio Ignácio de (Orientação).

CDD – 22. ed. – 305.26

MARIANA MARTINS GONZAGA DO NASCIMENTO

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE BASE POPULACIONAL SOBRE O USO DE
MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INADEQUADOS ENTRE IDOSOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências - área de concentração Saúde Coletiva.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Antônio Ignácio de Loyola Filho (CPqRR/FIOCRUZ) - Presidente

Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis (UFMG) – Titular

Prof. Dr. André Oliveira Baldoni (UFSJ) - Titular

Prof.^a Dr.^a Andréia Queiroz Ribeiro (UFV) – Titular

Prof.^a Dr.^a Cristiane Aparecida Menezes de Pádua (UFMG) – Titular

Prof.^a Dr.^a Juliana Vaz de Melo Mambrini (CPqRR/FIOCRUZ) – Suplente

Tese defendida e aprovada em Belo Horizonte, 12/02/2016.

*Enquanto eu acreditar que a pessoa é a coisa mais maior de grande
E que na sua riqueza revoluciona, ensina
Pois, pelas aulas do tempo, aprende, revolta por cima
Eu vou cantar... por aí*

*Bonito é que a gente é sempre assim tão diferente de gente
Assim como a voz que ecoa não é mais daquele que grita
E essa beleza na dessemelhança me aguça a cabeça, me agita
Eu vou cantar... por aí
(Luíz Gonzaga do Nascimento Jr.)*

Dedico este trabalho a
Louise e Luíz (*in memoriam*).
Porque melhores, impossível.

AGRADECIMENTOS

O caminho trilhado não é tão grande, mas é permeado por muitos detalhes estimados. Desde ser criança, agradeço pela liberdade nas escolhas e no ensinamento constante da desnecessidade na aprovação de outrem; sempre bastou seguir o coração e a índole herdada. Por isso, agradeço meu pai Luíz, referência nacional de caráter e personalidade, e minha “pãe” Louise, meu exemplo de força e luta. Não há problema nessa vida que não possamos resolver juntas, mãe! Só a falta e a saudade dela.

Esses dois me criaram para buscar na vida um homem de verdade, companheiro, maduro e digno. Mais uma vez, o amor guiou. Só ele e nada mais. Obrigada, Diney, por ser a personificação daquilo que nem sonhava. Muito carinho, atenção, calma e serenidade. Seu amor me eleva e acaricia!

Fechada a tríade primária da minha vida pessoal, a profissional fecha com chave de ouro. Bobeira ia ser falar que a vida profissional é secundária. Ela é secundária para quem não está plenamente feliz com o que faz. E minha vida profissional é muito plena e realizadora, mesmo que completados apenas dez anos de formada. É plena, porque no caminho, Deus colocou mais que o dedo; foi a mão inteira! Uma mão para empurrar para meu lado pessoas como a Andréia Ribeiro e o Edson Perini, que abriram meus olhos para a visão crítica científica e a epidemiologia. No caminho também estava a Mariana Linhares, que me apresentou a clínica, a empatia e a compaixão. Tinha o Adriano Max, de quem encho a boca para falar que é “meu patrono” pelo exemplo profissional e conhecimento sem fim. Meus horizontes também se ampliaram com a chegada do Mário Borges, uma raridade inspiradora e energética que preza pela segurança de outros literalmente todos os dias. No caminho, não havia pedra; só luz para *alumiar*.

E foi com a contribuição de todos estes acima que vim buscar meu presente no René Rachou. Vim fazer exatamente o que está descrito nesta tese: uma pergunta que não queria calar. Vim para ter a honra de trabalhar com o Loyola. E que honra. Sei que o nome da seção é “agradecimentos”, mas além de agradecer os conhecimentos, que superaram totalmente o esperado, quero saudar a pessoa da academia que ele representa. Uma sumidade na área da farmacoepidemiologia com uma humildade inacreditável. Sinto que ganhei mais um amigo nesse caminho profissional. Quero me cercar cada vez mais de pessoas como ele, pessoas sem

empáfia, com os pés no chão, que não se julgam melhor que ninguém, que têm facilidades para assumir suas limitações, obstinadas por agir corretamente, que odeiam injustiça, que ressaltam a qualidade dos outros que os cercam, que trabalham acima de tudo pelo seu bem-estar. Seu bem-estar, no entanto, tem intersecção quase de 100% com o bem-estar de outrem, pois é uma pessoa que acredita no amor ao próximo e na busca de um país melhor e mais justo.

Pensando bem, chegando ao final, todas as pessoas que citei acima possuem esse perfil. Que orgulho é trabalhar, andar junto, conviver com pessoas assim. Foi assim que me ensinaram, foi assim que eu quis e assim eu sou feliz. Sou só agradecimentos! Todo dia! Amém!

Pelo custeio da minha bolsa, agradeço ao CNPq. Agradeço também à Dra. Maria Fernanda Lima-Costa pela idealização dos projetos de pesquisa que embasam o presente trabalho e a todos os pesquisadores que contribuíram direta ou indiretamente à sua realização, em especial à Juliana Mambrini que tanto nos auxiliou no seu desenho estatístico.

RESUMO

O uso de medicamentos potencialmente inadequados (MPI) para idosos pode estar associado a mais riscos que benefícios e sua utilização tem sido documentada internacionalmente. Nesta perspectiva, os objetivos deste trabalho foram: (1) numa abordagem transversal, estimar a prevalência de utilização de MPI entre idosos residentes na Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH), Minas Gerais, e os fatores associados a essa prática; (2) longitudinalmente, investigar se o uso de MPI constitui fator de risco independente para a mortalidade entre idosos residentes em comunidade. A abordagem transversal foi baseada nos dados coletados junto a uma amostra representativa da população idosa com 60 anos ou mais residentes na RMBH (n=1.158); no cumprimento do segundo objetivo, utilizou-se os dados coletados junto à coorte idosa do Projeto Bambuí (n=1.586), composta em 1997 e acompanhada, anualmente, até 2011. Para definição do uso de MPI, variável dependente no estudo transversal e exposição de interesse no estudo longitudinal, utilizou-se o critério de Beers 2012. Variáveis sociodemográficas, de condições de saúde, de utilização de serviços de saúde e número de medicamentos foram utilizadas em caráter exploratório no estudo dos fatores associados ao uso de MPI (etapa transversal) e como variáveis de ajuste na investigação da associação entre uso de MPI e mortalidade (vertente longitudinal). A análise da prevalência e dos fatores associados ao uso de MPI foi baseada no modelo de regressão de Poisson; a investigação da associação do uso de MPI e mortalidade foi realizada por meio do modelo dos riscos proporcionais de Cox, adotando-se em ambos os casos, o nível de significância estatística de 5%. Na RMBH, a prevalência do uso de MPI foi de 43,3%. O sexo feminino, o número de doenças crônicas e a polifarmácia apresentaram-se positiva e independentemente associadas ao uso de MPI, sendo a última a variável mais fortemente associada. Em Bambuí, o uso de MPI mostrou-se como fator de risco para mortalidade entre os idosos da coorte. Nossos resultados apontam para a necessidade da seleção de alternativas terapêuticas mais seguras para idosos.

Palavras-chave: medicamentos potencialmente inadequados; saúde do idoso, farmacoepidemiologia, utilização de medicamento.

ABSTRACT

Potentially inappropriate medications (PIMs) for the elderly can be associated with greater risks than benefits and its use has been reported internationally. Having this into consideration, the objectives of this study were: (1) in a cross-sectional study, to estimate the prevalence of PIMs use among elderly residents of the Metropolitan Region of Belo Horizonte (MRBH), Minas Gerais, and the associated factors; (2) in a longitudinal study, to investigate if the PIM use constitutes a risk factor for mortality among community dwelling elderly. The cross-sectional approach was based on data from a representative sample of the elderly population (60 years or older) living in the MRBH (n=1.158). To fulfill the second objective, data from Bambuí elderly cohort (composed in 1997 and followed annually until 2011) study was used. Beers criteria (2012) were used to define PIM use, which was the dependent variable in the cross-sectional study and exposition factor in the longitudinal study. Socio-demographic variables, health status, healthcare services use and number of medications were used as exploratory variables in the study involving associated factors (cross-sectional study), and as adjustment variables in the investigation of association between PIM use and mortality (longitudinal study). Prevalence analysis and associated factors were performed using Poisson regression model. To investigate the association between PIMs use and mortality, Cox proportional hazards model was used. A 0.05 significance level was adopted for all analyzes. The prevalence of PIM use was 43.3% in the MRBH. Female gender, number of chronic conditions and polypharmacy were positively and independently associated with PIM use, the latter having been the most strongly associated factor. In Bambuí, PIM use was identified as a risk factor for mortality among the elderly in the cohort. These results indicate the need for selection of safer therapeutic alternatives for elderly patients.

Keywords: potentially inappropriate medication; aging health, pharmacoepidemiology, drug utilization, drug safety.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Frequência de uso de medicamentos potencialmente inadequados de acordo com o critério de Beers. Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2003.....	34
Tabela 2 - Frequência de uso de medicamentos potencialmente inadequados de acordo com os grupos de medicamentos propostos pelo critério de Beers. Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2003.....	34
Tabela 3 – Resultados da análise univariada dos fatores associados ao uso de medicamentos potencialmente inadequados (MPI). Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2003.....	36
Tabela 4 – Resultado final da análise multivariada das características associadas ao uso de medicamentos potencialmente inadequados (MPI). Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2003.....	37
Tabela 5 - Características da amostra referente à linha-base da coorte de idosos (n=1.586). Bambuí, Minas Gerais, Brasil, 1997.....	39
Tabela 6 – Frequência de medicamentos potencialmente inadequados (MPI) mais utilizados de acordo com grupos intermediários propostos pelo critério de Beers. Bambuí, Minas Gerais, Brasil, 1997.....	40
Tabela 7 - Resultados da análise da associação entre uso de medicamentos potencialmente inadequados (MPI) e mortalidade. Bambuí, Minas Gerais, Brasil, 1997-2011.....	41
Tabela 8 – Resultado da análise da associação entre o uso grupos intermediários de medicamentos potencialmente inadequados (MPI) e mortalidade. Bambuí, Minas Gerais, Brasil, 1997-2011.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVD - Atividades Básicas de Vida Diária

AGS - American Geriatrics Society

AINES - Anti-inflamatórios não esteroides

DCNT - Doenças crônicas não transmissíveis

IC - Intervalo de Confiança

DIP - Doenças infecciosas e parasitárias

GHQ - General Health Questionnaire

GHQ-12 - General Health Questionnaire em sua versão de 12 perguntas

HR – Hazard Ratio

Mini-Mental – Mini-exame do Estado Mental

MPI - Medicamentos potencialmente inadequados

MRBH - Metropolitan Region of Belo Horizonte

OMS – Organização Mundial da Saúde

PIM – Potentially Inappropriate Medication

RMBH - Região metropolitana de Belo Horizonte

RP - Razão de prevalência

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	14
1.1 Transição demográfica e transição epidemiológica no Brasil.....	14
1.2 Envelhecimento populacional e o perfil de morbimortalidade.....	15
1.3 Envelhecimento e a utilização de medicamentos.....	17
1.3.1 Envelhecimento, alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas e a seleção de medicamentos para idosos.....	18
1.3.1.1 Alterações farmacocinéticas associadas ao envelhecimento.....	18
1.3.1.2 Alterações farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento.....	20
1.3.2 Medicamentos Potencialmente Inadequados (MPI).....	21
2 OBJETIVOS.....	25
2.1 Objetivo Geral.....	25
2.2 Objetivos Específicos.....	25
3 METODOLOGIA.....	26
3.1 ETAPA I: prevalência e fatores associados ao uso de MPI (RMBH).....	26
3.1.1 Área e população de estudo.....	26
3.1.2 Coleta de dados e variáveis de estudo.....	26
3.1.3 Análise dos dados.....	28
3.1.4 Aspectos éticos.....	28
3.2 ETAPA II: uso de MPI e mortalidade (Bambuí).....	29
3.2.1 Área e população de estudo.....	29
3.2.2 Coleta de dados e variáveis de estudo.....	30
3.2.3 Análise dos dados.....	30
3.2.4 Aspectos éticos.....	32
4 RESULTADOS.....	33
4.1 ETAPA I: prevalência e fatores associados ao uso de MPI (RMBH).....	33
4.2 ETAPA II: uso de MPI e mortalidade (Bambuí).....	38
5 DISCUSSÃO.....	43
5.1 ETAPA I: prevalência e fatores associados ao uso de MPI (RMBH).....	43
5.2 ETAPA II: uso de MPI e mortalidade (Bambuí).....	47
6 CONCLUSÃO.....	51
REFERÊNCIAS.....	53

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

1.1 Transição Demográfica e Transição Epidemiológica no Brasil

O aumento da representatividade demográfica dos idosos é um fenômeno mundial que se deve ao declínio das taxas de mortalidade, natalidade e fecundidade, e ao aumento da expectativa de vida ao nascer (CLOSS, SCHWANKE, 2012; VASCONCELOS, GOMES, 2012). Não obstante, o que confere ao envelhecimento populacional brasileiro situação de destaque no âmbito das discussões epidemiológicas é o fato deste processo ter ocorrido de forma rápida e acentuada: de 1960 a 2010, o número de idosos quase setuplicou (de 3 para 20,5 milhões) (IBGE, 2013a; VERAS, 2009).

Antes da década de 1940, o Brasil apresentava estabilidade demográfica e o perfil de um país jovem, sendo que indivíduos com idade inferior a 15 anos representavam 46% da população total e idosos (indivíduos com 60 anos ou mais) apenas 2,5% (CHAIMOWICZ, 1997). O processo de transição demográfica brasileira teve início na década de 1940, quando o rápido desenvolvimento econômico e urbano associado à evolução de tecnologias e ações em saúde (sobretudo preventivas) reduziram drasticamente a taxa global de mortalidade, então marcadas por uma elevada proporção de mortes por doenças infecciosas e parasitárias (DIP) (WONG, CARVALHO, 2006). A redução das taxas de mortalidade nesse período, acompanhadas por altas taxas de fecundidade, ocasionaram uma aceleração no crescimento vegetativo do país. A população crescia a taxas de 3% ao ano, configurando uma rápida explosão demográfica e delineando um perfil populacional majoritariamente jovem, uma vez que a redução da taxa global de mortalidade deveu-se principalmente à redução da mortalidade entre indivíduos mais jovens (CARVALHO, GARCIA, 2003; MONTEIRO, 2000).

