

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA**

**LUÍSA SCHEER ELY**

**Estudo dos anti-inflamatórios e analgésicos  
utilizados pelos idosos da Estratégia Saúde da  
Família de Porto Alegre**

Porto Alegre

2014

LUÍSA SCHEER ELY

**Estudo dos anti-inflamatórios e analgésicos utilizados pelos idosos da  
Estratégia Saúde da Família de Porto Alegre**

Tese apresentada como requisito parcial  
para obtenção do título de Doutor pelo  
Programa de Pós-Graduação em  
Gerontologia Biomédica da Pontifícia  
Universidade Católica do Rio Grande do  
Sul.

Orientador - Prof. Dr. Geraldo Attilio De Carli

Co-orientadora - Prof. Dra. Fernanda Bueno Morrone

Porto Alegre

2014

E52e Ely, Luísa Scheer

Estudo dos anti-inflamatórios e analgésicos utilizados pelos idosos da Estratégia Saúde da Família de Porto Alegre / Luísa Scheer Ely. - Porto Alegre: PUCRS, 2014.

115 f.: il.; tab. Inclui artigo publicado no periódico Revista Brasileira de Farmácia e dois artigos encaminhados para publicação.

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Attilio De Carli.  
Co-orientadora: Prof. Dra. Fernanda Bueno Morrone.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica.

1. IDOSOS. 2. ANTI-INFLAMATÓRIOS. 3. ANALGÉSICOS. 4. REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS. 5. MARCADORES BIOLÓGICOS. 6. ANTIOXIDANTES. 7. ESTUDO TRANSVERSAL. I. De Carli, Geraldo Attilio. II. Morrone, Fernanda Bueno. III. Título.

**CDD** 618.97

**CDU** 615:613.98(043.2)

**NLM** WT 100

LUÍSA SCHEER ELY

**Estudo dos anti-inflamatórios e analgésicos utilizados pelos idosos da  
Estratégia Saúde da Família de Porto Alegre**

Tese apresentada como requisito parcial  
para obtenção do título de Doutor pelo  
Programa de Pós-Graduação em  
Gerontologia Biomédica da Pontifícia  
Universidade Católica do Rio Grande do  
Sul.

Aprovada em 27 de agosto de 2014.

**BANCA EXAMINADORA:**

Prof. Dra. Mirna Bainy Leal

UFRGS

Profa. Dra. Maria Martha Campos

PUCRS

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider

PUCRS

Prof. Dr. Irenio Gomes

PUCRS

Suplente

## AGRADECIMENTOS

Minha história no Instituto de Geriatria e Gerontologia (IGG) da PUCRS iniciou em 2007. Ainda acadêmica de Farmácia, iniciei como Bolsista de Iniciação Científica. Desde então, aprendi muito sobre o “envelhecer” e sobre pesquisa. Hoje vejo o quanto cresci pessoal e profissionalmente. Diversas pessoas participaram desta trajetória, e a elas devo meu “Muito obrigada!”.

Agradeço ao meu orientador, Prof. De Carli, que me acolheu desde aquele ano de 2007, como meu orientador de iniciação científica, mestrado e doutorado. Obrigada pelo apoio, pela confiança e por todos os ensinamentos.

À minha co-orientadora, Prof<sup>a</sup>. Fernanda Morrone, agradeço por acompanhar minha vida acadêmica desde a graduação, por ter me indicado como bolsista de iniciação científica no IGG e, principalmente, pelas contribuições neste trabalho.

À minha grande amiga e colega Paula Engroff, que me acompanhou desde sempre nesta longa jornada, agradeço imensamente pelo incansável apoio! Foram tantos os momentos de aprendizado, pesquisa, trocas de experiências e confraternização. Agradeço pela amizade e carinho, pelos conselhos, pelas revisões e por ter compartilhado comigo tantos momentos marcantes em minha vida como pesquisadora.

À querida amiga e colega Vanessa Sgnaolin, agradeço por ser sempre tão prestativa, pelos inúmeros conselhos, pelas experiências compartilhadas, pelos momentos vividos durante todos esses anos e, principalmente, pela amizade construída.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, agradeço pela contribuição ao meu crescimento pessoal e profissional, em especial: Prof. Alfredo Cataldo Neto, Prof. Angelo Bós, Prof<sup>a</sup>. Carla Schwanke, Prof. Claus Stöbaus, Prof. Irenio Gomes, Prof. Geraldo De Carli, Prof<sup>a</sup>. Jociane Myskiw, Prof. José Goldim, Prof. Newton Terra, Prof. Rodolfo Schneider e Prof. Yukio Moriguchi.

Agradeço a toda a equipe do EMI-SUS. Obrigada pela construção deste estudo maravilhoso e pelos momentos de pesquisa tão agradáveis.

Aos idosos participantes desta pesquisa, às equipes das ESF participantes deste projeto e aos Agentes Comunitários de Saúde, o meu “Muito obrigada!”.

Ao Prof. Irenio Gomes, coordenador deste projeto, agradeço pelo essencial apoio durante esses anos, pelos ensinamentos como pesquisador e como pessoa, pelas inúmeras contribuições neste trabalho e pela amizade.

À Prof<sup>a</sup>. Maria Gabriela Gottlieb, obrigada pelo apoio e pelas excelentes contribuições para a finalização deste trabalho.

Às secretárias do IGG, Nair Mônica e Cletiane, sempre muito prestativas, agradeço pelo apoio e incentivo durante esses anos.

Agradeço à maravilhosa equipe do LABGEMP: alunas de iniciação científica Aline Bueno, Camila Andrade, Camila Bürgie, Cristiane Alves, Fabiana Goularte, Gabriele Cardoso, Júlia Reck, Luciana Velho, Samilla R. Guiselli; colegas de pós-graduação Anne Larré, Anelise Crippa, Camila Jacondino, Carina Duarte Venturini, Eduardo Lopes Nogueira, Fernanda Loureiro e Pedro Buffon. Obrigada pela realização desta pesquisa com tanta competência e por todos os conselhos e momentos de confraternização.

Agradeço à banca examinadora, pelo aceite ao convite.

Agradeço imensamente ao meu pai, Telmo, e à minha mãe, Clara, pela educação e pelos valores que sempre me deram. Obrigada pelo carinho, amor, paciência, incentivo e apoio incondicional durante toda esta caminhada. Vocês foram essenciais para a conquista deste título. Amo vocês!

À minha irmã Carolina, que tanto amo, agradeço pelo amor e carinho que só uma pequena grande irmã pode dar e também pelos momentos de descontração.

Ao meu namorado e sempre amigo, Bruno, agradeço pela compreensão e pela imensa paciência ao longo desta jornada. Obrigada por todo o carinho, pelo apoio e por estar sempre ao meu lado, me incentivando, me estimulando e me entendendo. Eu te amo!

Agradeço aos meus avós, Norberto e Clarissa, que me deram tanto apoio durante todos esses anos. Desde a graduação, acompanharam todos os meus passos, sempre com muito carinho e me incentivando em todos os momentos. Amo vocês!

Aos meus familiares e amigos, agradeço pelo apoio e pelas palavras de incentivo e amizade.

Enfim, agradeço a todos que possam ter contribuído para a realização deste trabalho e para a conquista deste título.

## RESUMO

**Introdução:** A alta prevalência de uso de anti-inflamatórios e analgésicos por idosos é amplamente discutida na literatura devido aos riscos de efeitos adversos, iatrogenias e interações medicamentosas, uma vez que a maioria dos idosos é polimedicada. A dor é um dos principais motivos de uso desses medicamentos, principalmente devido ao alto índice de artrose, artrite e reumatismo nessa população. A prescrição de anti-inflamatórios e analgésicos em idosos deve ser individualizada, pois a farmacocinética e a farmacodinâmica desses fármacos sofrem alterações no organismo idoso, podendo causar inúmeros efeitos adversos. Apesar de todos esses indicativos, muitos estudos vêm apontando uma possível ação antioxidante dos anti-inflamatórios. A literatura tem sugerido que os anti-inflamatórios induzem à geração de espécies reativas de oxigênio, contudo outros estudos demonstram que também podem desempenhar uma atividade antioxidante.

**Objetivo:** Estudar o uso de anti-inflamatórios e analgésicos pelos idosos que frequentam a Estratégia Saúde da Família (ESF) de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

**Métodos:** Estudo transversal coletado em uma amostra aleatória de idosos da ESF do município de Porto Alegre. Este estudo faz parte do “Estudo epidemiológico e clínico dos idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família do município de Porto Alegre (EMI-SUS)”, realizado durante o período de março de 2011 a dezembro de 2012. A coleta de dados foi realizada pelos Agentes Comunitários de Saúde, em visita domiciliar, por meio de questionário geral contendo dados sociodemográficos, condições de saúde, doenças crônicas e hábitos de vida dos idosos e uso de medicamentos. Para este estudo, foram incluídos os anti-inflamatórios e analgésicos conforme o sistema de classificação Anatomical Therapeutic Chemical. Foram coletados dados antropométricos dos idosos e para este estudo foi utilizado o índice de massa corporal (IMC). A coleta de sangue foi realizada posteriormente pela equipe do projeto na unidade de saúde onde os idosos estavam cadastrados. Foram determinados os níveis plasmáticos de marcadores oxidativos e inflamatórios, tais como insulina, HOMA-IR (homeostatic model assessment-insulin resistance), malondialdeído (MDA), habilidade de redução férrica plasmática ou “poder antioxidante” (FRAP), produto avançado da oxidação proteica (AOPP), interleucina-6 (IL-6) e proteína c reativa ultrasensível (PCR-US).

**Resultados:** Foram incluídos 758 idosos, com idade de 50 à 111 anos e a prevalência de uso de anti-inflamatórios e analgésicos foi de 28,8%. O paracetamol (67,9%) e o ibuprofeno

(31,7%) foram os medicamentos mais utilizados. O sexo feminino utilizava com maior frequência anti-inflamatórios e analgésicos ( $P=0,022$ ). Diante das variáveis de saúde, a autopercepção de saúde mostrou estar relacionada com o uso de anti-inflamatórios e analgésicos, sendo que, quanto pior a saúde relatada, maior o uso da terapêutica ( $P<0,001$ ). Entre as patologias descritas pelos idosos, a doença hepática ( $P=0,004$ ) e a artrose/artrite/reumatismo ( $P<0,001$ ) mostraram estar associadas ao uso de anti-inflamatórios e analgésicos. Foi observado que, quanto maior o uso de medicamentos em geral, maior o uso de anti-inflamatórios e analgésicos ( $P<0,001$ ). Quanto ao uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), verificou-se associação com as doenças gastrointestinais relatadas pelos idosos ( $P=0,042$ ). Quanto à associação dos AINEs com os marcadores oxidativos e inflamatórios, nada estatisticamente significativo foi encontrado.

**Conclusão:** Os resultados deste estudo mostram a utilização moderada de anti-inflamatórios e analgésicos pelos idosos da ESF de Porto Alegre. Sabe-se da importância desses medicamentos para o manejo da dor e da inflamação, podendo interferir na melhoria da qualidade de vida do idoso. Porém, a prescrição de anti-inflamatórios e analgésicos deve ser feita com muita cautela e de forma individualizada nos idosos. Quanto aos marcadores inflamatórios e oxidativos, é importante ressaltar que os efeitos fisiológicos dos AINEs nos marcadores do metabolismo oxidativo e inflamatório ainda são escassos e controversos. Entretanto, este é o primeiro estudo que demonstrou a ausência de associação do uso de AINEs com níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios e oxidativos, poder antioxidante e HOMA-IR.

**Palavras-chave:** Idoso, Anti-inflamatórios, Analgésicos, Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos, Marcadores Biológicos, Antioxidantes.



## ABSTRACT

**Background:** The high prevalence of anti-inflammatory and analgesic drug use by the elderly has been widely discussed in the literature because polymedication increases the risk of adverse effects and iatrogenic and drug interactions. Anti-inflammatory and analgesic drugs are primarily used to treat pain in the elderly, who are subject to high rates of arthrosis, arthritis and rheumatism. The prescription of anti-inflammatories and analgesics in the elderly should be individualized because the pharmacokinetics and pharmacodynamics of these drugs are altered in the elderly, which can cause numerous adverse effects. However, many studies have indicated a possible antioxidant action of anti-inflammatory drugs. Some studies have suggested that anti-inflammatory drugs induce the generation of reactive oxygen species, while other studies have demonstrated that they also have antioxidant activity.

**Aims:** We report the findings of a transversal study of the use of anti-inflammatory and analgesic drugs among a random sample of elderly patients at the Family Health Strategy (FHS) in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

**Methods:** This study is part of the “The multidimensional study of the elderly in the Family Health Strategy in Porto Alegre, Brazil (EMI-SUS)” conducted over the period of March 2011 to December 2012. Data collection was performed by community health workers at the subjects’ homes using a general questionnaire and included sociodemographic data, life conditions and habits, chronic diseases and drug use. For this study, the focus was on drugs classified as anti-inflammatory or analgesic drugs according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system recommended by the World Health Organization. Blood was subsequently collected by the project team at the healthcare unit where the elderly patients were registered. The plasma levels of oxidative and inflammatory markers such as insulin, homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), malondialdehyde (MDA), ferric reducing ability of plasma (FRAP), advanced oxidation protein products (AOPP), interleukin-6 (IL-6) and ultra-sensitivity C-reactive protein (PCR\_US) were determined. Anthropometric data were measured, but only body mass index (BMI) was used in this study.

**Results:** Among the 758 elderly patients included in this study, between 60 and 111 years old, with the prevalence of anti-inflammatory and analgesic drug use was 28.8%. Paracetamol (67.9%) and ibuprofen (31.7%) were the most commonly used drugs. Women used anti-inflammatory and analgesic drugs ( $P = 0.022$ ) more frequently than men. Self-rated health was related to the use of anti-inflammatory and analgesic drugs, i.e., the worse the reported

health, the greater the use of these drugs ( $P < 0.001$ ). Of the conditions described by the elderly, hepatic disease ( $P = 0.004$ ) and arthrosis/arthritis/rheumatism were associated with the use of anti-inflammatory and analgesic drugs. In addition, we observed that the higher the usage of medicines in general, the greater the use of anti-inflammatory and analgesic drugs ( $P < 0.001$ ). Gastric problems reported by this elderly cohort may be associated with chronic or occasional use of NSAIDs ( $P = 0.042$ ). There was no statistically significant association between the use of NSAIDs and oxidative or inflammatory markers.

**Conclusion:** This study demonstrates the moderate use of anti-inflammatory and analgesic drugs by elderly patients at the FHS in Porto Alegre. Although these medications are important for the management of pain and inflammation, they may interfere with the improvement of the quality of life of the elderly. Thus, anti-inflammatory and analgesic drugs should be prescribed very carefully and individually in the elderly. With regard to inflammatory and oxidative markers, it is important to emphasize that the physiological effects of NSAIDs on markers of inflammation and oxidative metabolism are poorly characterized and controversial. This is the first study to demonstrate a lack of association between NSAID use and plasma levels of oxidative, antioxidant and inflammatory markers or the HOMA-IR value.

**Keywords:** Aged, Anti-inflammatory, Analgesics, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Biological Markers, Antioxidants

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAS - Ácido Acetilsalicílico

ACS - Agente Comunitário de Saúde

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroidais ou aines

AOPP - Produto avançado da oxidação proteica

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

COX - Ciclooxigenase

DCNT - Doenças Crônicas Não Transmissíveis

EMI-SUS - Estudo epidemiológico e clínico dos idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família do município de Porto Alegre

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

ESF - Estratégia Saúde da Família

FDA - *Food and Drug Administration*

FRAP - Habilidade de redução férrica plasmática ou “poder antioxidante”

GD - Gerências Distritais

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IL-6 - Interleucina-6

IGG - Instituto de Geriatria e Gerontologia

IMC - Índice de Massa Corporal

LABGEMP - Laboratório de Bioquímica, Genética Molecular e Parasitologia

MDA - Malondealdeído

MPI - Medicamentos Potencialmente Inapropriados

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR\_US - Proteína C Reativa Ultrassensível

PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RS - Rio Grande do Sul

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## LISTA DE FIGURAS

### **Artigo 1: Uso de anti-inflamatórios e analgésicos em uma população de idosos da Estratégia Saúde da Família**

Figura 1 - Frequência do uso de anti-inflamatórios e analgésicos, conforme prescrição médica ou automedicação, nos idosos da Estratégia Saúde da Família (ESF) de Porto Alegre, entre 2011 e 2012. (Alguns indivíduos reportaram usar mais de uma classe de anti-inflamatórios ou analgésicos, enquanto outros não responderam a esse questionamento.).....59

Figura 2 - Frequência do uso de anti-inflamatórios e analgésicos conforme o uso contínuo ou se necessário, nos idosos da Estratégia Saúde da Família (ESF) de Porto Alegre, entre 2011 e 2012. (Alguns indivíduos reportaram usar mais de uma classe de anti-inflamatórios ou analgésicos, enquanto outros não responderam a esse questionamento.).....59

## LISTA DE TABELAS

### **Artigo 1: Uso de anti-inflamatórios e analgésicos em uma população de idosos da Estratégia Saúde da Família**

Tabela 1 – Distribuição das características sociodemográficas, de saúde e número de medicamentos na população e frequência de uso de anti-inflamatórios e analgésicos de acordo com essas variáveis em 758 idosos da Estratégia Saúde da Família (ESF) de Porto Alegre, entre 2011 e 2012.....57

Tabela 2 – Associação das variáveis sociodemográficas e de saúde de forma independente com o uso de anti-inflamatórios ou analgésicos na população de idosos da Estratégia Saúde da Família (ESF) de Porto Alegre, entre 2011 e 2012. Análise multivariada binária.....58

### **Artigo 2: The association between the chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and oxidative markers and antioxidant power in the elderly**

Table 1 - Association between sociodemographic variables and chronic diseases and the occasional or chronic use of NSAIDs in elderly patients at the Family Health Strategy of the municipality of Porto Alegre between the years 2011 and 2012. ....72

Table 2 - Association between the occasional and chronic use of NSAIDs and the mean plasma levels of oxidative and inflammatory markers and body mass index in elderly patients at the Family Health Strategy of the municipality of Porto Alegre between the years 2011 and 2012.....73

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>18</b>
2.1 TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA: ENVELHECIMENTO POPULACIONAL	18
2.2 ENTENDENDO O ENVELHECIMENTO HUMANO	19
2.3 DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS (DCNT)	21
2.4 USO DE MEDICAMENTOS NA POPULAÇÃO IDOSA	23
2.5 USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS	25
<b>2.5.1 Analgésicos não opioides</b>	<b>26</b>
<b>2.5.2 Analgésicos opioides</b>	<b>28</b>
<b>2.5.3 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)</b>	<b>29</b>
<b>2.5.4 Glicocorticoides</b>	<b>30</b>
2.6 USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS E BIOMARCADORES OXIDATIVOS E INFLAMATÓRIOS	31
<b>2.6.1 Biomarcadores oxidativos e inflamatórios</b>	<b>33</b>
2.6.1.1 Interleucina 6 (IL-6) e Proteína C Reativa Ultrassensível (PCR_US)	33
2.6.1.2 Malondealdeído (MDA)	34
2.6.1.3 Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance (HOMA-IR)	34
2.6.1.4 Produto avançado da oxidação proteica (AOPP) e Habilidade de redução férrica plasmática ou “poder antioxidante” (FRAP)	35
<b>3 JUSTIFICATIVA</b>	<b>35</b>
<b>4 OBJETIVOS</b>	<b>37</b>
4.1 OBJETIVO GERAL	37
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
<b>5 HIPÓTESES</b>	<b>38</b>
5.1 HIPÓTESES ALTERNATIVAS	38
5.2 HIPÓTESES NULAS	38
<b>6 MÉTODO</b>	<b>39</b>
6.1 DESENHO DO ESTUDO	39
6.2 POPULAÇÃO ESTUDADA	39
6.3 COLETAS DE DADOS	40
<b>6.3.1 Aplicação de questionário</b>	<b>40</b>
<b>6.3.2 Análise dos medicamentos</b>	<b>41</b>
<b>6.3.3 Coleta de sangue</b>	<b>41</b>
<b>6.3.4 Análise estatística</b>	<b>42</b>
6.3.4.1 Tamanho amostral	42
6.3.4.2 Banco de dados	42
6.3.4.3 Análise estatística dos dados	43
6.4 ASPECTOS ÉTICOS	43
<b>7 ARTIGO 1</b>	<b>44</b>
<b>8 ARTIGO 2</b>	<b>61</b>
<b>9 CONCLUSÃO</b>	<b>75</b>

<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>85</b>
<b>APÊNDICE A: ARTIGO PUBLICADO .....</b>	<b>86</b>
<b>APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>92</b>
<b>APÊNDICE C: QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO GLOBAL DO IDOSO .....</b>	<b>94</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO 1: APROVAÇÃO COMISSÃO CIENTÍFICA IGG .....</b>	<b>108</b>
<b>ANEXO 2: APROVAÇÃO CEP PUCRS .....</b>	<b>109</b>
<b>ANEXO 3: APROVAÇÃO CEP SMS PORTO ALEGRE .....</b>	<b>111</b>
<b>ANEXO 4: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1 .....</b>	<b>114</b>
<b>ANEXO 5: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1 .....</b>	<b>115</b>

# 1 INTRODUÇÃO

O Brasil, assim como a maioria dos países latino-americanos, vem sofrendo nas últimas décadas uma transição demográfica caracterizada pelo aumento expressivo da população idosa. Dados divulgados no Anuário Estatístico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram um aumento significativo do número de idosos.<sup>1</sup> No ano 2000, as pessoas com 60 anos de idade ou mais correspondiam a 8,6% da população, percentagem que passou para 10,8% em 2010, um crescimento relativo de 41% no período. As projeções para o ano 2050 são de cerca de 2 bilhões de pessoas com 60 anos ou mais no mundo, mais idosos do que crianças abaixo de 15 anos, sendo a maioria deles nos países em desenvolvimento.<sup>1,2</sup>

O aumento na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) é uma das principais características desse processo de transição epidemiológica. A prevalência de algumas dessas doenças eleva-se a partir dos 60 anos. Dados nacionais apontam que as DCNT respondem por 66,3% das patologias, enquanto as doenças infecciosas respondem por 23,5% e as causas externas, por 10,2%.<sup>3</sup>

As DCNT são as principais causas de morbimortalidade em idosos, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento, como o Brasil. Devido às DCNT, os idosos tomam vários medicamentos de forma contínua e concomitante. A multiplicidade de doenças e de fármacos, juntamente com as alterações relacionadas ao envelhecimento, desencadeia, frequentemente, graves interações medicamentosas e reações adversas nesses pacientes.<sup>4</sup>

Muitas das DCNT contribuem significativamente para o aparecimento de queixas de dor.<sup>5</sup> Estima-se que 80-85% dos indivíduos com mais de 65 anos apresentem pelo menos um problema significativo de saúde que os predisponha à dor.<sup>6</sup> A dor envolve componentes sensoriais, cognitivos e emocionais, que muitas vezes podem ser tratados com meios não farmacológicos, tendo o apoio de uma equipe multidisciplinar, porém o tratamento com medicamentos anti-inflamatórios ou analgésicos ainda é o mais utilizado.<sup>7</sup>

A prescrição de anti-inflamatórios e analgésicos em idosos deve ser individualizada. Esses medicamentos apresentam inúmeros efeitos adversos e interações medicamentosas. Além disso, a farmacocinética e a farmacodinâmica desses fármacos sofrem alteração no organismo idoso, devido às modificações fisiológicas ocorridas com o envelhecimento. O paracetamol é um analgésico muito utilizado pelos idosos, mas como possui um metabólito tóxico que pode ser acumulado no fígado, deve ser prescrito em doses reduzidas para idosos e para pacientes com doença hepática. O uso de analgésicos opioides pode causar constipação, depressão respiratória e delirium.<sup>8</sup> Quanto aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs),



está bem estabelecido o alto risco de toxicidade gastrointestinal e insuficiência renal em idosos, além de estarem relacionados a eventos cardiovasculares e a inúmeras interações medicamentosas.<sup>9</sup> Os anti-inflamatórios em geral devem ser evitados em pacientes idosos, principalmente com úlcera péptica, doença crônica no fígado, doença cardíaca ou hipertensão arterial sistêmica (HAS), e naqueles que utilizam medicamentos com ação antiagregante plaquetária, como o ácido acetilsalicílico (AAS), corticosteroides ou inibidores da recaptção da serotonina.<sup>10,11</sup> Os glicocorticoides também são muito prescritos para inflamação, principalmente em casos de osteoartrite, artrite reumatoide e doenças autoimunes, porém sua prescrição deve ser previamente avaliada, pois apresentam severos efeitos adversos, uma vez que interferem no metabolismo geral do organismo.<sup>12</sup> Além disso, também apresentam interações medicamentosas. Portanto, a prescrição de anti-inflamatórios e analgésicos deve ser feita com muita cautela nessa população, uma vez que os idosos utilizam grande número de medicamentos.