Já na década de 1960, a queda na mortalidade global manteve-se, porém em menor ritmo, e, paralelamente, observou-se um declínio acelerado na fecundidade, sobretudo a partir da segunda metade da década. A queda na fecundidade nessa época decorreu, em parte, das crises econômicas e do processo de urbanização, que impulsionavam a entrada efetiva da mulher no mercado de trabalho e demandavam novos arranjos familiares, com redução do número de filhos e a

ausência da mulher no lar. Além disso, contribuiu também para esse processo a massificação de métodos anticoncepcionais, sobretudo a pílula anticoncepcional. Em decorrência dessa combinação de fatores (manutenção da mortalidade em níveis baixos e queda constante da fecundidade), deu-se a rápida progressão do envelhecimento populacional no Brasil, sendo que projeções demográficas indicam que em 2030 os idosos representarão cerca de 19% da população brasileira (IBGE, 2013a; 2013b).

Tais transformações demográficas na população brasileira são acompanhadas por transformações epidemiológicas, com o aumento progressivo na representatividade das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no perfil de morbidade e mortalidade do Brasil. Além disso, cresce de maneira importante a mortalidade por causas externas ligadas a acidentes e violência, e ainda observa-se elevada incidência de DIP, configurando-se o quadro compatível com um modelo de transição epidemiológica incompleta (MENDES *et al.*, 2012). Em 1930, as DIP ocasionavam cerca de 45% das mortes registradas no país. Atualmente, estima-se que DCNT prevalecem como principal causa de mortalidade (72%), acometendo, sobretudo, a população idosa (MENDES *et al.*, 2012; BRASIL, 2011; MONTEIRO, 2000).

1.2 Envelhecimento Populacional e o Perfil de Morbimortalidade

O envelhecimento da população é, antes de tudo, uma conquista social, econômica e sanitária (OMS, 2005). No entanto, o perfil de saúde e social dos idosos brasileiros representa desafios consideráveis para o país (VERAS, 2009; BERENSTEIN & WAJNMAN, 2008; ANDRADE *et al.*, 2004).

De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), do total de indivíduos com idade entre 60 anos e 64 anos, 44,4% referiram o diagnóstico de hipertensão, 14,5% o diagnóstico de diabetes e 25,9% o diagnóstico de hipercolesterolemia. Essa prevalência foi ainda mais pronunciada na faixa etária de 65 a 74 anos (52,7% para hipertensão, 19,9% para o diabetes e 25,9% para o colesterol alto) e de 75 anos ou mais (55,0%, 19,6% e 25,5%) (IBGE, 2014).

Menos da metade dos idosos entrevistados para a PNS avaliou sua saúde como boa ou muito boa, sendo esta proporção acentuadamente menor entre os

idosos de 75 anos ou mais (38,7%) quando comparada a outras faixas etária (IBGE, 2014). A pesquisa revelou ainda que os idosos são mais sedentários (62,7% dos idosos não realizavam atividade física) quando comparado a outras faixas etárias, e apenas 13,6% dos idosos entrevistados praticava atividade física no tempo livre conforme recomendado (150 minutos semanais de atividade física de intensidade leve ou moderada ou de, pelo menos, 75 minutos de atividade física de intensidade vigorosa) (IBGE, 2014).

Outros eventos adversos à saúde comum entre idosos são a disfunção cognitiva e incapacidade funcional. Um estudo multicêntrico brasileiro junto a 3.478 idosos, residentes em sete cidades brasileiras, mostrou que aproximadamente um quarto (24,8%) da população estudada apresentava *déficit* cognitivo (aferido com o Mini Exame do Estado Mental - 24,8%), e cerca de seis em cada 10 idosos (60,9%) apresentavam-se frágeis ou em estágio de pré-fragilidade, considerando a capacidade para realização de atividades básicas de vida diária - ABVD (NERI *et al.*, 2013).

Estes dados são indicativos das precárias condições de saúde desta população, marcada por elevada morbimortalidade e dependência funcional. Essa situação é preocupante num contexto de longevidade crescente (a esperança de vida ao nascer para ambos os sexos encontra-se em torno de 74,5 anos, com tendência ascendente), pois indica uma redução na possibilidade de um processo de envelhecimento ativo, como proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A OMS considera o envelhecimento ativo como um “processo de otimização das oportunidades de saúde, participação e segurança com o objetivo de melhorar a qualidade de vida à medida que as pessoas ficam velhas” (OMS, 2005, p.13). Nesta perspectiva, torna-se primordial a preocupação com as condições que possibilitem a manutenção da qualidade de vida da pessoa idosa, que passa não só pelos aspectos relacionados à saúde individual, mas também às estratégias sociais que possibilitem reverter a associação entre o envelhecimento e a dependência (BORGES *et al.*, 2015; IBGE, 2013a; OMS, 2005).

A dependência do idoso brasileiro atual assume um caráter bidimensional: ao mesmo tempo em que suas frágeis condições de saúde e baixa escolaridade (idosos apresentam em média 4,2 anos de estudo apenas) o levam à dependência funcional familiar, ele também é um importante provedor de renda no domicílio, uma vez que a

maioria dos idosos (mais de 76%) recebe algum benefício previdenciário (BORGES *et al.*, 2015; OMS, 2005). Desta forma, a busca por um envelhecimento saudável deve ter como objetivo primordial mantê-lo ativo não só para suas famílias, comunidade e economia, mas também para usufruir de seus próprios recursos de forma autônoma e independente, de acordo com suas necessidades, desejos e capacidades (OMS, 2015).

Porém, na atualidade, o idoso brasileiro atual demanda acompanhamento médico e de equipes multidisciplinares permanentes, cuidados hospitalares, intervenções contínuas e uso de vários medicamentos (BORGES *et al.*, 2015; IBGE, 2013a; VERAS, 2009; BERENSTEIN & WAJNMAN, 2008; ANDRADE *et al.*, 2004).

1.3 Envelhecimento e a Utilização de Medicamentos

Os medicamentos configuram a principal tecnologia em saúde, e o acesso ampliado a este recurso tem impacto positivo no perfil de saúde de uma população. No entanto, dentro de uma realidade de acesso cada vez mais facilitado e ampliado a medicamentos, a sua utilização exacerbada, em especial, configura um aspecto crítico entre a crescente população idosa brasileira e mundial (IBGE, 2014; IBGE, 2013a; OMS, 2005).

A polifarmácia é definida, em termos quantitativos, como o consumo de um elevado número de medicamentos simultaneamente (são considerados diferentes pontos de corte para o quantitativo de medicamentos utilizados), e entendida, em termos qualitativos, como o uso de qualquer medicamento considerado clinicamente desnecessário (ROLLASON & VOGT, 2003). Sua prática entre idosos é documentada internacional (MAHER *et al.*, 2014; PATTERSON *et al.*, 2012) e nacionalmente (LOYOLA FILHO *et al.*, 2008; ROZENFELD *et al.*, 2008). Idosos tendem a utilizar um número maior de medicamentos quando comparados com grupos mais jovens, e estima-se que a utilização de um ou mais medicamentos desnecessários atinge mais de 30% dos idosos (MAHER *et al.*, 2014; GOKULA & HOLMES, 2012). Além disso, observa-se uma desproporção entre o consumo de medicamentos por idosos e sua participação na população: eles respondem pelo consumo de mais de 30% dos medicamentos comercializados nos Estados Unidos e

Reino Unido, mas representam menos de 17% da população desses países (GOKULA & HOLMES, 2012; PATTERSON *et al.*, 2012; SERGI *et al.*, 2011).

O uso de múltiplos medicamentos entre idosos está associado a desfechos negativos como a ocorrência de interações medicamentosas, a não adesão ao tratamento, ao aumento dos custos da assistência à saúde, a redução da capacidade funcional e a ocorrência de eventos adversos (MAHER *et al.*, 2014; GUPTA & AGARWAL, 2013; PATTERSON *et al.*, 2012; SERGI *et al.*, 2011). Os problemas associados ao uso de múltiplos medicamentos por idosos são intensificados pelas alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas ao processo de envelhecimento, tornando necessária uma seleção e avaliação mais criteriosa da farmacoterapia.

1.3.1 Envelhecimento, Alterações Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas e a Seleção de Medicamentos para Idosos

A seleção e uso racional de medicamentos para idosos representam um grande desafio para a equipe de saúde, uma vez que envolvem a avaliação de diversas alterações fisiológicas e patológicas que apresentam o potencial de modificar significativamente o perfil farmacocinético e farmacodinâmico dos medicamentos utilizados, e, conseqüentemente, seu perfil de efetividade e segurança.

1.3.1.1 Alterações Farmacocinéticas Associadas ao Envelhecimento

Em menor ou maior proporção, todos os fatores farmacocinéticos, desde a absorção de fármacos à sua eliminação, tendem a ser alterados pelo processo de envelhecimento do organismo. Embora diversas alterações fisiológicas que modificam a farmacocinética dos medicamentos já tenham sido devidamente documentadas, o conhecimento do impacto clínico dessas alterações no processo de absorção de medicamentos por via oral mostra-se ainda limitado (JANSEN & BROUWERS, 2012). Entre essas alterações, encontram-se a redução na secreção ácida, na velocidade de esvaziamento gástrico e na intensidade dos movimentos peristálticos como um todo, além da redução no fluxo sanguíneo do trato gastrointestinal e na funcionalidade da mucosa intestinal devido à redução da

extensão das microvilosidades e transportadores intestinais (SHI & FLOTZ, 2011; CORSONELLO *et al.*, 2010). Para a maioria dos medicamentos, no entanto, não é necessário ajuste de dose devido às alterações no processo absorptivo (JANSEN & BROUWERS, 2012).

Já a absorção por via transdérmica tende a estar diminuída para fármacos hidrofílicos devido à compactação da derme, redução de sua hidratação e rearranjo das fibras colágenas (CORSONELLO *et al.*, 2010; KAESTLI *et al.*, 2008).

A distribuição de fármacos também se apresenta marcadamente alterada no idoso. A redução no volume de massa muscular e aumento da massa adiposa, por exemplo, pode acarretar o aumento do volume de distribuição de fármacos lipofílicos, como é o caso dos benzodiazepínicos, os quais, após atingirem o estado de equilíbrio, apresentam concentrações plasmáticas elevadas e estáveis e lenta eliminação (JANSEN & BROUWERS, 2012; SHI & FLOTZ, 2011). A redução do teor de água corporal também tem um papel importante na alteração da distribuição de fármacos hidrofílicos, como os digitálicos e antimicrobianos aminoglicosídeos, que passam a apresentar elevada concentração plasmática (JANSEN & BROUWERS, 2012; SHI & FLOTZ, 2011; JELINEK & WARNER, 2011; BRESSLER & BAHL, 2003). A redução da albumina sérica, por outro lado, pode ocasionar um aumento na porção livre de fármacos ácidos altamente ligados à albumina (ex.: fenitoína), ao passo que modificações na barreira hematoencefálica aumentam a entrada de fármacos no sistema nervoso central (JANSEN & BROUWERS, 2012; SHI & FLOTZ, 2011; CORSONELLO *et al.*, 2010). O aumento na biodisponibilidade de fármacos ocasionado pelas alterações na sua distribuição deve ser levado em consideração no ajuste de dose para indivíduos idosos e demandam maior atenção na monitorização de eventos adversos, sobretudo se a farmacoterapia é composta por medicamentos de índice terapêutico estreito.

Dados sobre as alterações fisiológicas ocasionadas pelo envelhecimento na etapa de biotransformação ainda são conflitantes, sobretudo no tangente à redução de atividade microssômica, que, apesar de documentada, apresenta variabilidade considerável e representa um menor impacto no metabolismo de fármacos que a pronunciada redução na massa hepática e no fluxo sanguíneo hepático e no trato gastrointestinal, que ocasionam redução nas taxas de metabolismo, seja ele de primeira passagem ou não, e aumentam a biodisponibilidade de diversos fármacos

(JANSEN & BROUWERS, 2012; SHI & FLOTZ, 2011; CORSONELLO *et al.*, 2010; KLOTZ, 2009).

A eliminação renal de fármacos, por outro lado, é a etapa farmacocinética mais alterada pelo processo de envelhecimento, com detecção do decaimento progressivo no fluxo sanguíneo renal, massa e função renal, sobretudo glomerular (SHI & FLOTZ, 2011; AYMANNIS *et al.*, 2010; CORSONELLO *et al.*, 2010). Essa alteração demanda a determinação do *clearance* de creatinina ou taxa de filtração glomerular em indivíduos idosos e o ajuste contínuo da farmacoterapia de acordo com a sua alteração.

1.3.1.2 Alterações Farmacodinâmicas Associadas ao Envelhecimento

As alterações farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento são menos estudadas que as alterações farmacocinéticas (CORSONELLO *et al.*, 2010). No entanto, algumas alterações já estão devidamente documentadas e apresentam um importante papel na alteração da efetividade e segurança de alguns medicamentos (BOPARAI & KORC-GRODZICKI, 2011).

O tecido cardíaco, por exemplo, mostra-se menos responsivo a β -bloqueadores e β -agonistas (JANSEN & BROUWERS, 2012; TRIFIRÒ & SPINA, 2011; CORSONELLO *et al.*, 2010). Por um lado, tal modificação é positiva, pois se observa a redução da ocorrência de taquicardia, reação adversa associada à utilização de agentes β -agonistas como o salbutamol, amplamente utilizado no tratamento da asma. Sob o ponto de vista dos β -bloqueadores, entretanto, tal alteração faz com que esse grupo de medicamento apresente menor eficácia na redução de morbimortalidade por doenças cardiovasculares entre indivíduos idosos (TRIFIRÒ & SPINA, 2011).

Devido às alterações na concentração de neurotransmissores e receptores, o sistema nervoso central encontra-se mais responsivo ao efeito sedativo associado à ação de fármacos como benzodiazepínicos e outros agentes hipnóticos (LEON, 2011; TRIFIRÒ & SPINA, 2011; AYMANNIS *et al.*, 2010; CORSONELLO *et al.*, 2010). Isso pode levar à ocorrência de dificuldades na deambulação, sonolência diurna, quedas e fraturas em idosos (CORSONELLO *et al.*, 2010).

A maior responsividade da musculatura lisa a anticolinérgicos também pode exacerbar o efeito desses agentes, desencadeando eventos adversos como a constipação, redução na frequência de micção e vasoconstrição (LEON, 2011; TRIFIRÒ & SPINA, 2011; BOPARAI & KORC-GRODZICKI, 2011).

Outras alterações fisiológicas podem modificar consideravelmente a resposta farmacodinâmica no envelhecimento, tais como: a diminuição na liberação de neurotransmissores (ex.: acetilcolina, dopamina e serotonina), minimização da resposta dos barorreceptores à queda de pressão arterial, o aumento da tolerância à dor, a redução na resposta imune celular; entre outros (TRIFIRÒ & SPINA, 2011; BOPARAI & KORC-GRODZICKI, 2011; CORSONELLO *et al.*, 2010).

O conjunto dessas alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, muda o perfil de resposta do indivíduo a sua farmacoterapia ao longo dos anos, fazendo com que alguns medicamentos passem a apresentar um balanço benefício-risco desfavorável para indivíduos idosos. Desta forma, segundo Beers *et al.* (2000), a adequação é um dos indicadores mais importantes para a avaliação do uso de medicamentos por idosos (AGS, 2012; BEERS *et al.*, 2000).