Apesar de todos esses indicativos, muitos estudos vêm apontando uma possível ação antioxidante dos anti-inflamatórios. A literatura tem sugerido que os AINEs induzem à geração de espécies reativas de oxigênio (EROs).<sup>13</sup> Contudo, alguns estudos demonstram o lado paradoxal dos AINEs, uma vez que também podem desempenhar uma atividade antioxidante.<sup>14-17</sup>

Os antioxidantes são capazes de sequestrar diretamente as EROs. Estudos mostram que os AINEs diminuem o estresse e o dano oxidativo quando administrados cronicamente, pois finalizam as reações de radicais livres e sequestram as EROs, protegendo assim os constituintes lipídicos da oxidação. Além disso, pesquisas sugerem que tenham um papel importante na prevenção de muitas doenças crônicas degenerativas.<sup>18</sup> Esta propriedade também pode ser atribuída à ação anti-inflamatória dessas substâncias por inibir as ciclooxigenases (COX).

Como citado anteriormente, anti-inflamatórios e analgésicos costumam ser utilizados com frequência por idosos. Portanto, é de extrema importância elucidar também o possível papel protetor desses medicamentos nas doenças crônicas associadas ao envelhecimento e a forma como eles atuam, estudando novos marcadores e sua participação no mecanismo de ação desses fármacos.

Essa tese tem por objetivo principal identificar a prevalência do uso de anti-inflamatórios e analgésicos pelos idosos da Estratégia Saúde da Família (ESF) de Porto Alegre. Os resultados desse estudo estão sendo apresentados na forma de dois artigos, submetidos para publicação nas revistas Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia e

Drugs & Aging. O artigo publicado, requisito para a defesa do doutorado, encontra-se no Apêndice A.

## **2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA: ENVELHECIMENTO POPULACIONAL**

Atualmente, chegar à velhice é uma realidade populacional, mesmo nos países mais pobres. Ainda que a melhora substancial dos parâmetros gerais de saúde observada no século XX esteja longe de se distribuir de forma equitativa em todos os países e contextos socioeconômicos, envelhecer não é mais um privilégio de poucos.<sup>19</sup>

Hoje existem cerca de 500 milhões de idosos, correspondendo aproximadamente a 8% da população mundial, sendo que a estimativa para 2030 é de 1 bilhão (13%) e para 2050 é de cerca de 2 bilhões de pessoas com 60 anos ou mais no mundo.<sup>20</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>21</sup>, considera como idoso, do ponto de vista cronológico, todo indivíduo com 65 anos ou mais de idade nos países desenvolvidos; para os países em desenvolvimento, como o Brasil, prevalece a idade de 60 anos ou mais.<sup>20</sup>

A velocidade do envelhecimento populacional é mais significativa nos países em desenvolvimento. No Brasil, as pessoas com 60 anos de idade ou mais, no ano 2000, correspondiam a 8,6% da população, percentagem que passou para 10,8% em 2010, o que corresponde a um crescimento relativo de 41% no período. Observa-se, por exemplo, que projeções de duas décadas atrás estimavam somente para 2020 a ultrapassagem dos 72 anos como esperança de vida dos brasileiros ao nascer, sendo que as atuais já colocam como 72,4 anos a expectativa de vida dos nascidos em 2006.<sup>20</sup>

Essa transição demográfica começou a ser observada a partir das décadas de 1960, com o declínio da mortalidade, e em 1980, com a queda da fecundidade. Esse fenômeno, iniciado nas regiões mais desenvolvidas, vem se estendendo a todas as regiões (urbanas ou rurais) e classes sociais.<sup>22</sup>

Como consequência, há o declínio relativo do número de jovens e o aumento da proporção de idosos no Brasil, apresentando uma pirâmide populacional semelhante à dos países europeus na atualidade, em que se observa um estreitamento da base e o alargamento progressivo das demais faixas da pirâmide.<sup>22,23</sup> As projeções mais conservadoras indicam que, em 2020, o Brasil será o sexto país do mundo em número de idosos, com um contingente

superior a 30 milhões de pessoas.<sup>19</sup> Projeta-se para o ano 2050 que mais de 23% da população brasileira será composta por idosos.<sup>20</sup>

Entretanto, apesar de o envelhecimento populacional ser uma constatação mundial, há uma acentuada diferença entre os continentes, países, estados e, até mesmo, cidades de uma mesma região, pois tal fenômeno costuma ocorrer em tempos diferentes, dependendo dos contextos histórico, socioeconômico e político de cada lugar.<sup>23</sup>

O Rio Grande do Sul (RS) foi um dos primeiros estados brasileiros a experimentar o aumento da longevidade e o envelhecimento da população. Somente nos últimos dez anos, o índice de pessoas com mais de 60 anos no RS cresceu 47%, enquanto o da população total brasileira ficou em apenas 15%. O contingente de idosos no RS está vivendo, em média, 75,5 anos, totalizando 1,4 milhão de pessoas (13,65% da população total do estado), segundo o censo do IBGE de 2010.<sup>1</sup> Dessa população, 56% têm entre 60 e 69 anos e, em relação ao sexo, a expectativa de vida para os homens passou de 63,6 anos, em 1972, para 65,1, em 1980, e para 71,4, em 2007. Entre as mulheres, a expectativa de vida passou de 70 anos para 72,9 e, depois, para 78,8.<sup>24</sup>

No Brasil, bem como no RS, as mulheres têm maior esperança de vida ao nascer, diferença que se situa em torno de oito anos. Como resultado, o número de mulheres idosas é superior ao de homens, sobretudo nas faixas de idade mais avançadas.<sup>24</sup>

O aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, da longevidade da população gaúcha se deve, em grande parte, ao controle das doenças infecciosas na infância, à queda da mortalidade infantil, devido a melhorias médico-sanitárias, e aos avanços científicos que promovem a descoberta de novas tecnologias e medicamentos que combatem a incidência, a prevalência e a mortalidade por DCNT, como ocorre no restante do país, de forma geral<sup>20,23,24</sup>

## 2.2 ENTENDENDO O ENVELHECIMENTO HUMANO

O envelhecimento humano está sujeito a influências intrínsecas (como a constituição genética individual, responsável pela longevidade máxima) e fatores extrínsecos, condizentes com as exposições ambientais que o indivíduo sofreu (tipo de dieta, sedentarismo, poluição, entre outros), os quais proporcionam uma grande heterogeneidade no envelhecimento. Além disso, o envelhecimento orgânico pode ser caracterizado como senescência (envelhecimento normal) ou senilidade (envelhecimento patológico).<sup>25</sup>

A diferença entre os processos de envelhecimento fisiológico (senescência) e patológico (senilidade) é bastante sutil. O envelhecimento é o processo que ocorre com a passagem do tempo a que todos os indivíduos são submetidos desde o nascimento.<sup>26</sup> É um processo dinâmico e progressivo, no qual ocorrem modificações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas que determinam a perda da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, ocasionando maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológicos, que terminam por levá-lo à morte.<sup>27</sup>

A senescência ocorre quando alterações fisiológicas e morfológicas advêm da falência ou morte celular, secundárias a processos adquiridos e/ou geneticamente programados. São alterações metabólicas e dos tecidos, sem que haja processo fisiológico associado.<sup>26,27</sup>

A senilidade é o somatório da senescência com mecanismos patológicos diversos (exposição ambiental, fatores genéticos e processos degenerativos), que culmina em perda funcional orgânica significativa, a ponto de ser definida como doença.<sup>26</sup>

Com o envelhecimento, o ser humano sofre várias alterações marcantes, entre as quais: embranquecimento dos cabelos e calvície (embora sejam características também vinculadas a aspectos étnicos, genéticos, sexuais e endócrinos); redução na estatura; aumento do diâmetro do crânio e aumento da amplitude do nariz e das orelhas (caracterizando a conformação facial do idoso). Também ocorre diminuição da espessura e perda da capacidade de sustentação da pele, o que leva ao surgimento de bolsas orbitais, enrugamento e aumento dos sulcos labiais; surgimento do arcus senilis (círculo branco em torno da córnea); alteração da cavidade bucal (perda da elasticidade da mucosa, queratinização e aumento da espessura do epitélio), com perda do paladar; desgaste dos dentes e modificação na língua, que perde grande quantidade de papilas. O envelhecimento também ocasiona mudanças na composição corpórea, geralmente com ganho de peso, devido ao aumento do tecido adiposo e à redução dos tecidos muscular e ósseo. A deposição do tecido adiposo ocorre em maior concentração no tronco e ao redor de vísceras como os rins e o coração.<sup>25,28</sup>

Atualmente, várias teorias são propostas para explicar a origem do fenômeno do envelhecimento, cada qual com um conjunto de conceitos, fatos e indicadores. As teorias biológicas do envelhecimento mais frequentemente apresentadas pertencem a dois grupos: teorias programadas e teorias estocásticas.<sup>29,30</sup>

Weinert e Timiras explicam que o postulado das teorias programadas é a existência de “relógios biológicos” que regulam o crescimento, a maturidade, a senescência e a morte. A premissa das teorias estocásticas é a identificação de agravos que induzem aos danos moleculares e celulares, aleatórios e progressivos. Weinert e Timiras ainda propõem dentro das teorias biológicas do envelhecimento as seguintes teorias e mecanismos:<sup>29,31</sup>

- **Evolutiva:** a seleção natural torna-se “negligente” com as mutações que afetam a saúde em idade avançada. Os genes benéficos na juventude tornam-se deletérios na fase pós-reprodutiva. As células somáticas são mantidas somente para assegurar o êxito na reprodução, tornando-se descartáveis após esse período.
- **Molecular-celular:**
  - Erro-catastrófico: declínio na fidelidade da expressão genética, que resulta na autoamplificação de erros na síntese proteica.
  - Mutações somáticas: os danos moleculares acumulam-se principalmente no DNA.
  - Senescência celular/telômeros: a senescência celular pode ser decorrente do encurtamento dos telômeros.
  - Radicais livres/DNA: o metabolismo oxidativo produz radicais livres altamente reativos que, subsequentemente, causam danos nos lipídios, nas proteínas e no mtDNA.
  - Glicosilação/ligações cruzadas: o acúmulo de glicosilação nas proteínas da matriz extracelular tem consequências deletérias e contribui para o envelhecimento.
  - Morte celular: a morte celular programada ocorre por eventos genéticos ou em decorrência de crise no genoma.
- **Sistêmica:** alterações no controle neuroendócrino da homeostase resultam em mudanças fisiológicas relacionadas à idade; declínio da função imune associado ao envelhecimento resulta em incidência maior de doenças autoimunes; há um potencial de energia para o metabolismo de cada organismo vivo.