1.3.2 Medicamentos Potencialmente Inadequados (MPI)

A escolha do medicamento para o tratamento de idosos deve dar-se de forma meticulosa, uma vez que o uso de alguns princípios ativos nesta faixa etária pode originar mais riscos que benefícios (BEERS *et al.*, 2000). Medicamentos com princípios ativos que apresentam este perfil são chamados de Medicamentos Potencialmente Inadequados (MPI) para idosos. A adequação da prescrição pode ser avaliada por métodos implícitos ou explícitos (PAGE *et al.*, 2010; RIBEIRO *et al.*, 2005).

Métodos com abordagem implícita sustentam-se no julgamento clínico baseado em evidências, que varia de acordo com informações específicas do paciente, seu perfil de saúde e a presença de problemas de saúde ou peculiaridades clínicas relevantes. Desta forma, esta metodologia tende a demandar mais tempo e apresentar variabilidade considerável de acordo com a experiência do profissional que a aplica, tendo baixa confiabilidade. Já os métodos explícitos são baseados em critérios específicos que são geralmente desenvolvidos por meio de revisões,

opiniões de *experts* e técnicas de consensos. Focam-se em medicamentos e não levam em consideração a adequação clínica de forma de forma mais aplicada às peculiaridades clínicas de cada paciente. Possuem, no entanto, boa aplicabilidade em grandes amostras e bancos de dados, sendo o critério de Beers uma importante referência de método explícito que lista classes de medicamentos e medicamentos específicos que se encaixam nesta categoria (AGS, 2012; PAGE *et al.*, 2010; RIBEIRO *et al.*, 2005).

Outros métodos para detecção de prescrições inapropriadas para idosos foram propostos (“*Medication Appropriateness Index*”, “*Drug Utilization Review*”, “*Improving Prescribing in the Elderly Tool*”, Projeto “*Assessing Care of the Vulnerable Elder*”, Critério de McLeod, Método de Lipton, “*Screening Tool of Older Persons’ Potentially Inappropriate Prescriptions*”, “*Fit for the Aged*”, PRISCUS), mas esses são menos utilizados no âmbito da pesquisa farmacoepidemiológica (O’MAHONY *et al.*, 2015; MATANOVIC & VLAHOVIC-PALCEVSKI, 2012; HOLT *et al.*, 2010; O’MAHONY *et al.*, 2008; SPINEWINE *et al.*, 2007; RIBEIRO *et al.*, 2005; SHELTON *et al.*, 2000; NAUGLER *et al.*, 2000).

O critério de Beers foi criado em 1991 com o objetivo de listar os MPI para idosos residentes em instituições de longa permanência (BEERS *et al.*, 1991). Em 1997, eles foram atualizados, apresentando um número maior de medicamentos e evidências de sua inadequação extensivas a todos os ambientes de residência do idoso (BEERS, 1997). Em 2003, ocorreu nova atualização do critério, com agrupamento de medicamentos em duas categorias: uma que apresenta MPI para idosos independentemente do diagnóstico, e outra que condiciona tal limitação à identificação de um diagnóstico específico (FICK *et al.*, 2003). Em 2012, a atualização da lista de Beers foi realizada com a parceria da *American Geriatrics Society* (AGS) passando a apresentar três segmentos: (1) MPI para idosos; (2) MPI para idosos devido a interações com doenças ou síndromes; (3) medicamentos que devem ser utilizados com cautela em idosos (AGS, 2012). A última versão do critério de Beers, também coordenada pela AGS, foi publicada em outubro de 2015 e apresenta três listas adicionais, além da atualização das três listas publicadas em 2012: (4) lista de interações medicamentosas que devem ser evitadas em idosos; (5) medicamentos que devem ser evitados ou ter sua dose reduzida em idosos com

disfunção renal; e (6) medicamentos com propriedades anticolinérgicas pronunciadas (AGS, 2015).

Estudos internacionais evidenciam que o uso de MPI encontra-se associado à ocorrência de diversos eventos adversos relacionados a medicamentos (SPINEWINE *et al.*, 2007; LAROCHE *et al.*, 2006) como quedas, fraturas, confusão pós-operatória, sangramentos gastrointestinais, constipação, piora no quadro de insuficiência cardíaca congestiva, depressão, déficit cognitivo e falência renal (SLANEY *et al.*, 2015; KOYAMA *et al.*, 2014; AGS, 2012; BERDOT *et al.*, 2009; BEERS *et al.*, 2000).

Em estudos longitudinais ou envolvendo grandes bases de dados, o uso de MPI se mostrou associado à hospitalização entre idosos (LU *et al.*, 2015; PRICE *et al.*, 2014; REICH *et al.*, 2014; AKAZAWA *et al.*, 2010; ALBERT *et al.*, 2010; DEDHIYA *et al.*, 2010; LIN *et al.*, 2008) e, em um número menor de estudos, à mortalidade (DEDHIYA *et al.*, 2010; LAU *et al.*, 2005).

No entanto, muitos prescritores desconhecem o critério de Beers, sendo que a identificação do uso de MPI entre indivíduos idosos tem sido internacionalmente documentada em instituições de longa permanência (O'SULLIVAN *et al.*, 2013; VIEIRA DE LIMA *et al.*, 2013), em hospitais (DANISHA *et al.*, 2015; SLANEY *et al.*, 2015; PASINA *et al.*, 2014; TOSATO *et al.*, 2014; UNDELA *et al.*, 2014; FADARE *et al.*, 2013; MOMIN *et al.*, 2013; NAPOLITANO *et al.*, 2013) e na comunidade (BAZARGAN *et al.*, 2015; BLOZIK *et al.*, 2015; KACHRU *et al.*, 2015; MORIARTY *et al.*, 2015; DAVIDOFF *et al.*, 2015; LU *et al.*, 2015; MORIN *et al.*, 2015; NARAYAN & NISHTALA, 2015; REICH *et al.*, 2014; BLANCO-REINA *et al.*, 2014; CAHIR *et al.*, 2014; NISHTALA *et al.*, 2014).

Em estudos internacionais, tomando a penúltima atualização do critério de Beers como parâmetro (AGS, 2012), as prevalências de uso de MPI entre idosos residentes de instituições de longa permanência, avaliada em 15 instituições da Irlanda (n=732) e 6 outras no estado de São Paulo (n=268), foram, respectivamente, de 53,4% e 82,6% (O'SULLIVAN *et al.*, 2013; VIEIRA DE LIMA *et al.*, 2013). Já no ambiente hospitalar, essa prevalência variou entre 16 e 98% (DANISHA *et al.*, 2015; SLANEY *et al.*, 2015; PASINA *et al.*, 2014; TOSATO *et al.*, 2014; UNDELA *et al.*, 2014; FADARE *et al.*, 2013; MOMIN *et al.*, 2013; NAPOLITANO *et al.*, 2013). Entre idosos residentes em comunidade, foram detectadas prevalências variando entre

9,6% a 45,8% (BAZARGAN *et al.*, 2015; BLOZIK, RAPOLD & REICH, 2015; KACHRU *et al.*, 2015; LU *et al.*, 2015; MORIARTY *et al.*, 2015; DAVIDOFF *et al.*, 2015; MORIN *et al.*, 2015; NARAYAN & NISHTALA, 2015; REICH *et al.*, 2014; BLANCO-REINA *et al.*, 2014; CAHIR *et al.*, 2014; NISHTALA *et al.*, 2014).

Entretanto, ao nosso conhecimento, considerando a versão do critério de Beers de 2012, inexistente estudo brasileiro de base populacional que avalie a prevalência do uso de MPI entre idosos residentes na comunidade, tampouco estudo nacional que avalie o impacto da utilização destes medicamentos na mortalidade de idosos em uma coorte prospectiva.

Frente a todas essas questões, conhecer os padrões de ocorrência de utilização de MPI, em termos da magnitude de sua ocorrência, dos fatores e riscos a ela associados, se faz essencial para avaliar a qualidade, planejar e estabelecer melhorias nos serviços sanitários.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar o uso de MPI entre idosos residentes em comunidade na Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH) e no município de Bambuí, ambas em Minas Gerais.

2.2. Objetivos Específicos

- Estimar a prevalência de uso de MPI;
- Identificar os MPI mais utilizados de acordo com princípio ativo e grupos terapêuticos;
- Investigar os fatores associados ao uso de MPI entre idosos residentes na RMBH;
- Investigar se o uso de MPI constitui um fator de risco para a mortalidade entre idosos residentes em Bambuí.

3 METODOLOGIA

A investigação foi dividida em duas etapas, distintas entre si em função da estratégia. Um estudo transversal e de caráter exploratório (Etapa I) foi conduzido para cumprir o objetivo relacionado à estimativa da prevalência de uso de MPI, identificação daqueles mais utilizados e detecção de fatores sociodemográficos, de condições de saúde e de utilização de serviços de saúde associados a essa prática. Em um segundo momento (Etapa II), um estudo longitudinal foi desenvolvido para investigar se o uso de MPI constituiria um fator de risco para a mortalidade.

3.1 ETAPA I: Prevalência e Fatores Associados ao Uso de MPI (RMBH)

3.1.1 Área e População do Estudo

A presente investigação foi realizada na RMBH, a terceira maior região metropolitana em população do país à época do estudo (4,4 milhões de habitantes). A população de estudo consistiu de uma amostra representativa da população idosa (60 anos ou mais) residente nos municípios que compõem a RMBH. O delineamento amostral foi por conglomerado, resultando em uma amostra complexa, cuja unidade amostral primária foi o setor censitário e a unidade amostral secundária, o domicílio. Todos os idosos (n=1.773) residentes nos domicílios selecionados foram elegíveis para o estudo (LIMA-COSTA *et al.*, 2004).

3.1.2 Coleta de Dados e Variáveis de Estudo

Nesta etapa, foram analisados dados do Inquérito de Saúde de Belo Horizonte, coletados domiciliarmente, quando da realização da Pesquisa de Emprego e Desemprego pela Fundação João Pinheiro, órgão governamental do estado de Minas Gerais, nos meses de junho e julho de 2003. Os dados foram coletados por entrevistadores treinados pela própria Fundação João Pinheiro. O tamanho da amostra (7.500 domicílios) foi definido de forma a produzir estimativas para a população residindo nas 24 cidades que compõem a RMBH e para permitir um estudo mais específico e aprofundado da população idosa, faixa etária de interesse do presente estudo que constituía, então, 8,0% da população total da

RMBH. A experiência de estudos epidemiológicos similares desenvolvidos em outras regiões metropolitanas, que tiveram perdas de até 20%, foi levada em consideração na definição do tamanho amostral. Nos domicílios selecionados, foram identificados 1.774 idosos e 1.635 concordaram em responder ao questionário (92,2%). A distribuição etária e de sexo na amostra foi similar àquela detectada na população da RMBH. Maiores detalhes podem ser vistos em outra publicação (LIMA-COSTA *et al.*, 2004). Foram considerados elegíveis para o presente estudo apenas os idosos que referiram o uso de algum medicamento.

A variável dependente do estudo foi o uso de MPI independentemente do diagnóstico segundo o critério de Beers (AGS, 2012). Os MPI também foram agrupados em grupos intermediários correspondentes às classes terapêuticas (ex.: anti-histamínicos de primeira geração, agentes antiparkinsonianos, antiespasmódicos, bloqueadores-alfa1, bloqueadores-alfa central, antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos terciários, antipsicóticos de primeira e segunda geração, barbitúricos, benzodiazepínicos) ou grupos com representante único (ex.: dipiridamol, ticlopidina, nitrofurantoína, digoxina, nifedipino de liberação imediata, espirolactona, hidrato de cloral, meprobamato), propostos pelo próprio critério de Beers. Dados utilizados na mensuração de MPI derivaram do relato de utilização de medicamentos nos últimos 15 dias pelo entrevistado com concomitante conferência da prescrição e embalagem do medicamento pelo entrevistador. Os medicamentos referidos pelos participantes foram identificados e desdobrados em seus princípios ativos e dosagens.

As variáveis independentes foram agrupadas em três conjuntos: sociodemográficas, condições de saúde e utilização de serviços de saúde. Entre as sociodemográficas incluem-se sexo, idade (60-69 anos; 70-79 anos; ≥ 80 anos), escolaridade em anos completos (<4 anos; 4-7; ≥ 8) e morar sozinho (sim vs não). As condições de saúde foram a autoavaliação da saúde (muito boa/boa; regular; ruim/muito ruim) e o número de doenças crônicas selecionadas (<2; 2-3; ≥ 4). As condições crônicas foram pesquisadas com base no autorrelato de diagnóstico médico para as mesmas, e incluíram: artrite/"reumatismo", câncer, hipertensão arterial sistêmica, asma/bronquite, diabetes mellitus, doença coronariana, "derrame", doença renal crônica, "doença da coluna/dor nas costas" e depressão. Já o uso de serviços de saúde englobou o número de consultas médicas nos últimos 12 meses

(<3; 3-5; e ≥6) e histórico de internação hospitalar nos últimos 12 meses (sim vs não), além de cobertura por plano privado de saúde (sim vs não) e número de medicamentos utilizados (1; 2-4 e ≥5).

3.1.3 Análise dos Dados

A prevalência de uso de MPI foi estimada pela proporção de entrevistados que relatou uso de pelo menos um MPI. O teste do qui-quadrado de Pearson foi utilizado na comparação dos grupos de usuários e não usuários de MPI, tendo sido utilizado o fator de correção de Rao & Scott. As análises univariadas e multivariadas foram baseadas em razões de prevalências (RP) e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, estimados pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta. Todas as variáveis explicativas foram incluídas no modelo multivariado, independentemente dos resultados das respectivas análises univariadas. O nível de significância de 0,05 foi o critério adotado para identificar as características independentemente associadas ao uso de MPI no modelo multivariado. Para todas as análises foi utilizado o pacote estatístico *Stata*[®], versão 13 (*Stata Corp., College Station, Estados Unidos*) com o recurso para análise de amostras complexas (comando *svy*).

3.1.4 Aspectos Éticos

O projeto que sustenta a presente etapa de investigação tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas René Rachou/Fundação Oswaldo Cruz (parecer 011/2001), sendo garantido o sigilo quanto à identidade dos participantes e confidencialidade das informações. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da aplicação do questionário.

3.2 ETAPA II: Uso de MPI e Mortalidade (BambuÍ)

3.2.1 Área e População de Estudo

A presente investigação utilizou dados da coorte idosa do Projeto Bambuí, um estudo longitudinal sobre envelhecimento e saúde, realizado no município de mesmo nome, situado no sudoeste do estado de Minas Gerais. Bambuí foi uma área endêmica para a doença de Chagas que teve sua transmissibilidade interrompida na década de 1970, devido ao uso maciço de inseticidas. Para a definição da coorte, os participantes da linha base foram identificados por meio de um censo completo realizado na cidade em 1996. À época, o município contava com aproximadamente 21 mil habitantes, sendo que 15 mil habitantes habitavam na sua zona urbana. A escolha da área de estudo foi baseada na baixa taxa de migração da população (foi observada uma estabilidade populacional razoável nas três décadas que antecederam o estudo), nas características sociodemográficas, perfil de mortalidade e na viabilidade do estudo em função da cooperação da população.