O envelhecimento é um fenômeno complexo que envolve inúmeros fatores, por isso a existência de várias hipóteses e teorias tentando explicá-lo. As teorias biológicas explicam algumas características do envelhecimento, mas os múltiplos mecanismos envolvidos no processo ainda não são completamente conhecidos.<sup>23</sup>

### 2.3 DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS (DCNT)

Juntamente com o aumento da população idosa, as doenças próprias do envelhecimento passaram a ganhar maior expressão no conjunto da sociedade. As DCNT são as principais

causas de morbimortalidade em indivíduos com idade acima de 60 anos, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento, como o Brasil.<sup>4</sup>

Atualmente, as DCNT são responsáveis por 60% de todo o ônus decorrente de doenças no mundo. Seu crescimento é tão vertiginoso que, para o ano 2020, estima-se que 80% da carga de doença dos países em desenvolvimento devam advir de problemas crônicos.<sup>32</sup>

A prevalência de algumas dessas doenças eleva-se a partir dos 60 anos, destacando-se: doenças osteoarticulares, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doenças respiratórias crônicas, doença cerebrovascular, doenças mentais e psiquiátricas e câncer.<sup>3,19</sup> A maioria das DCNT não tem cura, mas várias podem ser prevenidas ou controladas por meio de detecção precoce, adoção de dieta, hábitos saudáveis, prática de exercícios e acesso a tratamento adequado. Muitas condições crônicas estão ligadas a uma sociedade em envelhecimento, mas também a escolhas de estilo de vida, como tabagismo, consumo de álcool, comportamento sexual, dieta inadequada e inatividade física, além da predisposição genética. O que elas têm em comum é o fato de precisarem de uma resposta complexa e de longo prazo, coordenada por profissionais da saúde de formações diversas, com acesso aos medicamentos e equipamentos necessários, estendendo-se à assistência social.<sup>33</sup>

A OMS define o gerenciamento das DCNT como a “gestão contínua de condições durante um período de anos ou décadas”.<sup>34</sup> A prevenção de doenças e a manutenção da saúde, da independência e da autonomia, além do retardamento de enfermidades e fragilidades, em uma população mais idosa, serão os maiores desafios relacionados à saúde, decorrentes do envelhecimento da população. Assim, qualquer política social e de saúde destinada aos idosos deve levar em conta a promoção da saúde e a manutenção da capacidade funcional.<sup>35</sup>

Estima-se que 63% das mortes, atualmente, ocorram por DCNT, sendo que, no Brasil, as DCNT que mais matam são as doenças cardiovasculares (31,3%), o câncer (16,2%), as doenças respiratórias crônicas (5,8%) e o diabetes mellitus (5,2%).<sup>33,35</sup> Por isso, os quatro fatores de risco com maior influência no aparecimento dessas doenças serão combatidos de forma prioritária até 2022: tabagismo, consumo abusivo de álcool, inatividade física e hábitos alimentares não saudáveis. Assim, não basta aumentar os anos de vida, é preciso aumentar os anos saudáveis de vida, e para isso a promoção da saúde tem que começar cedo.<sup>33</sup>

Estudos recentes têm mostrado que as DCNT, bem como suas incapacidades, não são consequências inevitáveis do envelhecimento. A prevenção é efetiva em qualquer nível, mesmo nas fases mais tardias da vida. Portanto, a ênfase na prevenção é a chave para se mudar o quadro atual.<sup>19,35</sup>

O envelhecimento bem-sucedido não está ligado diretamente à ausência de doenças crônicas, mas sim à qualidade de vida obtida através da funcionalidade preservada. Mesmo

sendo portador de doenças crônicas, o idoso pode ser considerado saudável quando é capaz de exercer suas atividades de forma independente e autônoma.<sup>26</sup>

## 2.4 USO DE MEDICAMENTOS NA POPULAÇÃO IDOSA

A utilização de grande número de medicamentos no Brasil é amplamente observada entre indivíduos com 60 anos ou mais. Além dos fatores clínicos que fazem com que os idosos necessitem de farmacoterapia, outros fatores podem estar associados ao uso exagerado de medicamentos, sendo um dos principais a ideia impregnada na sociedade de que a única possibilidade de se ter saúde é “consumindo” saúde. Isso implica consumir medicamentos, importante símbolo de saúde em nossa sociedade.<sup>36</sup>

Diversos estudos mostram alterações nos parâmetros farmacocinéticos em decorrência do envelhecimento.<sup>36-39</sup> A capacidade de absorção de fármacos diminui devido às alterações do pH gástrico e à redução do fluxo sanguíneo no trato gastrintestinal e no baço. A distribuição dos fármacos é alterada devido à redução da massa magra, da água corporal, da concentração sérica de albumina e das proteínas totais do soro, além do aumento da gordura corporal e da permeabilidade da barreira hematoencefálica. O metabolismo e a eliminação dos fármacos também sofrem alterações com o avanço da idade.<sup>37,38</sup> O idoso apresenta, respectivamente, alteração na atividade das enzimas do complexo P450 oxidase e diminuição da função renal, culminando em acentuada queda da taxa de filtração glomerular. Por todos esses fatores, a biodisponibilidade, o volume de distribuição, o *clearance* e o tempo de meia-vida dos fármacos são modificados com o envelhecimento. As drogas hidrossolúveis se tornam mais concentradas, ao passo que as lipossolúveis podem ter aumento da meia-vida devido à lenta liberação do tecido adiposo.<sup>38,39</sup>

O número de medicamentos, a complexidade dos regimes terapêuticos, especialmente na vigência de comorbidades, e as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes ao processo de envelhecimento são elementos que aumentam a vulnerabilidade desse grupo etário aos eventos adversos a medicamentos, seja por reações adversas a medicamentos, seja por interações medicamentosas. Os eventos adversos a medicamentos podem comprometer a capacidade funcional dos idosos expostos à polifarmácia, além de representarem um excesso de custo para o sistema de saúde.<sup>40</sup>

Diversos estudos farmacoepidemiológicos realizados em cidades brasileiras mostram que a prevalência de uso de medicamentos por idosos tem variado entre 70-92%, com média

de utilização entre dois e cinco medicamentos por pessoa.<sup>41-43</sup> Esse perfil de uso de medicamentos é também comparável aos resultados descritos em países desenvolvidos. Uma maior utilização de medicamentos pela população idosa é esperada em função da maior ocorrência de DCNT nesta faixa etária, mas seu consumo elevado sugere a contribuição do valor simbólico do medicamento, que propicia a medicalização, bem como a baixa frequência de uso de recursos não farmacológicos para o tratamento de problemas de saúde.<sup>44-46</sup>

O risco de reações adversas a medicamentos aumenta de três a quatro vezes em pacientes submetidos à polifarmácia, podendo imitar síndromes geriátricas ou causar quadros de confusão, incontinências e quedas. O uso simultâneo de medicamentos pode elevar em até 100% o risco de interações medicamentosas graves.<sup>37</sup> Segundo Woodward (2003),<sup>47</sup> a incidência de erros de medicação como consequência da polifarmácia é de 15% quando o idoso utiliza um medicamento, elevando-se para 35% quando o número for igual ou superior a quatro.

A tentativa de tratar todos os sintomas com medicamentos leva à utilização exagerada de princípios ativos, interações medicamentosas, dosagens erradas e uso de medicamentos da mesma classe farmacológica. Dessa forma, há prescrições redundantes, contendo fármacos desnecessários, responsáveis pelo aumento de efeitos adversos e complicações em longo prazo.<sup>48,49</sup>

Quanto às distorções na prescrição, é possível afirmar que, mais do que em qualquer outro grupo etário, os medicamentos são indicados para os idosos sem haver clara correspondência entre a doença e a ação farmacológica.<sup>43,44</sup> Há fármacos potencialmente contraindicados para idosos, entre os quais os benzodiazepínicos, os hipoglicemiantes orais de meia-vida longa, os barbitúricos de curta duração, os antidepressivos com forte ação anticolinérgica, os analgésicos opioides, as associações em doses fixas de antidepressivos e antipsicóticos, a indometacina e alguns relaxantes musculares.<sup>41,42</sup>

Dentro desse contexto, algumas categorias de medicamentos passaram a ser consideradas impróprias para idosos, devendo ter seu uso evitado, seja por falta de eficácia terapêutica ou por risco de desfechos negativos que superem seus benefícios, já que a prescrição inadequada para idosos está associada a aumento de morbidade, efeitos adversos, hospitalização e mortalidade.<sup>50</sup> Entretanto, a seleção de medicamentos apropriados para idosos é um processo complexo e desafiador.<sup>48,50</sup>

Há cerca de duas décadas surgiram instrumentos visando a detectar potenciais riscos de iatrogenia medicamentosa em idosos, sendo os Critérios de Beers o mais utilizado deles.<sup>51</sup> Esses critérios foram atualizados em 2012 por 11 renomados pesquisadores na área da geriatria e da farmacologia, totalizando 53 medicamentos potencialmente inapropriados (MPI)



para idosos, divididos em três categorias: 1) MPI e classes que devem ser evitadas em idosos; 2) MPI e classes que devem ser evitadas em idosos com certas patologias e síndromes; 3) medicamentos que devem ser usados com cautela em idosos. Essa atualização pode ser considerada a mais forte clinicamente, pois tem como referência pesquisas baseadas em evidências clínicas.<sup>50</sup>

Essa atualização dos Critérios de Beers tem se mostrado eficiente na prevenção de reações adversas a medicamentos, na redução de internações hospitalares e de consultas médicas e de emergência e, conseqüentemente, na diminuição de gastos para o sistema de saúde e para o usuário.<sup>50,51</sup>

## 2.5 USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS

Muitas das DCNT contribuem significativamente para o aparecimento de queixas de dor.<sup>5</sup> Estima-se que 80-85% dos indivíduos com mais de 65 anos apresentem pelo menos um problema significativo de saúde que os predisponha à dor.<sup>6 6</sup> A dor confronta o idoso com sua fragilidade e ameaça sua segurança, autonomia e independência, impedindo muitas vezes sua capacidade de realizar as atividades da vida diária, bem como limitando sua interação e convívio social – situações que diminuem consideravelmente sua qualidade de vida. A dor envolve componentes sensoriais, cognitivos e emocionais, que muitas vezes podem ser tratados com meios não farmacológicos e o apoio de uma equipe multidisciplinar, porém o tratamento com medicamentos analgésicos ou anti-inflamatórios ainda é o mais utilizado.<sup>7</sup>

As principais classes farmacológicas utilizadas para o tratamento de dor crônica são os analgésicos não opioides, os analgésicos opioides e os AINEs. A escolha da terapia apropriada depende de uma avaliação apurada para definir a causa e o tipo de dor.<sup>52</sup>

Mais de cem anos se passaram desde que Felix Hoffman, em 1897, sintetizou o AAS como o primeiro AINE. Cerca de 40 anos depois, Douthwaite e Lintott verificaram que o AAS causava danos gastrintestinais, iniciando as pesquisas para descobertas de novos anti-inflamatórios e analgésicos. Em 1970, os pesquisadores descobriram que o AAS inibia a produção de prostaglandinas, principal fator envolvido na inflamação. Atualmente, os anti-inflamatórios e analgésicos são utilizados em todo o mundo. Na Europa, representam 7,7% de todas as prescrições.<sup>53</sup> Em 2010, um total de 111 milhões de prescrições de AINEs e analgésicos foi feito nos Estados Unidos.<sup>53,54</sup> O uso dessas classes medicamentosas é feito sobretudo por mulheres e aumenta com o envelhecer, bem como com o surgimento das

doenças reumáticas. Seu maior problema são os efeitos adversos, envolvendo principalmente o trato gastrointestinal e as funções hepáticas e renais.<sup>54</sup>

Alguns estudos americanos e europeus mostram que as recomendações para o tratamento de dor crônica em pacientes idosos sugerem que os anti-inflamatórios orais devem ser raramente prescritos ou então administrados com muita cautela. A Sociedade Americana de Geriatria sugere que o paracetamol deve ser prescrito precedendo os AINEs orais. Entretanto, um recente estudo de revisão, feito pela Sociedade Internacional de Pesquisas em Osteoartrite, calculou uma escala para o efeito do paracetamol, sendo 0,14 para a redução da dor, o que significa duas vezes menor do que o efeito dos AINEs orais (0,29).<sup>55</sup>

Para escolher a analgesia adequada, é importante caracterizar a dor, que pode ser classificada segundo critérios temporais (aguda e crônica), topográficos (localizada e generalizada; tegumentar e visceral), fisiopatológicos (orgânica e psicogênica) e de intensidade (leve, moderada e intensa).<sup>56</sup>

### **2.5.1 Analgésicos não opioides**

Os analgésicos não opioides são indicados para dores leves ou moderadas; para dores mais fortes, podem ser associados a analgésicos opioides. Os analgésicos não opioides têm propriedades analgésica e antitérmica e uma fraca atividade anti-inflamatória.<sup>57,58</sup>

Os principais medicamentos que representam a classe dos analgésicos não opioides são o paracetamol e a dipirona. O paracetamol é um dos analgésicos não opioides mais utilizados no mundo. É o metabólito ativo da fenacetina e uma alternativa eficaz ao AAS como analgésico e antipirético, mas com efeitos anti-inflamatórios reduzidos. É indicado para alívio da dor em pacientes com osteoartrites não inflamatórias e não é substituto dos AINEs em condições inflamatórias crônicas como a artrite reumatoide. O paracetamol é bem tolerado e tem baixa incidência de efeitos gastrointestinais adversos. Entretanto, a superdosagem aguda pode causar lesão hepática grave e o número de envenenamentos acidentais ou deliberados com paracetamol é crescente.<sup>59</sup>

O paracetamol é um dos medicamentos sem prescrição médica mais utilizados no mundo, sendo facilmente encontrado em qualquer farmácia e a um custo baixo. Na década de 1980, houve um declínio no uso do AAS devido à associação com a Síndrome de Rey's, o que fez com que o paracetamol se tornasse a primeira escolha como antipirético e analgésico em crianças. Atualmente, é a primeira escolha de analgésico e antipirético para qualquer idade.<sup>60</sup>

De acordo com a escala de dor definida pela OMS,<sup>61</sup> o paracetamol encontra-se como tratamento para os três graus de intensidade de dor, podendo estar associado a AINEs ou opioides. O paracetamol, além de eficiente, também é recomendado para dores crônicas, pelo fato de possuir menos efeitos adversos.<sup>62</sup>

Embora o paracetamol tenha sido descoberto há cem anos e venha sendo usado na prática clínica por mais de meio século, seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado. Ele possui propriedades analgésicas e antipiréticas similares aos AINEs, mas, ao contrário destes, tem pouca ou nenhuma ação anti-inflamatória.<sup>60,62</sup>

Por mais de três décadas, foi considerado que o paracetamol age diretamente na inibição das prostaglandinas via inibição de COX-1 e COX-2.<sup>63</sup> Estudos recentes relatam que o paracetamol suprime a produção de prostaglandinas, porém com mecanismo diferente dos AINEs, agindo diretamente nas prostaglandinas, sem inibir a COX.<sup>60,62,64-67</sup>

O paracetamol é considerado seguro em doses terapêuticas. A hepatotoxicidade relacionada a metabólitos ativos e outros fatores apresenta considerável variação individual e associa-se à superdosagem absoluta (foi vista com dose única de 10-15 g) acidental ou deliberada. A suscetibilidade à hepatotoxicidade fica aumentada por consumo de álcool, idade, etnia e interações medicamentosas com outros fármacos nocivos ao fígado.<sup>68</sup>

A Food and Drug Administration (FDA) montou um grupo de pesquisa para investigar intervenções que reduzissem a toxicidade hepática do paracetamol. Os resultados das pesquisas mostram que as principais recomendações são: redução da dose máxima diária de 4.000 mg/dia para 3.250 mg/dia, evitar a associação de outros fármacos que também podem causar hepatotoxicidade, e redução da dose única máxima de 1 g para 650 mg.<sup>9</sup>

A toxicidade do paracetamol relaciona-se com seu metabolismo. Em doses normais, 60-90% do fármaco são conjugados, formando-se glicuronatos ou sulfatos inativos e atóxicos excretados pelos rins. Apenas 1-4% da droga são excretados inalterados na urina. O restante (5-10%) é oxidado por enzimas da via citocromo P450, formando um composto altamente reativo (N-acetil-p-benzoquinoneimina) capaz de lesar as células hepáticas. Essa substância é normalmente conjugada com glutathione antes que possa causar danos, sendo excretada como conjugado de cisteína e mercaptopurato. No caso de sobredose, ocorre saturação das vias do glicuronato e do sulfato, levando uma quantidade progressivamente maior de paracetamol a ser metabolizada pela via do citocromo P450. Com isso, os estoques hepáticos de glutathione se esgotam e ocorre o acúmulo de N-acetil-p-benzoquinoneimina, causando necrose hepatocelular.<sup>58,58</sup>

### 2.5.2 Analgésicos opioides

A prescrição de analgésicos opioides para dores não oncológicas vem aumentando nos últimos 20 anos, sendo que, nos Estados Unidos, é a classe medicamentosa mais prescrita para dor. Em pesquisa feita em uma cidade americana entre 2007 e 2008, cerca de 2% dos entrevistados relataram ter feito uso de opioides no último mês, principalmente para dores decorrentes de artrite reumatoide e dor nas costas.<sup>69</sup>

Os analgésicos opioides são indicados no tratamento de dores agudas, moderadas ou intensas, que não respondem a analgésicos menos potentes. Os principais representantes dessa classe são: morfina, tramadol e metadona. Os opioides ligam-se a receptores endógenos específicos (*mu*, *kappa*, *delta*, *épsilon*) localizados no sistema nervoso central e em órgãos periféricos. Para pacientes com dor crônica, a decisão de utilizar uma terapia de longo prazo com opioides deve ser cuidadosamente pensada, com o impacto da dor na vida do paciente sendo avaliado em contraposição aos possíveis efeitos adversos que a terapia poderá causar.<sup>70,71</sup>

Para o tratamento da dor crônica existe a possibilidade de uso prolongado de opioides e o conhecimento de conceitos relacionados a tolerância (redução do efeito do fármaco, independente do aumento da dose), dependência química e rotação de opioides, além da monitoração dos efeitos adversos que são comuns ao emprego desses agentes. Múltiplos investigadores mostraram que a prevalência de abuso ocorre em 18-41% dos pacientes que recebem opioides para tratamento de dor crônica.<sup>71,72</sup>

O risco de evento adverso é maior quando se inicia a terapia com opioides ou após um aumento da dose, indicando a necessidade de monitoramento do paciente. Os principais efeitos adversos são: náusea, vômitos, constipação, déficit cognitivo, *delirium* e danos como quedas e fraturas. Além disso, a literatura sugere que os opioides podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares, pneumonia e hospitalização. Esses riscos em potencial devem ser avaliados diante da eficácia que o medicamento pode ter reduzindo dores severas ou moderadas. Em geral, opioides de meia-vida longa devem ser evitados em idosos que nunca utilizaram outros opioides previamente.<sup>9,73</sup>

### 2.5.3 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os AINEs exercem sua ação a partir da interação com COX-1 e COX-2 e possuem propriedades analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antitrombótica<sup>74</sup>. A isoforma COX-1 é expressa constitutivamente na maioria dos tecidos, incluindo plaquetas e estômago, e está envolvida na sinalização entre células e na homeostasia tecidual. A isoforma COX-2 é induzida principalmente nas células inflamatórias, quando estas são ativadas durante a inflamação, e tende a facilitar a resposta inflamatória.<sup>75</sup> As COX são enzimas essenciais para a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas, sendo que a maioria dos AINEs inibe a atividade de COX-1 e COX-2, resultando em supressão direta da formação de mediadores pró-inflamatórios como o tromboexano e as prostaglandinas.<sup>76,77</sup>

Os AINEs são primariamente indicados para dor leve a moderada e, e em idosos são comumente utilizados em para processos inflamatórios, como osteoartrite ou artrite reumatoide. Em pacientes para os quais o paracetamol não proporciona analgesia adequada, ou quando é necessário um maior efeito anti-inflamatório, o uso de AINEs deve ser considerado.<sup>9</sup> Embora alguns autores recomendem os AINEs como primeira linha para manejo da dor em alguns pacientes, a Sociedade Americana de Geriatria sugere que os AINES sejam evitados, se possível, em pacientes idosos. Os principais medicamentos que representam essa classe são: ibuprofeno, diclofenaco de sódio, cetoprofeno, etodolaco e piroxicam, entre outros.<sup>53,78</sup>

Os efeitos adversos dos AINEs em idosos podem ser muito nocivos. Idosos frágeis com hipoalbuminemia têm maior concentração da droga livre, alguns agentes apresentam maior tempo de meia-vida em idosos do que em adultos, e graves efeitos gastrintestinais podem acometer a população idosa.<sup>9,78</sup>

Os principais efeitos adversos dos AINEs são:<sup>78</sup>

- Interferência na agregação plaquetária, podendo aumentar o potencial de sangramento e consequente hemorragia;
- Efeitos gastrintestinais, incluindo dispepsia e ulcerações gástricas. A alimentação e o uso de antiácidos podem auxiliar os pacientes a reduzir a dispepsia e ter melhor tolerabilidade aos AINEs;
- A nefrotoxicidade associada ao uso de AINEs inclui insuficiência renal reversível, nefrite aguda e predisposição para causar necrose tubular aguda;

- Em pacientes com doença cardiovascular, os AINEs podem interferir no efeito protetor do AAS, potencializar o risco de falência cardíaca e aumentar a pressão sanguínea.

Os Critérios de Beers atualizados em 2012 pela Sociedade Americana de Geriatria,<sup>50</sup> evidenciam o risco de toxicidade gastrointestinal causada pelos AINEs. Os anti-inflamatórios seletivos para COX-2 causam poucos efeitos adversos gastrointestinais quando comparados aos AINEs, porém o uso desses medicamentos está associado a aumento do risco de infarto do miocárdio. Os AINEs também estão associados a falência renal aguda. Pesquisadores canadenses estudaram usuários de AINEs com 66 anos ou mais e mostraram que o risco de hospitalização devido a falência renal aguda foi muito elevado.<sup>79</sup>

A ocorrência de efeitos adversos renais com AINEs frequentemente é exacerbada pela presença de fatores de risco como idade, doença cardíaca, HAS, diabetes mellitus, uso concomitante de diuréticos ou abuso de analgésicos. Como consequência, ocorrem diminuição do fluxo renal, distúrbios eletrolíticos e mudanças histopatológicas que refletem a perda da ação compensatória das prostaglandinas. Existe uma série de razões pelas quais os pacientes idosos são mais suscetíveis à nefrotoxicidade por AINEs. Eles, por exemplo, geralmente têm baixos níveis de albumina, o que resulta no aumento dos níveis de droga livre. Pacientes idosos também apresentam reduzido nível de água corporal, o que proporciona maiores concentrações de AINEs, além de terem o metabolismo hepático mais lento, o que pode levar a um aumento dos níveis séricos dos fármacos.<sup>80,81</sup>

Os AINEs têm um significativo potencial de interações com medicamentos comumente prescritos para idosos com doença cardiovascular, principalmente com os anti-hipertensivos, varfarina e AAS.<sup>82</sup>

Diante disso, as pesquisas têm mostrado que os AINEs apresentam muitos efeitos adversos em idosos, como problemas gastrointestinais, renais e cardiovasculares. Deve-se avaliar a escolha dos AINEs ou de analgésicos não opioides para o manejo da dor, sempre balanceando a eficácia da analgesia e os possíveis efeitos adversos.<sup>83</sup>

#### **2.5.4 Glicocorticoides**

Os fármacos glicocorticoides são hormônios sintéticos que mimetizam as ações do cortisol endógeno, hormônio secretado pela zona glomerular da glândula adrenal, com ação predominantemente sobre o metabolismo glicídico. Os glicocorticoides são os mais eficazes anti-inflamatórios disponíveis, suplantando os não esteroidais. Promovem melhora

sintomática de uma série de manifestações clínicas, sem afetar a evolução da doença básica. Apresentam risco de potenciais efeitos adversos, observados numa variedade de tecidos orgânicos, dependendo das doses empregadas e, sobretudo, da duração do tratamento. Em uso agudo, costumam ser bem tolerados. Os principais representantes dessa classe medicamentosa são: hidrocortisona, prednisona, prednisolona e dexametasona, entre outros.<sup>84</sup>

As doses farmacológicas dos glicocorticoides variam de acordo com o objetivo do tratamento: anti-inflamatório, alergias ou desordens imunológicas. Se usados cronicamente, apresentam inúmeros efeitos adversos, desde supressão do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal e síndrome de Cushing, até mudanças no estado mental.<sup>85</sup>

Os principais efeitos adversos dos glicocorticoides são: atrofia adrenal, síndrome de Cushing, miopatia, osteoporose, osteonecrose, dislipidemia, HAS, trombose, vasculite; mudanças de comportamento, cognição, memória e humor; úlcera péptica e aumento da retenção de sódio e da excreção de potássio, entre outros.<sup>85,86</sup>

É recomendada a monitorização anual da densidade mineral óssea por meio da densitometria óssea, bem como a administração de suplementação de cálcio e vitamina D. O uso de bifosfonatos está indicado para pacientes com diagnóstico de osteoporose e que precisam manter a corticoterapia.<sup>86</sup> Diversos fármacos podem aumentar ou diminuir a ação farmacológica dos glicocorticoides; entre eles, a insulina, os hipoglicemiantes orais, os anti-hipertensivos e os antidepressivos podem causar alterações da glicemia, pressão arterial e pressão intraocular.<sup>84-86</sup>

O uso crônico de glicocorticoides deve ser considerado de forma cautelosa, individualizando a dose, a frequência e a rotina da administração. O objetivo da terapia com glicocorticoides deve ser a obtenção máxima de benefícios e mínima de efeitos adversos.<sup>85</sup>

## 2.6 USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS E BIOMARCADORES OXIDATIVOS E INFLAMATÓRIOS

A formação de EROs é uma consequência natural do metabolismo aeróbio e é importante para manter a homeostase de oxigênio nos tecidos.<sup>86</sup> Entretanto, um aumento significativo na concentração de EROs favorece o desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes em favor dos primeiros, levando a uma ruptura da sinalização, do controle redox e, conseqüentemente, ao dano molecular.<sup>88</sup> Esta condição é conhecida como estresse oxidativo, o qual está relacionado a diversas patologias<sup>88,89</sup> e ao processo inflamatório.