Todos os 1.742 residentes na área urbana do município com 60 anos ou mais de idade em 1º de janeiro de 1997 foram convidados a participar do estudo. Destes, 1.606 (92,2%) constituíram a linha base desta coorte, estabelecida entre fevereiro e maio de 1997. Os dados do Projeto Bambuí são provenientes de questionários administrados domiciliarmente, de exames físicos e de material biológico coletado. O perfil dos participantes da linha base da coorte (quanto ao sexo, idade, estado civil, escolaridade, renda) foi semelhante à população idosa residente em Bambuí. Estes foram submetidos a visitas anuais de acompanhamento, que consistem de entrevista e verificação da ocorrência de óbitos. Maiores detalhes sobre o delineamento da coorte e os procedimentos adotados foram descritos em publicações anteriores (LIMA-COSTA *et al.*, 2000, 2011).

Dos 1.606 idosos constituintes da linha base, foram incluídos no presente estudo 1.586 que apresentavam informação completa (*complete cases*) para todas as variáveis contempladas na presente investigação, que abrangeu o período de tempo entre 1997 e 2011.

3.2.2 Coleta de Dados e Variáveis de Estudo

A exposição de interesse no estudo foi o uso de MPI, independente da interação com doenças ou síndromes, segundo o Critério de Beers (AGS, 2012). Os MPI também foram agrupados em grupos intermediários correspondentes às classes terapêuticas (ex.: anti-histamínicos de primeira geração, agentes antiparkinsonianos, antiespasmódicos, bloqueadores-alfa1, agonistas-alfa central, antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos terciários, antipsicóticos de primeira e segunda geração, barbitúricos, benzodiazepínicos) ou grupos com representante único (ex.: dipiridamol, ticlopidina, nitrofurantoína, digoxina, nifedipino de liberação imediata, espironolactona, hidrato de cloral, meprobamato). Devido à sua variabilidade de uso entre o sexo feminino e masculino, não foram incluídos na análise os seguintes MPI do grupo de hormônios sexuais e moduladores do sistema genital: metiltestosterona, testosterona, estrogênios com ou sem progestágenos e megesterol.

Dados utilizados na mensuração de MPI derivam do relato, pelo entrevistado, da utilização de medicamentos nos últimos 90 dias, com concomitante conferência da prescrição e embalagem do medicamento. Os medicamentos referidos pelos participantes foram identificados e desdobrados em seus princípios ativos e dosagens.

A variável-desfecho, mortalidade, foi mensurada de acordo com os óbitos ocorridos entre o estabelecimento da linha-base e 31 de dezembro 2011. Os óbitos foram relatados por familiares durante entrevistas realizadas nos seguimentos anuais e confirmados pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Certidões de óbito foram obtidas para 98,9% dos casos. No presente estudo foram considerados os óbitos por todas as causas.

3.2.3 Análise dos Dados

Os dados de utilização de MPI foram analisados inicialmente de forma descritiva. A análise multivariada da associação entre a exposição de interesse (uso de MPI e grupos intermediários de MPI) e mortalidade ao longo de 14 anos (1997 a 2011) foi baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox estendido (CARVALHO *et al.*, 2011), que fornece estimativas do *Hazard Ratio* (HR) e respectivos intervalos de confiança (IC^{95%}), com verificação da premissa da proporcionalidade dos riscos

ao longo do tempo. O modelo estendido foi adotado para incluir a medida da exposição de interesse ao longo do período de acompanhamento, e não apenas na linha-base. Foram testadas hipóteses de associação, considerando, separadamente, o uso de MPI de forma dicotômica (sim vs não) e politômica (não usou; usou um MPI e usou 2 ou mais MPI). Os grupos intermediários de MPI investigados foram aqueles mais utilizados, ao longo dos anos, pelos idosos da coorte: antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINES), antipsicóticos, benzodiazepínicos, digoxina > 0,125 mg/dia e relaxantes musculares. Para efeito de ajustamento, foram incluídas as seguintes covariáveis, considerados *a priori* fatores de confusão: idade (contínua), sexo, escolaridade em anos de frequência à escola (contínua), morar sozinho (sim vs não), cor da pele (branca, parda ou mulata/negra), número de doenças crônicas (0; 1; 2; ≥3), autoavaliação de saúde (boa/muito boa; razoável; ruim/muito ruim), incapacidade funcional (sim vs não), sintomas depressivos (sim vs não), disfunção cognitiva (sim vs não), número de consultas médicas (0; 1; 2-3; ≥4), hospitalização nos últimos 12 meses (sim vs não) e polifarmácia (uso de 5 medicamentos ou mais – sim vs não). No caso das covariáveis, foram utilizadas apenas as medidas obtidas na linha-base.

As condições crônicas incluídas foram a hipertensão arterial, diabetes, doença coronariana (angina e/ou infarto do miocárdio), doença de chagas e artrite/reumatismo, baseadas no autorrelato de diagnóstico médico para as mesmas. A incapacidade funcional foi avaliada por meio da escala de Katz, a partir do relato de ser incapaz, sem a ajuda de outra pessoa, de realizar pelo menos uma das seguintes atividades básicas de vida diária (ABVD): vestir-se, alimentar-se, deitar/levantar da cama e/ou cadeira, usar banheiro e mover-se pelos cômodos da casa. Foi considerado incapaz funcionalmente quem informou não ser capaz de realizar ou realizar somente com ajuda pelo menos uma das atividades mencionadas. A presença de sintomas depressivos foi avaliada por meio do *General Health Questionnaire (GHQ)*, em sua versão de 12 perguntas (*GHQ-12*) utilizando-se o ponto de corte igual ou superior a 5 para categorização (GOLDBERG & HILLIER, 1979). O Mini-exame do Estado Mental (Mini-Mental) foi utilizado na avaliação da função cognitiva, sendo considerando-se positivo todo paciente que apresentou o escore igual ou superior a 22 (CASTRO-COSTA *et al.*, 2008; FOLSTEIN *et al.*, 1975).

Foi adotado um nível de significância de 5%. Para todas as análises, foi utilizado o pacote estatístico *Stata*[®], versão 13.0 (*Stata Corp., College Station, Estados Unidos*).

3.2.4 Aspectos Éticos

A presente investigação tem aprovação do comitê de ética do da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

4 RESULTADOS

4.1 ETAPA I: Prevalência e Fatores Associados ao Uso de MPI (RMBH)

Do total de idosos entrevistados (n=1.635), 1.158 foram incluídos neste estudo por relatarem o uso de pelo menos um medicamento. Eles tinham em média 70,4 anos (mínimo=60; máximo=97) e eram, na sua maioria, do sexo feminino (65,3%), apresentavam baixa escolaridade (43,0% possuíam menos de quatro anos de escolaridade) e uma pequena parcela deles morava sozinho (12,7%). Os idosos que avaliaram sua própria saúde como ruim ou muito ruim totalizaram 15,9%, e 87,1% relataram pelo menos uma doença crônica. Quanto ao uso de serviços de saúde, 52,1% dos idosos não apresentava cobertura por plano de saúde privado, 35,0% havia realizado seis ou mais consultas médicas e 17,3% apresentava histórico de internação hospitalar nos últimos 12 meses; além disso, a maioria (75,4%) dos idosos utilizava polifarmácia (dois ou mais medicamentos).

A prevalência do uso de MPI foi de 43,3% (IC^{95%} 40,1-46,5), sendo que na população de referência (que inclui os não usuários de medicamento), ela foi de 30,4% (IC^{95%} 27,9-32,9). O número de MPI utilizados variou de um a sete, sendo que a utilização de um único MPI foi a quantidade mais frequentemente referida (29,9%).

No total, foram utilizados 694 MPI, com destaque para o nifedipino de liberação imediata (n=82 ou 11,8%), a glibenclamida (n=70 ou 10,1%), a digoxina em dose diária superior a 0,125 mg (n=63 ou 9,1%) e o diclofenaco (n=55 ou 7,9%). A Tabela 1 lista os 15 MPI mais comumente utilizados, que correspondem a aproximadamente 80% do total. Já de acordo com os grupos intermediários (propostos no critério de Beers), além do já mencionado nifedipino de liberação imediata, destacaram-se os benzodiazepínicos (n=89 ou 12,8%), as sulfonilureias (n=78 ou 11,2%) e os AINES (n=73 ou 10,5%). A Tabela 2 lista os 10 grupos de MPI mais comumente utilizados, que correspondem a, aproximadamente, 80% do total.

Tabela 1 – Frequência de uso de medicamentos potencialmente inadequados de acordo com o critério de Beers. Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2003.

Medicamento	n	%
Nifedipino de liberação imediata	82	11,8
Glibenclamida	70	10,1
Digoxina (dose > 0,125 mg/dia)	63	9,1
Diclofenaco	55	7,9
Estrógenos	42	6,1
Clonazepam	38	5,5
Metildopa	38	5,5
Amiodarona	33	4,8
Diazepam	33	4,8
Amitriptilina	32	4,6
Espiro lactona (dose > 25 mg/dia)	29	4,2
Fenobarbital	20	2,9
Dexclorfeniramina	12	1,7
Carisoprodol	11	1,6
Lorazepam	10	1,4
Outros	126	18,2

Tabela 2 – Frequência de uso de medicamentos potencialmente inadequados de acordo com os grupos de medicamentos propostos pelo critério de Beers. Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2003.

Medicamento	n	%
Benzodiazepínicos	89	12,8
Nifedipino de liberação imediata	82	11,8
Sulfonilureias	78	11,2
Anti-inflamatórios não esteróides	73	10,5
Digoxina > 0,125 mg/dia	63	9,1
Alfa-agonistas	45	6,5
Antidepressivos tricíclicos	42	6,1
Estrógenos	42	6,1
Antiarrítmicos	39	5,6
Espiro lactona >25 mg/dia	29	4,2
Outros	112	16,1

Nas Tabelas 3 e 4 estão apresentados, respectivamente, os resultados relativos às análises univariadas e multivariadas das características associadas ao uso de MPI. De acordo com a análise univariada (Tabela 3), e considerando o nível de significância de 5%, a prevalência do uso de MPI foi significativamente maior entre os idosos do sexo feminino, com escolaridade igual ou superior a oito anos, que avaliaram negativamente sua própria saúde, que consultaram o médico duas ou mais vezes e que foram hospitalizados nos últimos 12 meses. O uso de MPI foi ainda significativamente maior entre os idosos que utilizaram cinco medicamentos ou mais.

Após o ajustamento múltiplo, permaneceram independentemente associadas ao uso de MPI o sexo feminino (RP 1,18; IC^{95%} 1,00-1,39), a presença de quatro ou mais doenças crônicas (RP 1,28; IC^{95%} 1,04-1,56), além da utilização de múltiplos medicamentos (RP 2,14; IC^{95%} 1,55-2,96 para “2-4 medicamentos”; RP 3,20; IC^{95%} 2,29-4,46 para “≥5 medicamentos”), que foi a características que se apresentou mais fortemente associada (Tabela 4).

Tabela 3 – Resultados da análise univariada dos fatores associados ao uso de medicamentos potencialmente inadequados (MPI). Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2003.

Variáveis	Uso de MPI (%)		RP (IC ^{95%}) [*]	Valor p ^{**}
	não	sim		
Sexo				
Masculino	64,03	35,97	1,00	-
Feminino	52,77	47,23	1,31(1,11-1,56)	0,002
Idade (em anos)				
60-69	55,59	44,41	1,00	-
70-79	56,58	43,42	0,97(0,83-1,15)	0,782
≥80	60,91	39,09	0,88(0,69-1,12)	0,302
Escolaridade (anos completos de frequência à escola)				
<4	52,40	47,60	1,00	-
4-7	54,94	45,06	0,95(0,81-1,11)	0,508
≥8	66,50	33,50	0,70(0,57-0,88)	0,002
Morar sozinho				
Não	56,69	43,31	1,00	-
Sim	56,58	43,42	1,00(0,80-1,25)	0,982
Autoavaliação da saúde				
Muito boa/boa	69,21	30,79	1,00	-
Regular	49,03	50,97	1,66(1,37-1,99)	<0,001
Ruim/Muito ruim	47,17	52,83	1,72(1,37-2,14)	<0,001
Número de doenças crônicas				
<2	68,37	31,63	1,00	-
2-3	51,09	48,91	1,55(1,29-1,86)	<0,001
≥4	39,23	60,77	1,92(1,58-2,34)	<0,001
Número de consultas médicas				
<3	67,62	32,38	1,00	-
3-5	52,45	47,55	1,47(1,19-1,81)	<0,001
≥6	50,97	49,03	1,51(1,24-1,86)	<0,001
Hospitalização				
Não	59,38	40,62	1,00	-
Sim	43,77	56,23	1,38(1,18-1,62)	<0,001
Uso de plano privado de saúde				
Não	55,90	44,10	1,00	-
Sim	57,48	42,52	0,96(0,83-1,12)	0,632
Número de medicamentos utilizados				
1	82,11	17,89	1,00	-
2-4	55,31	44,69	2,50(1,81-3,44)	<0,001
≥5	28,98	71,02	3,97(2,89-5,46)	<0,001

* Razão de prevalência não ajustada (IC^{95%}) estimada pelo método de regressão de Poisson

** Obtido pelo teste de Wald, significativo quando < 0,05

Tabela 4 – Resultado final da análise multivariada das características associadas ao uso de medicamentos potencialmente inadequados (MPI). Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2003.