Os radicais livres, conhecidos por serem átomos ou moléculas que apresentam desemparelhamento de elétrons em sua orbital externa, assim como as EROs, são produzidos a partir do processo de respiração celular na mitocôndria, especificamente na cadeia de transportes de elétrons. Eles tornam-se potencialmente deletérios à membrana da célula ou a organismos internos como o DNA, quando ocorre a formação de produtos intermediários como o ânion superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e o radical hidroxil ( $HO^{\cdot}$ ), pela redução incompleta da molécula de oxigênio, sendo os responsáveis pela toxicidade do  $O_2$ .<sup>90,91</sup>

O acúmulo de produção de EROs, produto principal do metabolismo aeróbio, desencadeia um processo de estresse oxidativo que está associado à aceleração do envelhecimento, à alteração morfofuncional das estruturas celulares e ao desenvolvimento de demência e de doenças neurodegenerativas, em que vários sistemas de neurotransmissão são comprometidos.<sup>92,93</sup> É importante destacar que tanto a inflamação quanto o estresse oxidativo são eventos que se encontram na base da etiologia da maioria das DCNT e que apresentam estreita correlação entre si.<sup>94</sup>

A literatura tem sugerido que os anti-inflamatórios e analgésicos induzem à geração de EROs.<sup>13</sup> Contudo, estudos demonstram o lado paradoxal dos AINEs, uma vez que também podem desempenhar uma atividade antioxidante, pois possuem a habilidade de sequestrar EROs.<sup>14-17,95</sup>

As EROs estão envolvidas no processo inflamatório devido à ativação das COX. As principais EROs envolvidas no processo inflamatório são o ânion superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), o radical hidroxila ( $HO^{\cdot}$ ), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e o ácido hipocloroso (HClO). Os AINEs estão sendo reconhecidos por seu papel de sequestrar os radicais livres por meio do mecanismo de inibição das COX.<sup>95</sup>

Estudos mostram que os AINEs diminuem o estresse e o dano oxidativos quando administrados cronicamente, pois finalizam as reações dos radicais livres e sequestram as EROs, protegendo dessa maneira os constituintes lipídicos da oxidação. Também sugerem que os mesmos tenham um papel importante na prevenção de muitas doenças crônicas degenerativas. Esta propriedade também pode ser atribuída à ação anti-inflamatória dessas substâncias por inibir as COX.<sup>18</sup>

Em um estudo recente, o potencial antioxidante dos AINEs foi investigado a partir da utilização de antioxidantes endógenos como a catalase e a melatonina. Como resultado, foi possível verificar que os AINEs possuem atividade sequestradora de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). Em outro estudo, realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores, foi investigada a



inibição da produção de EROs por nove AINEs (diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, etodolaco, naproxeno, piroxicam, AAS, paracetamol e nimesulida). Os resultados deste estudo mostraram que o paracetamol foi o medicamento com maior inibição de EROs, seguido do diclofenaco, da indometacina, da nimesulida e do naproxeno.<sup>95</sup>

Muitas explicações moleculares sobre os efeitos pró-apoptóticos dos AINEs vêm sendo feitas. Alguns autores explicam que o acúmulo de ácido araquidônico pode ser convertido em ceramida pela esfingomielinase (enzima que degrada o lipídio esfingomielina) e que o subsequente aumento da ceramida prontamente induz à apoptose, sugerindo que a ceramida deva ser um mediador crucial para a ação pró-apoptótica dos AINEs, mostrando que os AINEs possuem atividade antioxidante.<sup>14</sup> Adachi et al. (2007)<sup>13</sup> relatam que, se os AINEs reduzem a síntese de prostaglandinas por meio da inibição da atividade das COX, esta ação deve ser crucial para o mecanismo subjacente aos efeitos pró-apoptóticos.

Candelario-Jalil et al. (2003)<sup>17</sup> relatam que AINEs como a nimesulida agem como antioxidantes por sequestrar o radical hidroxila (HO<sup>•</sup>), promovendo a retirada de hidrogênio da gordura poli-insaturada, levando a dano celular mediado pela peroxidação da membrana de fosfolipídios.

## **2.6.1 Biomarcadores oxidativos e inflamatórios**

### **2.6.1.1 Interleucina 6 (IL-6) e Proteína C Reativa Ultrassensível (PCR\_US)**

A IL-6 é uma proteína de baixo peso molecular, classificada como citocina pró-inflamatória, secretada principalmente por macrófagos e células T, que age sobre a resposta imune tanto inata quanto adaptativa, contra microrganismos ou lesões que possam gerar inflamação.<sup>96</sup> Nos idosos, a IL-6 tem se apresentado como preditor de patologias cardiovasculares que contribuem para o aumento do risco de alterações cerebrovasculares, podendo ocasionar desfechos neurodegenerativos.<sup>97</sup> Além disso, o aumento dos níveis séricos de IL-6 com o avanço da idade é responsável por algumas transformações fenotípicas, como o aumento da PCR\_US.<sup>98,99</sup>

A PCR-US é um dos marcadores inflamatórios mais sensíveis e deriva principalmente da biossíntese hepática dependente da IL-6, aumentando rapidamente em resposta a traumas, inflamações e infecções. É comumente utilizada como marcador de monitoramento de diversos quadros inflamatórios, assim como a IL-6, produzida principalmente por monócitos e

macrófagos, que, em excesso, provoca efeitos deletérios como choque, coagulação intravascular disseminada, falência múltipla de órgãos e óbito.<sup>100,101</sup>

Muitos estudos relacionam o uso de AINEs com a queda dos níveis dos marcadores inflamatórios PCR\_US e IL-6 pelo fato de inibirem o processo inflamatório através das COX.<sup>102-104</sup>

#### 2.6.1.2 Malondealdeído (MDA)

O MDA, que tem sido considerado um biomarcador global do dano oxidativo, é um produto secundário da peroxidação lipídica, derivado da quebra do ciclo de ácidos graxos poli-insaturados e da ligação com os ácidos linoleico, araquidônico e docosahexanoico, podendo ser medido livre por meio da utilização do ácido tiobarbitúrico (TBARS); esses ácidos, ao reagirem entre si, formam uma composição de coloração rosa fluorescente.<sup>105</sup>

Kadiiska et al. (2005)<sup>77</sup> relatam que os AINEs apresentam significantes efeitos na formação de subprodutos da lipoperoxidação, como o MDA. No estudo de Candelario-Jalil et al. (2003),<sup>17</sup> ocorreu inibição significativa da formação de MDA quando administradas altas concentrações de nimesulida em ratos. A literatura descreve que as EROs mediadas pela oxidação dos lipídios da membrana celular levam à formação do MDA; portanto, altas concentrações de AINEs inibem a formação desse marcador oxidativo.<sup>77,106</sup>

#### 2.6.1.3 Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance (HOMA-IR)

A literatura descreve que os AINEs podem inibir a adipogênese, diminuindo assim o aumento de tecido adiposo, além de reduzir a liberação de prostaglandinas inflamatórias, diminuindo a inflamação no tecido adiposo, melhorando a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose.<sup>107,108</sup> Existem evidências de que a modulação da atividade das COX com o uso de AINEs pode abrir novas perspectivas no controle da adipogênese e, conseqüentemente, no tratamento da obesidade e doenças metabólicas relacionadas.<sup>107,109</sup>

Um dos parâmetros de medida de resistência à insulina mais difundidos, sobretudo por sua simplicidade operacional, é o índice HOMA-IR, descrito por Matthews et al. (1985)<sup>110</sup> e validado por diversos autores para estudos epidemiológicos.<sup>110,111</sup>

#### 2.6.1.4 Produto avançado da oxidação proteica (AOPP) e Habilidade de redução férrica plasmática ou “poder antioxidante” (FRAP)

O AOPP e o FRAP são novos marcadores de oxidação proteica e inflamação e de capacidade de redução férrica, respectivamente. Ambos têm sido associados a doenças específicas, porém nenhum estudo tem reportado sua associação com o uso de AINEs ou analgésicos. Entretanto, pesquisas relatam que podem estar associados ao uso de AINEs e analgésicos, pelo fato de participarem de processos oxidativos e inflamatórios.<sup>77,112</sup> Desta forma, este estudo é o primeiro a investigar a associação entre AOPP e FRAP e o uso de AINEs em idosos.<sup>113,114</sup>

O AOPP tem sido considerado um novo marcador de oxidação proteica e de inflamação. Ele é formado durante o estresse oxidativo pela reação de proteínas plasmáticas com oxidantes clorados.<sup>106</sup> Níveis elevados de AOPP são encontrados em pacientes com patologias caracterizadas por altos níveis de produção de EROs, como diabetes, nefropatia diabética e retinopatia, tendo sido também propostos como mediadores patogênicos de diversas complicações.<sup>115-117</sup>

O FRAP é um ensaio utilizado como indicador da capacidade antioxidante do plasma, avaliando a redução do complexo  $\text{Fe}^{3+}$ -TPTZ (ferritripiridiltriazina) a ferroso-tripiridiltriazina ( $\text{Fe}^{2+}$ -TPTZ).<sup>118</sup> Níveis elevados de FRAP revelam maior capacidade antioxidante pelo indivíduo.<sup>119</sup> Não existem estudos associando os níveis de FRAP ao uso de AINEs, porém algumas pesquisas têm mostrado que em indivíduos com diabetes e complicações cardiovasculares seus valores se apresentam reduzidos.<sup>119</sup>

### 3 JUSTIFICATIVA

O envelhecimento populacional brasileiro é um desafio para o Sistema Único de Saúde (SUS). A associação entre o envelhecimento populacional e o alto custo dos cuidados com as DCNT vem sendo estudada nacional e internacionalmente. No Brasil, a Estratégia Saúde da Família (ESF) foi planejada para reorientar a atenção à saúde da população, fomentando a qualidade de vida (por exemplo, mediante a promoção do envelhecimento saudável). Como o envelhecimento não é um processo homogêneo, suas necessidades e demandas variam, sendo preciso fortalecer o trabalho em rede para contemplar a atenção aos idosos saudáveis e atender aqueles com diferentes graus de incapacidade ou enfermidade, inclusive em seus domicílios. Assim, o adequado cuidado ao idoso demanda um sistema de saúde coordenado, com cada instância contribuindo para a ação das demais.<sup>120</sup>

O uso de medicamentos constitui-se hoje numa epidemia entre a população idosa; sua ocorrência tem como cenário o aumento exponencial da prevalência de DCNT e das sequelas que acompanham o avançar da idade. O poder e a onipresença da indústria farmacêutica e do *marketing* de seus produtos, junto com a prática da medicalização, são uma constante durante a formação de muitos profissionais da saúde. As consequências do amplo uso de medicamentos, além do impacto clínico e econômico, também repercutem na segurança dos pacientes.<sup>121</sup>

A dor e os processos inflamatórios são determinantes para a grande procura de anti-inflamatórios e analgésicos, pois se mostram eficazes para o alívio da mesma. Mais procurados por idosos, munidos ou não de prescrição médica, esses medicamentos são uma das classes mais utilizadas, mas também são potenciais agravantes ou causadores de problemas gástricos, renais e hepáticos.<sup>83</sup>