Variáveis	RP(IC ^{95%})*	Valor p**
Sexo		
Masculino	1,00	-
Feminino	1,18(1,00-1,39)	0,042
Idade (em anos)		
60-69	1,00	-
70-79	0,92(0,80-1,07)	0,305
≥80	0,79(0,62-1,00)	0,053
Escolaridade (anos completos de frequência à escola)		
<4	1,00	-
4-7	0,97(0,82-1,14)	0,707
≥8	0,85(0,67-1,07)	0,154
Morar sozinho		
Não	1,00	-
Sim	0,89(0,72-1,10)	0,292
Autoavaliação da saúde		
Muito boa/boa	1,00	-
Regular	1,19(0,98-1,44)	0,083
Ruim/Muito ruim	1,16(0,91-1,47)	0,222
Número de doenças crônicas		
<2	1,00	-
2-3	1,15(0,96-1,39)	0,132
≥4	1,28(1,04-1,56)	0,019
Número de consultas médicas		
<3	1,00	-
3-5	1,10(0,90-1,34)	0,361
≥6	0,99(0,81-1,20)	0,916
Hospitalização		
Não	1,00	-
Sim	1,07(0,92-1,24)	0,392
Uso de plano privado de saúde		
Não	1,00	-
Sim	1,01(0,86-1,19)	0,883
Número de medicamentos utilizados		
1	1,00	-
2-4	2,14(1,55-2,96)	<0,001
≥5	3,20(2,29-4,46)	<0,001

* Razão de prevalência ajustada (IC^{95%}), estimada pelo método de regressão de Poisson

** Obtido por meio do teste de Wald; significativo quando <0,05

4.2 ETAPA II: Uso de MPI e Mortalidade (BambuÍ)

Os resultados relativos à etapa longitudinal referem-se a 1.586 idosos participantes da linha-base da coorte de Bambuí, que apresentaram informações completas para todas as variáveis incluídas no estudo (*complete cases*). Eles tinham, em média, $69,2 \pm 7,3$ anos (mínimo=60; máximo=95), eram, na sua maioria, do sexo feminino (60,0%) e com cor da pele branca (60,5%), apresentavam baixa escolaridade (65,3% possuíam menos de quatro anos de escolaridade) e uma pequena parcela deles morava sozinho (15,9%). Quanto ao perfil de saúde, 20,0% dos participantes avaliaram sua própria saúde como “ruim” ou “muito ruim”, 76,9% relataram pelo menos uma doença crônica, 38,3% apresentaram sintomas depressivos, 19,3% foram positivos para disfunção cognitiva e apenas 7,7% dos idosos relataram apresentar incapacidade para realização de pelo menos uma ABVD. Levando em consideração o uso de serviços de saúde, 31,5% havia realizado quatro ou mais consultas médicas e 22,2% apresentava histórico de internação hospitalar nos últimos 12 meses; além disso, a 25,4% dos idosos utilizava polifarmácia (cinco ou mais medicamentos) (Tabela 5).

Tabela 5 - Características da amostra referente à linha-base da coorte de idosos (n=1.586). Bambuí, Minas Gerais, Brasil, 1997.

Características	Pop. total (%)	Uso de MPI*		Valor de p [#]
		Não (%)	Sim(%)	
Sexo				
Masculino	40,0	56,5	43,5	<0,001
Feminino	60,0	35,3	64,7	
Idade				
60-69 anos	58,4	45,3	54,7	0,084
70-79 anos	30,6	43,5	56,5	
80/+ anos	11,0	36,2	63,8	
Cor da pele				
Branca	60,5	44,2	55,8	0,203
Parda	33,1	44,6	55,4	
Mulata/Negra	6,4	35,3	64,2	
Escolaridade				
0-3 anos	65,3	41,5	58,5	0,028
4-7 anos	26,8	47,3	52,7	
8/+ anos	7,9	51,2	48,8	
Mora sozinho				
Sim	84,1	44,1	55,9	0,466
Não	15,9	41,7	58,3	
Autoavaliação da saúde				
Muito boa/Boa	34,5	55,5	44,5	<0,001
Razoável	45,5	41,2	58,8	
Ruim/Muito ruim	20,0	29,3	70,7	
Número de doenças crônicas				
Nenhuma	23,1	58,6	41,4	<0,001
1 doença	35,5	49,8	50,2	
2 doenças	26,9	32,2	67,8	
3/+ doenças	14,5	27,0	73,0	
Escore GHQ-12**				
<5	61,7	50,7	49,3	<0,001
≥5	38,3	33,2	66,8	
Incapacidade para realização de pelo menos uma ABVD***				
Não	92,3	45,4	54,6	<0,001
Sim	7,7	24,0	76,0	
Número de consultas médicas nos últimos 12 meses				
Nenhuma	19,5	63,1	36,9	<0,001
1 consulta	21,0	51,4	48,6	
2-3 consultas	28,1	38,9	61,1	
4/+ consultas	31,5	31,1	68,9	
Internação nos últimos 12 meses				
Não	77,8	46,9	53,1	<0,001
Sim	22,2	32,7	67,3	
Polifarmácia				
Sim	74,6	53,2	46,8	<0,001
Não	25,4	16,1	83,2	

* MPI = Medicamento potencialmente inadequado

** GHQ-12 = *General Health Questionnaire* em sua versão de 12 perguntas

*** ABVD = Atividades Básicas de Vida Diária

Obtido pelo qui-quadrado de Pearson, significativo quando <0,05.

A prevalência do uso de MPI na linha-base do estudo (1997) foi de 56,2% (IC^{95%} 53,8-58,7). O número de MPI utilizados variou de um a seis, sendo que 32,6% dos idosos referiram o uso de um único MPI. Ao longo dos anos analisados, a prevalência variou de 53,4 a 61,7%, ficando em 59,0% (IC^{95%} 55,1-62,9) no último seguimento (2011). A Tabela 6 relaciona os grupos de MPI mais comumente utilizados na linha base, que correspondem a aproximadamente 80% do total.

Tabela 6 – Frequência de medicamentos potencialmente inadequados (MPI) mais utilizados de acordo com grupos intermediários propostos pelo critério de Beers. Bambuí, Minas Gerais, Brasil, 1997.

Grupo de Medicamentos	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Antihistamínicos	273	17,75
Anti-inflamatórios não esteroides	247	16,06
Benzodiazepínicos	218	14,17
Alfa-agonistas	150	9,75
Digoxina > 0,125 mg/dia	135	8,78
Relaxantes musculares	114	7,41
Antiarrítmicos	87	5,66
Antidepressivos tricíclicos	79	5,14

Após o ajustamento múltiplo, o risco de morte entre os usuários de pelo menos um MPI foi 50% mais elevado (HR=1,51; IC^{95%} 1,28-1,77; p<0,001) que entre aqueles que não utilizaram nenhum MPI. Quando analisada segundo sua distribuição politômica, detectou-se uma associação do tipo dose-resposta: o risco de morte entre os idosos que utilizaram dois ou mais MPI (HR=1,87; IC^{95%} 1,55-2,27; p<0,001) foi superior ao verificado entre aqueles que utilizaram um único MPI (HR=1,29; IC^{95%}: 1,08-1,55), em comparação aos idosos que não utilizaram qualquer MPI (Tabela 7).

Tabela 7. Resultados da análise da associação entre uso de medicamentos potencialmente inadequados (MPI) e mortalidade. Bambuí, Minas Gerais, Brasil, 1997-2011.

Uso de MPI	HR bruto* (IC ^{95%})	HR ajustado** (IC ^{95%})
Não utilizou MPI	1,00	1,00
Utilizou pelo menos um MPI	1,62 (1,40-1,89) [#]	1,51 (1,29-1,77) [#]
Não utilizou MPI	1,00	1,00
Utilizou um MPI	1,41 (1,19-1,67) [#]	1,29 (1,08-1,55) ^{##}
Utilizou dois ou mais MPI	1,92 (1,63-2,27) [#]	1,88 (1,56-2,27) [#]

* HR bruto = Hazard Ratio (IC^{95%}) não ajustado

** HR ajustado = Hazard Ratio (IC^{95%}) estimados pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado por idade, sexo, escolaridade, morar sozinho, cor da pele, número de doenças crônicas, autoavaliação de saúde, incapacidade funcional, sintomas depressivos, disfunção cognitiva, número de consultas médicas, hospitalização e polifarmácia

[#] p<0,001; ^{##} p=0,005

A análise multivariada da associação entre grupos intermediários de MPI selecionados (propostos no critério de Beers) e mortalidade mostrou o grupo dos antipsicóticos (HR=2,15; IC^{95%} 1,60-2,89; p<0,001) foi o mais fortemente associado ao desfecho. O múltiplo ajustamento revelou ainda que o uso de antiarrítmicos, de antihistamínicos, de benzodiazepínicos e da digoxina constituíram fator de risco para mortalidade. O uso de AINES, que havia se mostrado negativa e significativamente associada à mortalidade na análise univariada, não permaneceu associado após o ajustamento múltiplo pelas covariáveis incluídas no estudo (Tabela 8).

Tabela 8 – Resultado da análise da associação entre o uso grupos intermediários de medicamentos potencialmente inadequados (MPI) e mortalidade. Bambuí, Minas Gerais, Brasil, 1997-2011.

Uso de MPI	HR bruto* (IC ^{95%})	HR ajustado** (IC ^{95%})
Não utilizou antiarrítmicos	1,00	1,00
Utilizou pelo menos um MPI	1,49 (1,19-1,88) [#]	1,46 (1,15-1,85) ^{##}
Não utilizou antidepressivo tricíclico	1,00	1,00
Utilizou antidepressivo tricíclico	1,02 (0,77-1,34)	1,17 (0,86-1,60)
Não utilizou antihistamínico	1,47	1,00
Utilizou antihistaminico	1,49 (1,22-1,81) [#]	1,47 (1,20-1,81) [#]
Não utilizou anti-inflamatório não esteroide	1,00	1,00
Utilizou anti-inflamatório não esteroide	0,77 (0,61-0,97) ^{###}	0,81 (0,63-1,03)
Não utilizou antipsicótico	1,00	1,00
Utilizou antipsicótico	2,44 (1,86-3,20) [#]	2,15 (1,60-2,89) [#]
Não utilizou benzodiazepínico	1,00	1,00
Utilizou benzodiazepínico	1,33 (1,13-1,56) [#]	1,27 (1,07-1,52) ^{###}
Não utilizou digoxina	1,00	1,00
Utilizou digoxina	2,01 (1,63-2,48) ^{#*}	1,60 (1,27-2,02) [#]
Não utilizou relaxante muscular	1,00	1,00
Utilizou relaxante muscular	1,00 (0,75-1,33)	1,02 (0,76-1,37)

* HR bruto = Hazard Ratio (IC 95%) não ajustado

** HR ajustado = Hazard Ratio (IC^{95%}) estimados pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado por idade, sexo, escolaridade, morar sozinho, cor da pele, número de doenças crônicas, autoavaliação de saúde, incapacidade funcional, sintomas depressivos, disfunção cognitiva, número de consultas médicas, hospitalização e polifarmácia

p<0,001; ## p<0,05;

5 DISCUSSÃO

5.1 ETAPA I: Fatores Associados ao Uso de MPI (RMBH)

Poucos estudos utilizaram o critério de Beers de 2012 na investigação prevalência do uso de MPI junto a idosos residentes na comunidade, sendo que no cenário brasileiro, apenas o presente estudo cumpriu tal propósito com uma amostragem de base populacional. A elevada prevalência do evento detectada no presente estudo (43,3%) é semelhante àquelas detectadas entre idosos espanhóis (44%) (BLANCO-REINA *et al.*, 2014), e entre idosos neozelandeses com 75 anos ou mais (42,7%) (NISHTALA *et al.*, 2014). No entanto, mostrou-se superior ao detectado entre idosos irlandeses de 70 anos ou mais (28%) (CAHIR *et al.*, 2014).

Os MPI mais utilizados no presente estudo pertenciam às classes terapêuticas dos benzodiazepínicos, sulfonilureias, AINES e ao grupo com o representante único nifedipino de liberação imediata. A presença de benzodiazepínicos e de AINES (especificamente, o diclofenaco) entre os MPI mais utilizados foi também observado entre países de renda elevada (BLANCO-REINA *et al.*, 2014; NISHTALA *et al.*, 2014; CAHIR *et al.*, 2014).

O uso de benzodiazepínicos entre idosos, comum nos diferentes cenários, é pronunciado e está documentado em outros estudos brasileiros (BRUNONI *et al.*, 2013; SPANEMBERG *et al.*, 2011; ALVARENGA *et al.*, 2008). Benzodiazepínicos são utilizados frequentemente para o manejo de distúrbios do sono e ansiedade apesar destes não serem o tratamento de escolha para tais condições de saúde, sobretudo entre idosos (LADER, 2013). O uso deste grupo de MPI em idosos deve ser instituído com cautela, mediante acompanhamento contínuo da farmacoterapia, uma vez que eles sabidamente predispõem essa população a eventos adversos como sedação, *delirium*, déficit cognitivo, quedas, e fraturas (AGS, 2012; HUANG *et al.*, 2012; MURA *et al.*, 2012; ROSENBERG *et al.*, 2012; PATERNITI *et al.*, 2002). Benzodiazepínicos deveriam ser administrados somente após intervenções não farmacológicas (ex.: como higiene do sono e relaxamento) e outras terapias de primeira linha como inibidores da recaptção de serotonina demonstrarem inefetividade (LADER, 2013; WENNERBERG *et al.*, 2013). Até mesmo em pacientes com distúrbios de ansiedade generalizadas, benzodiazepínicos não devem ser utilizados como primeira escolha. O uso deles deve ser direcionado ao alívio de

crises (ex.: ansiedade e insônia graves que debilitam o paciente) e por curto período de tempo (2 a 4 semanas apenas) (LADER, 2013).

O uso de AINES é comum entre idosos para o manejo da dor consequente à osteoartrite, cuja prevalência na população estudada foi de 19,5% (resultados não descritos). Entretanto, apesar da dor apresentar impactos negativos e graves na qualidade de vida, a segurança é uma preocupação considerável quando se leva em consideração o tratamento de condições de saúde como a osteoartrite, que demanda uso crônico de medicamentos (SCARPIGNATO *et al.*, 2015). Essa classe medicamentosa está diretamente associada ao desenvolvimento de sangramento gastrointestinal e de úlcera péptica, sendo que estudos sugerem que o risco de desenvolvimento de problemas gastrointestinais decorrente do seu uso aumenta de 2 a 2,5 vezes entre indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos (AGS, 2012; ROTH & ANDERSON, 2011; BARDOU & BARKUN, 2010). Além disso, estudos apontam para o risco cardiovascular decorrente do uso de AINES (sobretudo de diclofenaco, anti-inflamatório mais utilizado na população investigada) e o risco renal (MUSU *et al.*, 2011; ROTH & ANDERSON, 2011; FOSBOL *et al.*, 2010). Em idosos, o uso destes agentes, sobretudo AINES não seletivos para COX-2, deve ser restrito e envolver doses terapêuticas o mais reduzidas possível, bem como a profilaxia de úlceras pépticas com inibidores de bombas de próton (AGS, 2012; BARDOU & BARKUN, 2010). Deve-se dar preferência à utilização de AINES de uso tópico, que, apesar de apresentar eficácia terapêutica similar aos AINES de uso oral no controle de dor associada à osteoartrite, apresentam menos efeitos adversos sistêmicos (BALMACEDA, 2014; ROTH & ANDERSON, 2011). Além disso, a seleção de AINES para o manejo da dor na osteoartrite deve ser cuidadosa e levar em consideração os diferentes perfis de segurança cardiovascular e gastrointestinal (SCARPIGNATO *et al.*, 2015).