Existe falta de informação sobre o uso desses fármacos por idosos e até mesmo de acompanhamento profissional para orientar e conscientizar as pessoas de que medicamentos devem ser utilizados com cautela, pois as consequências podem ser sérias. O profissional da saúde deve estar atento sempre e ser a peça fundamental para levar informação às pessoas que necessitam.<sup>8</sup>

Estudos mostram que os anti-inflamatórios e analgésicos são prescritos em 40-70% da população idosa; mas há também os casos de automedicação, quando costuma ocorrer o uso indevido de alguns medicamentos. Os anti-inflamatórios e os analgésicos estão envolvidos em muitas interações medicamentosas e podem provocar inúmeros efeitos adversos, principalmente em idosos, devido às alterações fisiológicas inerentes ao envelhecimento.<sup>8,122-124</sup>

A farmacologia para os idosos tem peculiaridades, pois com o avanço da idade há uma redução da massa muscular e da água corporal. Além disso, o metabolismo hepático e os mecanismos homeostáticos, assim como a capacidade de filtração e de excreção renal, podem tornar-se comprometidos. Disso decorre a dificuldade de eliminação de metabólitos, o acúmulo de substâncias tóxicas no organismo e a produção de reações adversas, motivos pelos quais as prescrições aos idosos devem ser mais criteriosas.<sup>125</sup>

O uso crônico de AINEs em idosos é amplamente discutido na literatura, devido às diversas patologias apresentadas por esse grupo etário.<sup>126</sup> Além disso, novos estudos vêm sugerindo que os anti-inflamatórios e analgésicos induzem à geração de EROs, em contraponto a autores que demonstram que os anti-inflamatórios e analgésicos desempenham uma atividade antioxidante.<sup>14,15-17,95</sup>

A literatura demonstra a relação entre o uso de AINEs e biomarcadores oxidativos e inflamatórios como MDA, PCR\_US, IL-6 e HOMA-IR, entre outros. Porém, não existem estudos associando o uso de anti-inflamatórios aos marcadores AOPP e FRAP. Tanto o AOPP quanto o FRAP são novos marcadores de oxidação proteica e inflamação e de capacidade de redução férrica, respectivamente. Ambos têm sido associados a doenças específicas, porém nenhum estudo tem reportado associação com o uso de AINEs. Entretanto, algumas pesquisas relatam que podem, sim, estar associados ao uso de AINEs, pelo fato de participarem de processos oxidativos e inflamatórios.<sup>77,112</sup> Desta forma, este estudo é o primeiro a investigar a associação entre AOPP e FRAP e o uso de AINEs em idosos.

Sendo assim, identificar as características e os fatores associados ao consumo de medicamentos pelos idosos brasileiros pode auxiliar no planejamento de ações para a promoção do uso racional de fármacos e, conseqüentemente, favorecer uma melhor qualidade de vida para este grupo etário, além de contribuir para a diminuição de gastos desnecessários pelo sistema de saúde.<sup>44</sup> Além disso, é de extrema importância elucidar o possível papel protetor desses medicamentos nas doenças crônicas associadas ao envelhecimento e a forma como eles atuam, estudando novos marcadores e seu papel no mecanismo de ação dos AINEs.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Estudar o uso de anti-inflamatórios e analgésicos pelos idosos que frequentam a ESF de Porto Alegre, RS, Brasil.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar a prevalência de idosos da ESF de Porto Alegre que utilizam anti-inflamatórios e analgésicos;
- Verificar a associação entre as variáveis sociodemográficas e o uso de anti-inflamatórios e analgésicos;
- Verificar a associação entre as variáveis de saúde e o uso de anti-inflamatórios e analgésicos;

- Verificar a associação entre o uso de anti-inflamatórios e analgésicos e o tempo de uso (contínuo ou se necessário) e a indicação (médica ou automedicação);
- Verificar a associação entre o uso de anti-inflamatórios e analgésicos e o histórico das DCNT dos idosos da ESF de Porto Alegre;
- Descrever o perfil sociodemográfico dos usuários crônicos e esporádicos de AINEs da ESF de Porto Alegre;
- Relacionar o uso crônico ou esporádico de AINEs aos níveis plasmáticos de marcadores oxidativos e inflamatórios dos idosos da ESF de Porto Alegre;
- Relacionar o uso crônico ou esporádico de AINEs ao índice de massa corporal (IMC) dos idosos da ESF de Porto Alegre;
- Associar o uso crônico ou esporádico de AINEs às DCNT relatadas pelos idosos da ESF de Porto Alegre.

## **5 HIPÓTESES**

### **5.1 HIPÓTESES NULAS**

- a) A prevalência do uso de anti-inflamatórios e analgésicos entre os idosos da ESF de Porto Alegre não é elevada.
- b) Não existe associação entre o uso crônico de anti-inflamatórios e marcadores oxidativos e inflamatórios.

### **5.2 HIPÓTESES ALTERNATIVAS**

- a) A prevalência do uso de anti-inflamatórios e analgésicos entre os idosos da ESF de Porto Alegre é alta.
- b) Existe associação entre o uso crônico de anti-inflamatórios e marcadores oxidativos e inflamatórios.

## 6 MÉTODO

### 6.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal, descritivo e analítico, coletado de forma prospectiva em uma amostra aleatória da população de idosos atendidos pela ESF do município de Porto Alegre, RS.

### 6.2 POPULAÇÃO ESTUDADA

Este estudo faz parte de um estudo maior, intitulado “Estudo epidemiológico e clínico dos idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família do município de Porto Alegre (EMI-SUS)”, que foi realizado no em Porto Alegre, RS, Brasil, durante o período de março de 2011 a dezembro de 2012.<sup>127</sup>

A ESF foi lançada pelo Ministério da Saúde em 1994, com o objetivo de redirecionar o modelo de saúde no país, fortalecendo a atenção básica à saúde. Esta estratégia prioriza ações de promoção, proteção e recuperação da saúde dos indivíduos e das famílias, do recém-nascido ao idoso, sadios ou doentes, de forma integral, contínua e de qualidade, estimulando a organização da comunidade e uma efetiva participação popular. Em Porto Alegre, a ESF iniciou-se em 1996. Na época em que o EMI-SUS foi desenvolvido, o município contava com 97 equipes, que atendiam uma população de 22 mil idosos cadastrados. As ESF foram distribuídas em oito áreas geográficas, denominadas de Gerências Distritais (GD):

1. GD Norte/Eixo Baltazar: 13 ESF
2. GD Sul/Centro-Sul: 7 ESF
3. GD Restinga/Extremo Sul: 5 ESF
4. GD Glória/Cruzeiro/Cristal: 14 ESF
5. GD Noroeste/Humaitá/Navegantes/Ilhas: 8 ESF
6. GD Partenon/Lomba do Pinheiro: 7 ESF
7. GD Leste/Nordeste: 15 ESF
8. GD Centro: 4 ESF

As ESF foram selecionadas por meio de sorteio aleatório, considerando proporcionalmente o número de ESF de cada GD, sendo 4 equipes da GD Norte/Eixo Baltazar, 3 equipes da GD Noroeste/Humaitá/Navegantes/Ilhas, 2 equipes da GD Centro, 2 equipes da GD Sul/Centro-Sul, 6 equipes da GD Glória/Cruzeiro/Cristal, 2 equipes da GD Restinga/Extremo Sul, 4 equipes da GD Partenon/Lomba do Pinheiro e 7 equipes da GD Leste/Nordeste.

Após o sorteio, os Agentes Comunitários de Saúde (ACS) de cada ESF foram contatados para enviar o nome de todos os idosos cadastrados em sua ESF, para posterior sorteio. Foram sorteados aleatoriamente 36 idosos de cada ESF (total de 1.080 idosos), porém houve perdas amostrais, que incluíram: dificuldade em participar da pesquisa (muitos idosos exerciam atividades profissionais, adoeceram ou foram a óbito durante a pesquisa), questionários incompletos e desistência por parte de alguns idosos.

### 6.3 COLETAS DE DADOS

#### 6.3.1 Aplicação de questionário

Os ACS de cada ESF foram treinados em pequenos grupos pela equipe do projeto quanto aos objetivos e fluxograma de funcionamento do estudo e aplicação dos questionários. Esse treinamento ocorreu de 30 a 45 dias antes do início da coleta de dados.

Os idosos foram entrevistados em suas residências pelos ACS. Os entrevistados foram informados dos objetivos do projeto e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B), em duas vias, sendo que uma ficou com os pesquisadores e a outra com os idosos ou cuidador. Foi feita uma descrição oral do propósito da pesquisa, bem como dos procedimentos que seriam realizados.

O instrumento aplicado pelos ACS foi um questionário contendo dados sociodemográficos, condições e hábitos de vida dos idosos e uso de medicamentos (Apêndice C). Para aqueles idosos que não eram capazes de responder ao questionário, o mesmo foi respondido pelo cuidador com o consentimento do idoso ou de seu representante legal.

As variáveis analisadas foram as sociodemográficas, de saúde e de uso de medicamentos. As variáveis de saúde foram classificadas como autopercepção de saúde e patologias relatadas pelos idosos (doença inflamatória: artrite, artrose e lúpus; doença



cardiovascular; doença hepática; diabetes; problemas gástricos). Foram feitas medidas antropométricas dos idosos, porém para este estudo foi utilizado apenas o IMC.

### 6.3.2 Análise dos medicamentos

O questionário farmacoterapêutico faz parte do questionário geral (questões 89-138 do Apêndice C). A coleta de dados sobre o uso de medicamentos foi realizada a partir da prescrição para o idoso no prontuário da família e conferida no próprio domicílio com todos os medicamentos utilizados por ele. Durante a análise qualitativa do consumo individual de medicamentos, os ACS fizeram registros do uso de medicamentos descritos por nome comercial ou princípios ativos. Foram observadas também as doses diárias utilizadas, a quantidade da apresentação farmacêutica, o tempo de uso (contínuo ou se necessário) e a indicação (médica ou automedicação). A partir da variável contínuo ou se necessário, foi criada a variável uso crônico ou esporádico de anti-inflamatórios e analgésicos, em que foi considerada como crônica a utilização desses medicamentos diariamente por seis meses ou mais e como esporádica quando a medicação não era utilizada diariamente.

Os princípios ativos presentes em cada especialidade farmacêutica foram listados e classificados de acordo com o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), recomendado pela OMS.<sup>128</sup>

Para este estudo foram incluídos analgésicos e anti-inflamatórios, categorizados conforme a classificação farmacêutica ATC: analgésicos não opioides, analgésicos opioides, AINEs e glicocorticoides. Foram excluídos do banco de dados os chás e tinturas, e não foram considerados o AAS 100 mg e os anti-inflamatórios e analgésicos de uso tópico. Os anti-inflamatórios coxibes não foram incluídos, pois nenhum idoso fazia uso dessa classe medicamentosa.

### 6.3.3 Coleta de sangue

Os idosos foram comunicados, com antecedência, sobre o lugar e o horário da coleta de sangue, sendo salientada a necessidade de jejum por 12 horas. As amostras de sangue foram coletadas, em condições assépticas, por punção venosa periférica direta com tubo siliconizado do sistema Vacutainer (BD Diagnostics, Plymouth, UK) e agulha descartável 19G1 (25x10). Foi coletada uma alíquota de 5,0 mL em tubo contendo 0,5 mL de solução de ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Após as coletas, as amostras foram transportadas em caixa térmica para o Laboratório de Bioquímica, Genética Molecular e

Parasitologia (LABGEMP) do Instituto de Geriatria e Gerontologia (IGG) Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) para processamento. As amostras foram centrifugadas por 15 minutos a 4.000 rpm e posteriormente separadas em alíquotas de plasma e armazenadas a 20°C.

Para a determinação dos níveis de AOPP, utilizou-se a metodologia descrita por Hanasand et al. (2012).<sup>113</sup> Para a determinação dos níveis de FRAP, utilizou-se a metodologia descrita por Benzie et al. (1996).<sup>129</sup> Para a determinação de AOPP e FRAP, foi utilizado o equipamento Cobas Mira® (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

Para a determinação de TBARS (*thiobarbituric acid reactive substances*), foi utilizado o método de espectrofotometria descrito por Janero (1990).<sup>130</sup> Os níveis de IL-6 e de PCR\_US foram determinados pelo método de imunoenensaio de quimiluminescência, de acordo com as instruções do fabricante (IMMULITE®/IMMULITE® 1000 IL-6 and PCR-US).