O número de medicamentos foi a característica mais consistentemente associada ao uso de MPI em outros países (BLANCO-REINA *et al.*, 2014; NISHTALA *et al.*, 2014). Em nosso estudo, a prevalência do uso de MPI foi significativamente maior entre aqueles participantes que utilizaram dois ou mais medicamentos, sendo que a polifarmácia maior (cinco ou mais medicamentos) foi a característica mais fortemente associada ao evento. Isso pode indicar que o número de medicamentos seja um *proxy* para o uso de MPI, tornando esta característica

uma ferramenta para a triagem de idosos sob risco potencial de estar utilizando tal grupo de medicamentos, e, portanto, mais expostos aos eventos adversos associados à sua utilização. Este marcador potencial de risco pode ser utilizado para identificar idosos que constituam alvos preferenciais no desenvolvimento de estratégias de qualificação da sua farmacoterapia.

A associação positiva entre o sexo feminino e o uso de MPI, detectada no presente estudo, não foi observado em estudos internacionais (BLANCO-REINA *et al.*, 2014; NISHTALA *et al.*, 2014). A maior propensão a relatar seus problemas de saúde e a utilizar os serviços de saúde tem sido a explicação usual para a maior utilização de medicamentos (em geral) pelas mulheres, quando comparado aos homens (ZHONG *et al.*, 2014; O'BRIEN *et al.*, 2005). Todavia, cabe mencionar que as mulheres tendem a utilizar mais MPI que os homens, mesmo quando recebem cuidados à saúde semelhantes (BIERMAN *et al.*, 2007). Além disso, no presente estudo, o sexo feminino mostrou-se independentemente associado ao uso de MPI, mesmo após a exclusão da classe terapêutica de estrogênios da análise, que se destacam como MPI específico do sexo feminino nesta faixa etária.

Já o número de doenças crônicas, não avaliado em estudos internacionais, também esteve associado ao uso de MPI. Tal associação deve-se, provavelmente, ao fato dos MPI majoritariamente utilizados constituírem opções terapêuticas clássicas no manejo de problemas de saúde prevalentes nesta população, como artrite/reumatismo e doença da coluna/dor nas costas (AINES) e diabetes mellitus (sulfonilureias).

O presente estudo apresenta algumas limitações. O primeiro diz respeito à impossibilidade da aplicação do critério de Beers em sua completude, incluindo a identificação de MPI dependentes de interação medicamento-doença, devido à ausência de várias condições de saúde no questionário utilizado. Além disso, como a posologia dos medicamentos utilizados não foi documentada na coleta de dados (apenas a dosagem e forma farmacêutica), nos casos de medicamentos cuja inadequação depende de dose diária (ex.: digoxina em dose maior que 0,125 mg/dia; espironolactona em dose maior 25 mg/dia), o uso de MPI pode ter sido subestimado ou superestimado, tendo em vista que há possibilidade de prescrição de meio comprimido (superestimação) ou dois comprimidos ou mais (subestimação). Com a exclusão da digoxina e espironolactona, no entanto, a prevalência de

utilização de MPI entre usuários de medicamentos continua elevada, atingindo 39,2% (IC^{95%} 36,0-42,3).

Outra limitação é o fato da última versão de 2012 do critério de Beers terem sido aplicadas retrospectivamente no presente estudo. Porém, não é objetivo das análises realizar inferências sobre a qualidade da prescrição geriátrica no período de coleta (2003), mas sim apontar, em uma amostra considerável de idosos brasileiros, a associação entre MPI e diferentes características sociodemográficas e perfis de saúde que ainda são relevantes atualmente. A análise retrospectiva é pertinente tendo em vista que os MPI mais utilizados identificados no presente estudo, até hoje, estão presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Estes medicamentos também foram identificados dentre os MPI mais utilizados em outros estudos brasileiros e internacionais mais recentes.

Por outro lado, os resultados apresentados são pioneiros na identificação, no Brasil, da utilização de MPI com a versão do critério de Beers de 2012, especialmente se levarmos em conta tratar-se de um estudo de base populacional, naquela que é a 3ª maior região metropolitana do país. A opção pelo modelo de regressão de Poisson para testar as hipóteses de associação buscou a produção de estimativas de medidas de associação mais precisas e mais facilmente interpretáveis por aqueles não familiarizados com o método epidemiológico. Em situações em que o evento é frequente, a regressão logística (que produz *odds ratio* como medida de associação) tende a superestimar as associações. (BARROS & HIRAKATA, 2003).

Em resumo, nossos resultados se aproximam, em termos da prevalência e dos fatores associados, ao observado em estudos desenvolvidos em outras populações idosas, mais especificamente, aquelas residentes em países de maior renda. A elevada prevalência de uso de MPI aqui observada ressalta a necessidade de que investigações semelhantes sejam desenvolvidas rotineiramente, na perspectiva de minimizar os riscos envolvidos nas terapêuticas farmacológicas prescritas aos idosos. Considerando o fato de que o segmento idoso é um grande usuário de medicamentos, a seleção de alternativas terapêuticas mais seguras e o acompanhamento cuidadoso e identificação de desfechos negativos associados ao uso de MPI, quando a prescrição desses for indispensável, se impõem na prática clínica rotineira.

5.2 ETAPA II: Uso de MPI e Mortalidade (Bambuí)

Internacionalmente, poucos estudos investigaram o uso de MPI de acordo com o critério de Beers de 2012 junto a idosos residentes na comunidade, sendo que no cenário brasileiro, apenas o presente estudo cumpriu tal propósito com uma amostragem de base populacional e numa perspectiva longitudinal. A elevada prevalência do uso de MPI detectada na linha-base do presente estudo (56,2%) mostrou-se superior àquelas detectadas entre idosos brasileiros residentes na região metropolitana de Belo Horizonte nesta mesma tese (43,3%), taiwaneses (45,8%) (LU *et al.*, 2015), espanhóis (44%) (BLANCO-REINA *et al.*, 2014), suíços (30,7%) (BLOZIK *et al.*, 2015), irlandeses (30,5%) (MORIARTY *et al.*, 2015), idosos neozelandeses com 75 anos ou mais (42,7%) (NISHTALA *et al.*, 2014).

A associação do uso de MPI de acordo com o critério de Beers com a mortalidade entre idosos residentes na comunidade foi estudada por um número limitado de autores (LU *et al.*, 2015; BARNETT *et al.*, 2011; POZZI *et al.*, 2010; LIN *et al.*, 2008; LAU *et al.*, 2005). Em instituições de longa permanência, já foi documentada a associação positiva entre uso de MPI e mortalidade (DEDHIYA *et al.*, 2010; LAU *et al.*, 2005), no entanto, para classificação dos MPI nestes dois estudos foi utilizada a versão do critério de Beers publicada em 2003.

Utilizando o critério de Beers publicados em 2012, Lu *et al.* (2015) detectaram associação negativa entre o uso de MPI e mortalidade (OR 0,39; IC^{95%} 0,38-0,40; $p < 0,001$) em uma coorte retrospectiva, com dez anos de acompanhamento. Nesse estudo, os autores utilizaram uma base de dados de planos de saúde taiwanesa composta de solicitações de medicamentos realizadas por idosos residentes na comunidade (modelo ajustado por idade, sexo e doenças). Já no presente estudo, o período de acompanhamento foi de 14 anos, e uso de MPI mostrou-se positivamente associado à mortalidade, mesmo após ajustamento por um espectro mais amplo de variáveis, que além de variáveis sociodemográficas e de condições de saúde, incluiu também descritores de utilização de serviços de saúde, como número de consultas médicas e polifarmácia. Nossos resultados apontam ainda para a existência, nessa população, de um efeito dose-resposta (a uma maior quantidade de MPI utilizados correspondeu um maior risco de morte), reforçando a necessidade de se evitar, sempre que possível, o uso desses medicamentos. Em casos nos quais o uso de MPI se faz indispensável, o acompanhamento farmacoterapêutico

adequado dos indivíduos usuários, sobretudo aqueles usuários de múltiplos MPI, deve ser uma prioridade.

Os antipsicóticos constituíram o grupo de MPI mais fortemente associado à mortalidade nessa população. Na literatura, este grupo de medicamentos já foi ligado ao risco aumentado de acidente vascular encefálico e mortalidade entre indivíduos com demência (AGS, 2015). Associação similar (em direção e intensidade) foi detectada entre 75.445 idosos residentes em instituições de longa permanência americanas (PARK *et al.*, 2015) entre idosos com demência residentes em diferentes países europeus (LANGBALLE *et al.*, 2014; PERSANTI *et al.*, 2014; GARDETTE *et al.*, 2012).

O outro grupo de MPI com ação no sistema nervoso central que se mostrou positivamente associado à mortalidade em Bambuí foram os benzodiazepínicos. Na literatura internacional é bem documentado que seu uso por idosos encontra-se associado ao risco de desenvolvimento de déficit cognitivo, delirium, quedas e fraturas (AGS, 2015; GAGE, PARIENTE & BÉGAUD, 2015). Em dois estudos longitudinais europeus envolvendo idosos residentes na comunidade, foi detectada associação entre o uso de benzodiazepínicos e mortalidade; no entanto, após ajuste do modelo para variáveis sociodemográficas, a associação não foi mantida (JAUSSENT *et al.*, 2013; GISEV *et al.*, 2011).

Os antihistamínicos, muito utilizados entre idosos devido ao seu potencial hipnótico, mostraram-se ainda mais fortemente associados à mortalidade que os benzodiazepínicos (MEDINA-CHÁVEZ *et al.*, 2014). Ao nosso conhecimento, não foi publicado estudo que analisasse ou demonstrasse tal associação, mas o presente estudo demonstra que o uso destes agentes com elevado perfil anticolinérgico deve ser limitado (AGS, 2015).

O uso de antiarrítmicos e digoxina, relevante na população estudada de uma área endêmica para Doença de Chagas até os anos 1970, também se mostrou associada à mortalidade mesmo após ajuste completo, inclusive para variáveis associadas ao perfil de saúde. Esta associação positiva também foi detectada entre idosos com fibrilação atrial usuários de digoxina (SHAH *et al.*, 2014; TURAKHIA *et al.*, 2014) ou antiarrítmicos (STEINBERG *et al.*, 2014). Mediante análise do eletrocardiograma, a fibrilação atrial mostrou-se uma das principais arritmias

detectadas entre os idosos incluídos na coorte de Bambuí, entre idosos portadores ou não da doença de Chagas (RIBEIRO *et al.*, 2014).

O presente estudo apresenta algumas limitações. A primeira refere-se à impossibilidade de utilizar o critério de Beers em sua completude, incluindo a identificação de MPI dependentes de interação medicamento-doença, devido à ausência de informações mais precisas sobre condições clínicas de saúde no questionário utilizado. Além disso, como os dados sobre a posologia do tratamento medicamentoso não foram coletados (só encontravam-se disponíveis dados sobre a dosagem e forma farmacêutica), o uso de MPI pode ter sido subestimado ou superestimado nos casos de medicamentos cuja inadequação depende de dose diária (ex.: digoxina > 0,125 mg/dia; espironolactona > 25 mg/dia, reserpina > 0,1 mg/dia) quando o idoso utilizar meio comprimido (superestimação) ou dois comprimidos ou mais (subestimação). Porém, com a exclusão da digoxina, espironolactona e reserpina, a prevalência de utilização de MPI continua elevada na linha de base e superior a 50%. Com a exclusão individual da digoxina, grupo intermediário mais utilizado, a associação entre uso de MPI também é mantida (HR=1,23; $p < 0,001$) bem como a associação do uso de dois MPI ou mais e mortalidade (HR=1,53; $p < 0,001$) (resultados não mostrados em tabela).

Outra limitação é o fato da última versão do critério de Beers ter sido publicada em outubro de 2015. No entanto, apesar do fato de restrições de recursos ter impedido a realização de análises utilizando os novos parâmetros, acredita-se que a maioria dos resultados ainda seria aplicável. Dos MPI incluídos no presente estudo, apenas quatro foram excluídos (espironolactona, propafenona, quinidina e sotalol) e um teve seu critério de inadequação restringido (nitrofurantoina passou a ser inadequado apenas para idosos com *clearance* de creatinina < 30 mL/min). Dentre os oito MPI incluídos na nova versão do critério de Beers, apenas quatro foram utilizados por algum idoso em algum momento da coorte. A soma da frequência relativa de uso desses medicamentos na linha base não ultrapassa 4,0%.

Por outro lado, os resultados apresentados são pioneiros na identificação, no Brasil, da utilização de MPI em uma coorte prospectiva e na identificação da sua associação com a mortalidade entre idosos. Ressalte-se a metodologia de análise, que considerou a medida da exposição ao longo dos seguimentos anuais, o que permitiu ajustar o resultado a mudanças do *status* de exposição eventualmente

ocorridas ao longo de todo o período de acompanhamento. Essa metodologia garante maior precisão dos resultados obtidos e contorna uma importante limitação presente em estudos longitudinais, quando a medida da exposição é feita somente na linha-base, especialmente quando o tempo de acompanhamento é mais longo, como no caso do Projeto Bambuí.

6 CONCLUSÃO

Levando em consideração o estudo desenvolvido na RMBH, nossos resultados se aproximam, em termos da prevalência e dos fatores associados, ao observado em estudos desenvolvidos em outras populações idosas, mais especificamente, aquelas residentes em países de maior renda. Em Bambuí, a prevalência de uso de MPI na linha base se mostrou superior a estudos desenvolvidos em outros países e até mesmo à prevalência detectada na RMBH.

A elevada prevalência de uso de MPI observada em ambas as amostras, no entanto, ressalta a necessidade de que investigações semelhantes sejam desenvolvidas em outras populações, na perspectiva de identificar o perfil brasileiro com maior representatividade e minimizar os riscos envolvidos nas terapêuticas farmacológicas prescritas aos idosos.

Considerando o fato de que o segmento idoso é um grande usuário de medicamentos e a associação positiva independente e dose-dependente entre uso de MPI e mortalidade entre idosos de Bambuí, ressalta-se que seleção de alternativas terapêuticas mais seguras deve ser adotada sempre que possível e, quando a prescrição de MPI for indispensável, o acompanhamento cuidadoso e identificação de desfechos negativos associados ao uso desses (como reações adversas a medicamentos) devem ser realizados com frequência na prática clínica rotineira, sobretudo entre usuários de múltiplos medicamentos e múltiplos MPI.

REFERÊNCIAS

AGS. AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **JAGS**. v. 63, n. 11, p. 2227-46, out. 2015.

AGS. AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **JAGS**. v. 60, n. 4, p. 616-31, abr. 2012.

AKAZAWA, M.; IMAI, H.; IGARASHI, A.; TSUTANI, K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. **Am J Geriatr Pharmacother**. v. 8, n. 2, p. 146-60, abr. 2010.

ALBERT, S.M.; COLOMBI, A.; HANLON, J. Potentially Inappropriate Medications and Risk of Hospitalization in Retirees. **Drugs Aging**. v. 27, n. 5, p. 407-15, maio 2010.

ALVARENGA, J.M.; LOYOLA FILHO, A.I.; FIRMO, J.O.; LIMA-COSTA, M.F.; UCHOA, E. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambui Health and Aging Study (BHAS). **Rev Bras Psiquiatr**. v. 30, n. 1, p. 7-11, mar. 2008.

ANDRADE, M.A.; SILVA, M.V.S.; FREITAS, O. Assistência farmacêutica como estratégia para o uso racional de medicamentos em idosos. **Semina Ciências Biológicas e da Saúde**. v. 25, n. 1, p. 55-63, 2004

AYMANNIS, C.; KELLER, F.; MAUS, S.; HARTMANN, B.; CZOCK, D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. **Clin J Am Soc Nephrol**. v. 5, n. 2, p. 314-27, fev. 2010.

BALDONI, A.O.; AYRES, L.R.; MARTINEZ, E.Z.; DEWULF, N.L.S.; SANTOS, V.; PEREIRA, L.R.L. Factors associated with potentially inappropriate medications use by the elderly according to Beers criteria 2003 and 2012. **Int J Clin Pharm**. v. 36, n. 2, p. 316–324, abr. 2014.

BALMACEDA, C.M. Evolving guidelines in the use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis. **BMC Musculoskelet Disord**. v. 15, p. 27, jan. 2014.

BARDOU, M. BARKUN, A.N. Preventing the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: From risk factor identification to risk factor intervention. **Joint Bone Spine**. v. 77, n. 1, p. 6-12, jan. 2010.

BARNETT, K.; McCOWAN, C.; EVANS, J.M.M.; GILLESPIE, N.D.; DAVEY, P.G.; FAHEY, T. P. Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community. **BMJ Qual Saf**. v. 20, n. 3, p. 275-81, 2011.

BAZARGAN, M.; YAZDANSHENAS, H.; HAN, S.; ORUM, G. Inappropriate Medication Use Among Underserved Elderly African Americans. **J Aging Health**. pii: 0898264315589571. [Epub ahead of print]. Jun 2015.

BEERS, M.H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. **Arch Intern Med**. v. 157, n. 14, p. 1531–6, 1997.

BEERS, M.H.; BARAN, R.W.; FRENIA, K. Drug and the elderly, Part 1: the problems facing managed care. **The American Journal of Managed Care**. v. 6, n. 12, p. 1313-20, 2000

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. **Arch Intern Med**. v. 151, n. 9, p. 1825–32, 1991.

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

BERENSTEIN, C.K.; WAJNMAN, S. Efeitos da estrutura etária nos gastos com internação no Sistema Único de Saúde: uma análise de decomposição para duas áreas metropolitanas brasileiras. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 24, n. 10, p. 2301-13, 2008.

BIERMAN, A.S.; PUGH, M.J.; DHALLA, I.; AMUAN, M.; FINCKE, G.; ROSEN, A.; BERLOWITZ, D.R. Sex differences in inappropriate prescribing among elderly veterans. **Am J Geriatr Pharmacother**. v. 5, n. 2, p. 147-61, 2007.

BLANCO-REINA, E.; ARIZA-ZAFRA, G.; OCAÑA-RIOLA, R.; LEÓN-ORTIZ, M. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria: Enhanced Applicability for Detecting Potentially Inappropriate Medications in European Older Adults? A Comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. **J Am Geriatr Soc**. v. 62, n. 7, p. 1217-23, 2014.

BLOZIK, E.; RAPOLD, R.; REICH, O. Prescription of potentially inappropriate medication in older persons in Switzerland: does the dispensing channel make a difference? **Risk Mang Healthc Policy**. v. 8, p. 73-80, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2011 / Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 148 p.

BOPARA, M.K.; KORC-GRODZICKI, B. Prescribing for older adults. **Mt Sinai J Med**. v. 78, n. 4, p. 613-26, 2011.

BORGES, G.M.; CAMPOS, M.B.; CASTRO E SILVA, L.G. **Transição da estrutura etária no Brasil: oportunidades e desafios para a sociedade nas próximas décadas**. In: ERVATTI, L.R.; BORGES, G.M.; JARDIM, A.P. (Org.) *Mudança*

demográfica no Brasil no início do século XXI: subsídio para as projeções da população. Rio de Janeiro: IBGE, 2015. 156 p.

BRESSLER, R.; BAHL, J.J. Principles of drug therapy for the elderly patient. **Mayo Clinics Proceedings**. v. 78, n. 12, p. 1564-77, 2003.

BRUNONI, A.R.; NUNES, M.A.; FIGUEIREDO, R.; BARRETO, S.M.; FONSECA, M.J.M.; LOTUFO, P.A.; BENSEÑOR, I.M. Patterns of benzodiazepine and antidepressant use among middle-aged adults – the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **J Affect Disord**. v. 151, n. 1, p. 71-7, 2013.

CAHIR, C.; MORIARTY, F.; TELJEUR, C.; FAHEY, T.; BENNETT, K. Potentially Inappropriate Prescribing and Vulnerability and Hospitalization in Older Community-Dwelling Patients. **Ann Pharmacother**. v. 48, n. 12, p. 1546-54, 2014.

CARVALHO, J.A.M.; GARCIA, R.A. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 19, n. 3, p. 725-33, 2003.

CARVALHO, M.S.; ANDREOZZI, V.L.; CODEÇO, C.T.; CAMPOS, D.P.; BARBOSA, M.T.S.; SHIMAKURA, S.E. **Análise de Sobrevivência: teoria e aplicação em saúde**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2011; 432p.

CASTRO-COSTA, E.; FUZIKAWA, C.; UCHOA, E.; FIRMO, J.O.A.; LIMA-COSTA, M.F. Norms for the Mini-Mental State Examination – Adjustment of the cut-off point in population-based studies (evidences from the Bambuí health aging study). **Arq Neuropsiquiatr**. v. 66, n. 3, p. 524-8, 2008.

CHAIMOWICZ, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Revista de Saúde Pública**. v. 31, n. 2, p. 184-200, 1997.

CLOSS, V.E.; SCHWANKE, C.H.A. A evolução do índice de envelhecimento no Brasil, nas suas regiões e unidades federativas no período de 1970 a 2010. **Rev Bras Geriatr Gerontol**. v. 15, n. 3, p. 443-58, 2012.

CORSONELLO, A.; PEDONE, C.; INCALZI, R.A. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. **Curr Med Chem**. n. 17, n. 6, p. 571-84, 2010.

DANISHA, P.; DILIP, C.; MOHAN, P.L.; SHINU, C.; PARAMBIL, J.C.; SAJID, M. Identification and evaluation of potentially inappropriate medications (PIMs) in hospitalized geriatric patients using Beers criteria. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**. v. 26, n. 4, p. 403-10, 2015.

DAVIDOFF, A.L.; MILLER, G.E.; SARPONG, E.N.; YANG, E.; BRANDT, N.; FICK, D.M. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults using the 2012 Beers criteria. **J Am Geriatr Soc**. v. 63, n. 3, p. 486-500, 2015.

DEDHIYA, S.D.; HANCOCK, E.; CRAIG, B.A.; DOEBBELING, C.C.; THOMAS, J.^{3RD}. Incident use and outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. **Am J Geriatr Pharmacother**. v. 8, n. 6, p. 562-70, 2010.

FADARE, J.O.; AGNOOLA, S.M.; OPEKE, O.A.; ALABI, R.A. Prescription pattern and prevalence of potentially inappropriate medications among elderly patients in a Nigerian rural tertiary hospital. **Ther Clin Risk Manag.** v. 6, p. 115-20, 2013.

FICK, D.M.; COOPER, J.W.; WADE, W.E.; WALLER, J.L.; MACLEAN, R.; BEERS, M.H. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. **Archives of Internal Medicine.** v. 163, n. 22, p. 2716-25, 2003.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res.** v. 12, n. 3, p. 189-98, 1975.

FOSBØL, E.L.; KØBER, L.; TORP-PEDERSEN, C.; GISLASON, G.H. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. **Expert Opin Drug Saf.** v. 9, n. 6, p. 893-903, 2010.

GAGE, S.B.; PARIENTE, A.; BÉGAUD, B. Is there really a link between benzodiazepines use and the risk of dementia? **Expert Opin Drug Saf.** v. 14, n. 5, p. 733-47, 2015.

GALLAGHER, P.; BARRY, P.; O'MAHONY, D. Inappropriate prescribing in the elderly. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* v. 32, n. 2, p. 113-21, 2007.

GARDETTE, V.; LAPEYRE-MESTRE, M.; COLEY, N.; CANTET, C.; MONTASTRUC, J.L.; VELLAS, B.; ANDRIEU, S. Antipsychotic use and mortality risk in community-dwelling Alzheimer's disease patients: evidence for a role of dementia severity. **Curr Alzheimer Res.** v. 9, n. 9, p. 1106-16, nov. 2012.

GISEV, N.; HARTIKAINEN, S.; CHEN, T.F.; KORHONEN, M.; BELL, J.S. Mortality associated with benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs among community-dwelling older people in Finland: a population-based retrospective cohort study. **Can J Psychiatry.** v. 56, n. 6, p. 377-81.

GOKULA, M.; HOLMES, H.M. Tools to reduce polypharmacy. **Clin Geriatr Med.** v. 28, n. 2, p. 323-41, 2012.

GOLDENBERG, D.L.; BURCKHARDT, C.; CROFFORD, L. Management of fibromyalgia syndrome. **JAMA.** v. 292, n. 19, p. 2388-95, 2004.

GUPTA, M.; AGARWAL, M. Understanding medication errors in the elderly. **NZMJ.** v. 126, n. 1385, p. 73-99, 2013.

HAMILTON, H.J.; GALLAGHER, P.F.; O'MAHONY, D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. **BMC Geriatrics.** v. 9, n. 5, 2009.

HOLT, S.; SCHMIEDL, S.; THURMANN, P.A. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS LIST. **Dtsch Arztebl Int.** v. 107, n. 31-32, p. 543-51, 2010.

HUANG, A.R.; MALLET, L.; ROCHEFORT, C.M.; EGUALE, T.; BUCKERIDGE, D.L.; TAMBLYN, R. Medication-related falls in the elderly – causative factors and preventive strategies. **Drugs Aging.** v. 29, n. 5, p. 359-76, 2012.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. 2013a. Síntese de indicadores sociais – uma análise das condições de vida da população brasileira 2013. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv66777.pdf>>. Acesso em: 08 de dez 2015.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. 2013b. Projeção da população do Brasil por sexo e idade: 2000-2060. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.shtm>. Acesso em: 03 de out 2014.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. 2014. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 – Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/default.shtm>>. Acesso em: 08 de dez. 2015.

JANSEN, P.A.; BROUWERS, J.R. Clinical pharmacology in old persons. **Scientifica**. v. 2012, Article ID 723678, 17 p.

JAUSSENT, I.; ANCELIN, M.L.; BERR, C.; PÉRÈS, K.; SCALI, J.; BESSET, A.; RITCHIE, K.; DAUVILLIERS, Y. Hypnotics and mortality in an elderly general population: a 12-year prospective study. **BMC Med**. v. 11, p. 212, 2013.

JELINEK, H.F.; WARNER, P. Digoxin therapy in the elderly: pharmacokinetic considerations in nursing. **Geriatr Nurs**. v. 32, n. 4, p. 263-9, 2011.

KACHRU, N.; CARNAHAN, R.M.; JOHNSON, M.L.; APARASU, R.R. Potentially inappropriate anticholinergic medication use in community-dwelling older adults: a national cross-sectional study. **Drugs Aging**. v. 32, n. 5, p. 379-89, 2015.

KAESLI, L.Z.; WASILEWSKI-RASCA, A.F.; BONNABRY, P.; VOGT-FERRIER, N. Use of transdermal drug formulations in the elderly. **Drugs Aging**. v. 25, n. 4, p. 269-80, 2008.

KLOTZ, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. v. 41, n. 2, p. 67-76, 2009.

KOYAMA, A.; STEINMAN, M.; ENSRUD, K.; HILLIER, T.A.; YAFFE, K. Long-term cognitive and functional effects of potentially inappropriate medications in older women. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. v. 69, n. 4, p. 423-9, 2014.

LADER, M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? **Br. J. Clin Pharmacol** v. 77, n. 2, p. 295-301, fev. 2014.

LANGBALLE, E.M.; ENGDahl, B.; ORDENG, H.; BALLARD, C.; AARSLAND, D.; SELBARK, G. Short- and long-term mortality risk associated with the use of antipsychotics among 26,940 dementia outpatients: a population-based study. **Am J Geriatr Psychiatry**. v. 22, n. 4, p. 321-31, abr. 2014.

LAROCHE, M.L.; CHARMES, J.P.; NOUAILLE, Y.; PICARD, N.; MERLE, L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? **British Journal of Clinical Pharmacology**. v. 63, n. 2, p. 177-86, 2006.

LAU, D.T.; KASPER, J.D.; POTTER, D.E.; LYLES, A.; BENNETT, R.G. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. **Arch Intern Med.** v. 165, n. 1, p. 68-74, 2005.

LEON, J. Paying attention to pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms to progress in the area of anticholinergic use in geriatric patients. **Curr Drug Metab.** v. 12, n. 7, p. 635-46, 2011.

LIMA-COSTA, M.F.; FIRMO, J.O.A.; UCHOA, E. Cohort profile: The Bambuí (Brazil) Cohort Study of Ageing. **Int J Epidemiol.** v. 40, p. 862-7, 2011.

LIMA-COSTA, M.F.F. A saúde dos adultos na Região Metropolitana de Belo Horizonte: um estudo epidemiológico de base populacional. Belo Horizonte: Núcleo de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento, Fundação Oswaldo Cruz/Universidade Federal de Minas Gerais; 2004.

LIMA-COSTA, M.F.; UCHOA, E.; GUERRA, H.L.; FIRMO, J.O.A.; VIDIGAL, P.G.; BARRETO, S.M. The Bambuí health and ageing study (BHAS): methodological approach and preliminary results of a population-based cohort study of the elderly in Brazil. **Rev Saúde Pública.** v. 34, p. 126-35, 2000.

LIN, H.Y.; LIAO, C.C.; CHENG, S.H.; WANG, P.C.; HSUEH, Y.S. Association of potentially inappropriate medication use with adverse outcomes in ambulatory elderly patients with chronic diseases: experience in a Taiwanese medical setting. **Drugs Aging.** v. 25, n. 1, 2008.

LOYOLA-FILHO, A.I.; UCHÔA, E.; FIRMO, J.O.A.; LIMA-COSTA, M.F. Influência da renda na associação entre disfunção cognitiva e polifarmácia: Projeto Bambuí. **Rev Saúde Pública.** v. 42, p. 89-99, 2008.

LU, W.H.; WEN, Y.W.; CHEN, L.K.; HSIAO, F.Y. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. **CMAJ.** v. 187, n. 4, p. E130-7, 2015.

MAHER, R.L.; HANLON, J.T.; HAJJAR, E.R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. **Expert Opin Drug Saf.** v. 13, n. 1, p. 57-65, 2014.

MATANOVIC, S.M.; VLAHOVIC-PALCEVSKI, V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. **Eur J Clin Pharmacol.** v. 68, p. 1123-38, 2012.

MEDINA-CHÁVEZ, J.H.; FUENTES-ALEXANDRO, S.A.; GIL-PALAFOX, I.B.; ADAME-GALVÁN, L.; SOLÍS-LAM, F.; SÁNCHEZ-HERRERA, L.Y.; SÁNCHEZ-NARVÁEZ, F.; INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. Clinical practice guideline. Diagnosis and treatment of insomnia in the elderly. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc.** v. 52, n. 1, p. 108-19, jan.-fev. 2014.

MENDES, A.C.; SÁ, D.A.; MIRANDA, G.M.D.; LYRA, T.M.; TAVARES, R.A.W. Assistência pública de saúde no contexto da transição demográfica brasileira: exigências atuais e futuras. **Cad Saúde Pública.** v. 28, n. 5, p. 955-64, 2012.

MOMIN, T.G.; ANDYA, R.N.; RANA, D.A.; PATEL, V.J. Use of potentially inappropriate medications in hospitalized elderly at a teaching hospital: a comparison between Beers 2003 and 2012 criteria. **Indian J Pharmacol**. v. 45, n. 6, p. 603-7, 2013.

MONTEIRO, M. As transições demográfica e epidemiológica no Brasil. **Acta Paulista de Enfermagem**. v. 13, n. especial, Pt. I, p. 65-76, 2000.

MORIARTY, F.; BENNETT, K.; FAHEY, T.; KENNY, R.A.; CAHIR, C. Longitudinal prevalence of potentially inappropriate medicines and potential prescribing omissions in a cohort of community-dwelling older people. **Eur J Clin Pharmacol**. v. 71, n. 4, p. 473-82, 2015.

MORIN, L.; FASTBOM, J.; LAROCHE, M.L.; JOHNELL, K. Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. **Br J Clin Pharmacol**. v. 80, n. 2, p. 315-24, 2015.

MURA, T.; PROUST-LIMA, C.; AKBARALY, T.; AMIEVA, H.; TZOURIO, C.; CHEVASSUS, H.; PICOT, M.C.; JACQUMIN-GADDA, H.; BERR, C. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the three-city study. **Eur Neuropsychopharmacol**. v. 23, n. 3, p. 212-23, 2013.

MUSU, M.; FINCO, G.; ANTONUCCI, R.; POLATI, E.; SANNA, D.; EVANGELISTA, M.; RIBUFFO, D.; SCHWEIGER, V.; FANOS, V. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. v. 15, n. 12, p. 1461-72, 2011.

NAPOLITANO, F.; IZZO, M.T.; DI GIUSEPPE, G.; ANGELILLO, I.F. Frequency of inappropriate medication prescription in hospitalized elderly patients in Italy. **PLoS One**. v. 8, n. 12, e82359, 2013.

NAUGLER, C.T.; BRYMER, C.; STOLEE, P.; ARCESE, Z.A. Development and validation of an Improving Prescribing in the Elderly Tool. **Canadian Journal of Clinical Pharmacology**. v. 7, n. 2, p. 103-7, 2000.

NARAYAN, S.W.; NISHTALA, P.S. Prevalence of potentially inappropriate medicine use in older New Zealanders: a population-level study using the updated 2012 Beers criteria. **J Eval Clin Pract**. v. 21, n. 4, p. 633-41, 2015.

NERI, A.L.; YASSUDA, M.S.; ARAÚJO, L.F.; EULÁLIO, M.C.; CABRAL, B.E.; SIQUEIRA, M.E.C.; SANTOS, G.A.; MOURA, J.G.A. Metodologia e perfil sociodemográfico, cognitivo e de fragilidade de idosos comunitários de sete cidades brasileiras: Estudo FIBRA. **Cad Saude Publica**. v. 29, n. 4, p. 778-92, 2013.

NISHTALA, P.S.; BAGGE, M.L.; CAMPBELL, A.J.; TORDOFF, J.M. Potentially inappropriate medicines in a cohort of community-dwelling older people in New Zealand. **Geriatr Gerontol Int**. v. 14, n. 1, p. 89-93, 2014.

NÓBREGA, O.T.; KARNIKOWSKI, M.G.O. A terapia medicamentosa no idoso: cuidados na medicação. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 10, n. 2, p. 303-13, 2005.

O'BRIEN, R.; HUNT, K.; HART, G. 'It's caveman stuff, but that is to a certain extent how guys still operate': men's accounts of masculinity and help seeking. **Soc Sci Med**. v. 61, n. 3, p. 503-16, 2005.

O'MAHONY, D.; O'SULLIVAN, D.; BYRNE, S.; O'CONNOR, M.N.; RYAN, C.; GALLAGHER, P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*. v. 44, n. 2, p. 213-8, 2015.

O'MAHONY, D.; GALLAGHER, P. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age and Ageing*. v. 37, n. 2, p. 138-141, 2008.

O'MAHONY, D.O.; GALLAGHER, P.; RYAN, C.; BYRNE, S.; HAMILTON, H.; BARRY, P.; O'CONNOR, M.; KENNEDY, J. STOPP & START criteria: a new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. **European Geriatric Medicine**. v. 1, n. 1, p. 45-51, 2008.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Envelhecimento ativo: uma política de saúde/ World Health Organization**. Tradução Suzana Gontijo. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. 60 p.

O'SULLIVAN, D.P.; O'MAHONY, D.; PARSONS, C.; HUGHES, C.; MURPHY, K.; PATTERSON, S.; BYRNE, S. A prevalence study of potentially inappropriate prescribing in Irish long-term care residents. **Drugs Aging**. v. 30, n. 1, p. 39-49, 2013.

PAGE, R.L.; LINNEBUR, S.A.; BRYANT, L.L.; RUSCIN, J.M. Inappropriate prescribing in hospitalized elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solution. **Clin Interv Aging**. v. 5, p. 75-87, 2010.

PARK, Y.; FRANKLIN, J.M.; SCHENEWEISS, S.; LEVIN, R.; CRYSTAL, S.; GERHARD, T.; HUBRECHTS, K.F. Antipsychotics and mortality: adjusting for mortality risk scores to address confounding by terminal illness. **J Am Geriatr Soc**. v. 63, n. 3, p. 516-23, mar. 2015.

PASINA, L.; DJADE, C.D.; TETTAMANTI, M.; FRANCHI, C.; SALERNO, F.; CORRAO, S.; MARENGONI, A.; MARCUCCI, M.; MANNUCCI, P.M.; NOBILI, A. REPOSI Investigators. Prevalence of potentially inappropriate medications and risk of adverse clinical outcome in a cohort of hospitalized elderly patients: results from the REPOSI Study. **J Clin Pharm Ther**. v. 39, n. 5, p. 511-5, 2014.

PATTERSON, S.M.; HUGHES, C.; KERSE, N.; CARDWELL, C.R.; BRADLEY, M.C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. **Cochrane Database Syst Rev**. In: The Cochrane Library, n. 9, Art. No. CD008165. DOI: 10.1002/14651858.CD008165.pub5

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. 285-93, 2002.

PERSANTI, M.; CAPANNOLO, M.; TURCHETTI, M.; SERRONI, N.; BERARDIS, D.; EVANGELISTA, P.; COSTANTINI, P.; ORSINI, A.; ROSSI, A.; MAGGIO, R. Increase in mortality rate in patients with dementia treated with atypical antipsychotics: a

cohort study in outpatients in Central Italy. **Riv Psichiatri**. v. 49, n. 1, p. 34-40, jan.-fev. 2014.

POZZI, C.; LAPI, F.; MAZZAGLIA, G.; INZITARI, M.; BONCINELLI, M.; GEPPETTI, P.; MUGELLI, A.; MARCHIONNI, N.; BARI, M. Is suboptimal prescribing a risk factor for poor health outcomes in community-dwelling elders? The ICARe Dicomano study. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. v. 19, n. 9, p. 954-60, set. 2010.

PRICE, S.D.; HOLMAN, C.D.; SANFILIPPO, F.M.; EMERY, J.D. Association between potentially inappropriate medications from the Beers criteria and the risk of unplanned hospitalization in elderly patients. **Ann Pharmacother**. v. 48, n. 1, p. 6-16, 2014.

REICH, O.; ROSEMANN, T.; RAPOLD, R.; BLOZIK, E.; SENN, O. Potentially inappropriate medication use in older patients in Swiss managed care plans: prevalence, determinants and association with hospitalization. **PLoS One**. v. 9, n. 8, p. e105425, 2014.

RIBEIRO, A.L.; MARCOLINO, M.S.; PRINEAS, R.J.; LIMA-COSTA, M.F. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambui Cohort Study of Aging. **J Am Heart Assoc**. v. 3, n. 1, fev. 2014.

RIBEIRO, A.Q.; ARAÚJO, C.M.C.; ACURCIO, F.A.; MAGALHÃES, S.M.S.; CHAMOWICZ, F. Qualidade do uso de medicamentos por idosos: uma revisão dos métodos de avaliação disponíveis. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 10, n. 4, p. 1037-45, 2005.

ROLLASON, V.; VOGT, N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. **Drugs Aging**. v. 20, n. 11, p. 817-32, 2003.

ROSENBERG, P.B.; MIELKE, M.M.; HAN, D.; LEOUTSAKOS, J.S.; LYKETSOS, C.G.; RABINS, P.V. The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. **Int J Geriatr Psychiatry**. v. 27, n. 12, p. 1248-57, 2012.

ROZENFELD, S.; FONSECA, M.J.M.; ACURCIO, F.A. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. **Rev Panam Salud Publica**. v. 23, n. 1, p. 34-43, 2008.

SCARPIGNATO, C.; LANAS, A.; BLANDIZZE, C.; LEMS, W.F.; HERMANN, M.; HUNT, R.H. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis--an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. **BMC Medicine**. v. 13, p. 55, 2015.

SERGI, G.; DE RUI, M.; SARTI, S.; MANZATO, E. Polypharmacy in the elderly: can comprehensive geriatric assessment reduce inappropriate medication use? **Drugs Aging**. v. 28, n. 7, p. 509-18, 2011.

SHAH, M.; AVGIL TSADOK, M.; JACKEVICIUS, C.A.; ESSEBAG, V.; BEHLOULI, H.; PILOTE, L. Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause

mortality in patients ≥ 65 years of age with versus without heart failure. **Am J Cardiol.** v. 114, n. 3, p. 401-6, ago. 2014

SHELTON, P.S.; FITSCH, M.A.; SCOTT, M.A. Assessing medication appropriateness in the elderly. **Drugs & Aging.** v. 16, n. 6, p. 437-50, 2000.

SHI, S.; FLOTZ, U. Age-related changes in pharmacokinetics. **Curr Drug Metab.** v. 12, n. 7, p. 601-10, 2011.

SLANEY, H., MACAULEY, S.; IRVINE-MEEK, J.; MURRAY, J. Application of the Beers Criteria to Alternate Level of Care Patients in Hospital Inpatient Units. **Can J Hosp Pharm.** v. 68, n. 3, p. 218-25, 2015.

SPANEMBERG, L.; NOGUEIRA, E.L.; SILVA, C.T.B.; DARGÉL, A.A.; MENEZES, F.S.; CATALDO-NETO, A. High prevalence and prescription of benzodiazepines for elderly: data from psychiatric consultation to patients from an emergency room of a general hospital. **Gen Hosp Psychiatry.** v. 33, n. 1, p. 45-50, 2011.

SPINEWINE, A.; SCHMADER, K.E.; BARBER, N.; HUGHER, C.; LAPANE, K.L.; SWINE, C.; HANLON, J.T. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimized? **The Lancet.** v. 370, n. 9582, p. 173-84, 2007.

STEINBERG, B.A.; BRODERICK, S.H.; LOPES, R.D.; SHAW, L.K.; THOMAS, K.L.; DEWALD, T.A.; DAUBERT, J.P.; PETERSON, E.D.; GRANGER, C.B.; PICCINI, J.P. Use of antiarrhythmic drug therapy and clinical outcomes in older patients with concomitant atrial fibrillation and coronary artery disease. **Europace.** v. 16, n. 9, p. 1284-90, set. 2014.

TRIFIRÓ, G.; SPINA, E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. **Curr Drug Metab.** v. 12, n. 7, p. 611-20, 2011.

TOSATO, M.; LANDI, F.; MARTONE, A.M.; CHERUBINI, A.; CORSONELLO, A.; VOLPATO, S. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. **Age Ageing.** v. 43, n. 6, p. 767-73, 2014.

TURAKHIA, M.P.; SANTANGELI, P.; WINKELMAYER, W.C.; XU, X.; ULLAL, A.J.; THAN, C.T.; SCHMITT, S.; HOLMES, T.H.; FRAYNE, S.M.; PHIBBS, C.S.; YANG, F.; HOANG, D.D.; HO, P.M.; HEIDENREICH, P.A. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. **J Am Coll Cardiol.** v. 64, n. 7, p. 660-8, ago. 2014.

UNDELA, K.; BANSAL, D.; D'CRUZ, S.; SACHDEV, A.; TIWARI, P. Prevalence and determinants of use of potentially inappropriate medications in elderly inpatients: a prospective study in a tertiary healthcare setting. **Geriatr Gerontol Int.** v. 14, n. 2, p. 251-8, 2014.

VASCONCELOS, A.M.N.; GOMES, M.M.F. Demographic transition: the Brazilian experience. **Epidemiol Serv Saude.** v. 21, n. 4, p. 539-48, 2012.

VERAS, R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. **Revista de Saúde Pública.** v. 43, n. 3, p. 548-54, 2009

VIEIRA DE LIMA, T.J.; GARBIN, C.A.; GARBIN, A.J.; SUMIDA, D.H.; SALIBA, O. Potentially inappropriate medications used by the elderly: prevalence and risk factors in Brazilian care homes. **BMC Geriatr.** v. 30, n. 13, p. 52, 2013.

WENNBERG, A.M.; CANHAM, S.L.; SMITH, M.T.; SPIRA, A.P. Optimizing sleep in older adults: treating insomnia. **Maturitas.** v. 76, n. 3, p. 247-52, 2013.

WONG, L.L.R.; CARVALHO, J.A. O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. **Revista Brasileira de Estudos de População.** v. 23, n. 1, p. 5-26, 2006.

ZHONG, W.; MARADIT-KREMERS, H.; ST SAUVER, J.L.; YAWN, B.P.; EBBERT, J.O.; ROGER, V.L.; JACOBSON, D.J.; MCGREE, M.E.; BRUE, S.M.; ROCCA, W.A. Age and sex patterns of drug prescribing in a defined American population. *Mayo Clin Proc.* v. 88, n. 7, p. 697-707, 2013.