Para a mensuração de resistência à insulina, foi utilizado o modelo matemático “Homeostasis Model Assessment” (HOMA), tomando-se como ponto de corte HOMA-IR > 2,71. Foi utilizada a equação:  $HOMA-IR = \text{glicemia (mMol)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/mL}) / 22$ .<sup>110,111</sup>

### 6.3.4 Análise estatística

#### 6.3.4.1 Tamanho amostral

Com uma população-alvo de 22 mil idosos atendidos pela ESF em Porto Alegre, foi definido um tamanho amostral mínimo de 728 indivíduos, considerando-se como aceitáveis 3,5% de erro para uma prevalência de uso de anti-inflamatórios, e 40,0% para analgésicos.<sup>8,123</sup>

#### 6.3.4.2 Banco de dados

A equipe do projeto desenvolveu um banco de dados específico para a estruturação e o armazenamento dos dados da pesquisa com o *software* File Maker Pro Advanced Server® (versão 12), sendo estes posteriormente exportados para o Microsoft Excel 2010.

Os questionários foram digitados e digitalizados no banco de dados pelos pesquisadores do projeto em forma de duplicata, com posterior conferência para certificação da correta transcrição dos dados.

### 6.3.4.3 Análise estatística dos dados

Os dados foram analisados através do *software* estatístico SPSS® (versão 17). As variáveis foram descritas por meio de frequências, médias e desvios-padrão. Para comparar as frequências das diferentes variáveis, foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson. As variáveis ordinais foram comparadas pelo teste de tendência linear do qui-quadrado. Foram considerados significativos valores de  $P < 0,05$ . Para a análise multivariada, foi utilizada a regressão logística binária, sendo o critério de entrada todas as variáveis com  $P < 0,300$ . No modelo final, foram mantidas as variáveis com valores de  $P$  independentes  $< 5\%$ .

As variáveis ordinais foram comparadas pelo teste de tendência linear do qui-quadrado. Para as variáveis quantitativas, foram utilizados o teste “t” de Student e ANOVA para comparar as médias. Todos os valores de  $P$  foram bi-caudais, e  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## 6.4 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi aprovado pela Comissão Científica do IGG (Anexo 1); pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da PUCRS, sob o número de protocolo 10/04967 (Anexos 2); e pelo CEP da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre (Anexo 3).

## **7 ARTIGO 1**

**Submetido para Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia (Qualis B1 na área interdisciplinar) (ANEXO 4)**

**USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS POR UMA POPULAÇÃO DE  
IDOSOS ATENDIDOS NA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA  
USE OF ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC IN AN ELDERLY  
POPULATION FROM THE FAMILY HEALTH PROGRAM**

Título Curto: Uso de anti-inflamatórios e analgésicos em idosos

**Ms. Luísa Scheer Ely (autor correspondente)**

Endereço: Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS

Av. Ipiranga, 6690 – Prédio 81 – Sala 703 – Porto Alegre, RS – CEP: 90610-000

E-mail: luisa\_ely@yahoo.com.br

Instituição: Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Instituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Trabalhou na concepção, o delineamento, análise e interpretação dos dados, na redação do artigo e revisão crítica e na aprovação da versão a ser publicada.

**Dra. Paula Engroff**

Endereço: Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS

Av. Ipiranga, 6690 – Prédio 81 – Sala 703 – Porto Alegre, RS – CEP: 90610-000

E-mail: paula.engroff@pucrs.br

Instituição: Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Instituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Trabalhou na concepção, no delineamento, análise e interpretação dos dados, na redação do artigo e revisão crítica e na aprovação da versão a ser publicada.

**Farmacêutica Samilla Roversi Guiselli**

Endereço: Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS  
Av. Ipiranga, 6690 – Prédio 81 – Sala 703 – Porto Alegre, RS – CEP: 90610-000  
E-mail: samillynha\_ypu@hotmail.com  
Instituição: Faculdade de Farmácia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Trabalhou na concepção e o delineamento e na redação do artigo.

**Acadêmica de Farmácia Gabriele Carlos Cardoso**

Endereço: Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS  
Av. Ipiranga, 6690 – Prédio 81 – Sala 703 – Porto Alegre, RS – CEP: 90610-000  
E-mail: gabriele.cardoso@acad.pucrs.br  
Instituição: Faculdade de Farmácia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Trabalhou na concepção e o delineamento e na redação do artigo.

**Dra. Fernanda Bueno Morrone**

Endereço: Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS  
Av. Ipiranga, 6690 – Prédio 81 – Sala 703 – Porto Alegre, RS – CEP: 90610-000  
E-mail: fernanda.morrone@pucrs.br  
Instituição: Faculdade de Farmácia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Trabalhou na concepção e no delineamento, na revisão crítica e na aprovação da versão a ser publicada.

**Dr. Geraldo Attilio De Carli**

Endereço: Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS  
Av. Ipiranga, 6690 – Prédio 81 – Sala 703 – Porto Alegre, RS – CEP: 90610-000  
E-mail: gdecarli@portoweb.com.br  
Instituição: Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Instituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Trabalhou na concepção e no delineamento, na revisão crítica e na aprovação da versão a ser publicada.

**Financiamento da pesquisa:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul – FAPERGS através do Processo nº 09/0075-7.

**RESUMO**

O objetivo deste estudo foi analisar a prevalência do uso de anti-inflamatórios e analgésicos em idosos da Estratégia Saúde da Família de Porto Alegre, RS bem como investigar fatores associados como: dados sociodemográficos e de saúde; uso contínuo ou se necessário; indicação médica ou automedicação. A coleta de dados ocorreu entre março/2011 e dezembro/2012. Os agentes de saúde comunitários aplicaram um questionário com dados sociodemográficos, de saúde e uso de medicamentos. Foram estudados os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticóides, analgésicos não opioides e opioides de uso oral. Foram incluídos 758 idosos e o uso de anti-inflamatórios e analgésicos era feito por 28,8%. O paracetamol e o ibuprofeno foram os mais utilizados. No que diz respeito à autopercepção de saúde, quanto pior a saúde relatada, maior o uso da terapêutica ( $P < 0,001$ ). A doença hepática e artrose/artrite/reumatismo mostraram estar associadas ao uso de anti-inflamatórios e analgésicos ( $P < 0,001$ ). A maioria dos idosos utiliza anti-inflamatórios e analgésicos sob prescrição médica e somente quando necessário. Esses medicamentos são importantes para o manejo da dor e inflamação, porém são causadores de inúmeros efeitos adversos e interações medicamentosas, principalmente na população idosa. Estudos como este são importantes, pois podem ser utilizados para reorientação da assistência farmacêutica.

**Descritores:** idoso; Estratégia Saúde da Família; anti-inflamatórios; analgésicos; efeitos adversos.

## **ABSTRACT**

This study aims analyze the prevalence of anti-inflammatories and analgesics in the elderly from the Family Health Program in Porto Alegre, RS and investigate associated factors such as sociodemographic and health data; continuous use or as needed, medical prescription or over-the-counter. Data collection occurred between March/2011 and December/2012. The community health workers applied a questionnaire about sociodemographic, health, and medication use. Non-steroidal anti-inflammatory, glucocorticoids, non-opioid analgesics and opioids were studied . Were included 758 elderly and the use of anti-inflammatory and analgesic was made by 28.8%. Paracetamol and ibuprofen were the most used. Regarding self-rated health, the worse health reported greater use of therapy ( $P < 0.001$ ). Liver disease and osteoarthritis/ arthritis/rheumatism shown to be associated with anti-inflammatory and analgesic use ( $P < 0.001$ ). Most of the seniors use anti-inflammatory and analgesic by medical prescription and only when it is needed. These drugs are important for the management of pain and inflammation, but they cause numerous adverse effects and drug interactions, particularly in the elderly population. Studies like this are important because they can be used for reorientation of pharmaceutical care.

**Keywords:** elderly, Family Health Program, anti-inflammatories, analgesics, adverse effect.

## INTRODUÇÃO

O número de pessoas com mais de sessenta anos está em contínua elevação em todo o mundo, e continuará a elevar-se mais rápido do que todos os outros grupos etários, devido ao declínio das taxas de fertilidade e da crescente longevidade<sup>1,2</sup>. O aumento na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) é uma das principais características desse processo de transição epidemiológica. Dados nacionais apontam que as DCNT elevam-se a em idosos e respondem por 66,3% das patologias, enquanto as doenças infecciosas, por 23,5%, e causas externas, por 10,2%<sup>3</sup>.

Muitas das DCNT contribuem significativamente para o aparecimento de queixas de dor<sup>1</sup>. Estima-se que 80 a 85 % dos indivíduos com mais de 65 anos apresentem, pelo menos, um problema significativo de saúde que os predisponham à dor<sup>4</sup>. A dor envolve componentes sensoriais, cognitivos e emocionais, que muitas vezes podem ser tratados com meios não farmacológicos, tendo o apoio de uma equipe multidisciplinar, porém, o tratamento com medicamentos anti-inflamatórios ou analgésicos ainda é o mais utilizado<sup>5</sup>.

O Painel da Sociedade Americana de Geriatria em “Dor Persistente em Idosos” verificou que os analgésicos não opioides são os medicamentos mais utilizados para manejo da dor, porém estudos têm mostrado um aumento do uso de analgésicos opioides na Europa e América do Norte. Os analgésicos opioides oferecem analgesia para dor moderada a severa, mas devem ser usados com cautela, uma vez que podem causar constipação, depressão respiratória e delirium<sup>6</sup>. Para alívio da dor e inflamação, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são os mais utilizados em 3 áreas terapêuticas: reumatismo inflamatório (artrite reumatoide, espondilartrite anquilosante ou psoríase), osteoartrite e dores comuns como dor de cabeça, traumas pequenos ou tendinites<sup>5</sup>. Os glicocorticoides também são muito prescritos para inflamação, principalmente em casos de osteoartrite, artrite reumatoide e doenças autoimunes, mas a prescrição deve ser previamente avaliada, pois possuem severos efeitos adversos<sup>5,6</sup>.

Alguns estudos americanos e europeus mostram que as recomendações para o tratamento de dor crônica em pacientes idosos sugerem que os anti-inflamatórios orais devem ser raramente prescritos ou administrados com muita cautela. A Sociedade Americana de Geriatria sugere que o paracetamol deve ser prescrito precedendo os anti-inflamatórios orais. Entretanto, um recente estudo de revisão feito pela Sociedade Internacional de Pesquisas em Osteoartrite calculou uma escala para o efeito do paracetamol, sendo 0,14 para a redução da dor, o que significa duas vezes menor do que o efeito dos anti-inflamatórios orais (0,29) e anti-inflamatórios tópicos<sup>7</sup>.



Os idosos são os maiores usuários de medicamentos e conseqüentemente sofrem mais pelos efeitos adversos e interações medicamentosas. Além disso, existem mudanças fisiológicas relacionadas com a idade, tais como função renal e hepática alteradas, as quais comprometem a farmacocinética e farmacodinâmica de vários fármacos<sup>8</sup>.

Pelo fato dos idosos serem mais frágeis e com funções fisiológicas alteradas, a prescrição de anti-inflamatórios e analgésicos deve ser individualizada. O paracetamol possui um metabólito tóxico que pode ser acumulado no fígado, portanto deve ser prescrito em doses reduzidas para idosos e para pacientes com doença hepática. Quanto aos AINEs, está bem estabelecido o alto risco de toxicidade gastrointestinal e insuficiência renal em idosos, além de estar relacionado a eventos cardiovasculares e a inúmeras interações medicamentosas<sup>9</sup>. Os anti-inflamatórios em geral devem ser evitados em pacientes idosos, principalmente com úlcera péptica, doença crônica no fígado, cardíacos ou com hipertensão e que utilizam medicamentos com ação antiagregante plaquetária, como o ácido acetilsalicílico (AAS), corticosteróides ou inibidores da recaptação da serotonina<sup>10,11</sup>. Muitos estudos têm indicado que a prevalência de prescrições com medicamentos que interagem entre si em pacientes usuários de anti-inflamatórios é muito alta e preocupante<sup>12</sup>.

Os idosos são grandes consumidores de serviços de saúde e conseqüentemente de medicamentos, incluindo anti-inflamatórios e analgésicos. Portanto, esse estudo teve como objetivos analisar a prevalência do uso de anti-inflamatórios e analgésicos em uma amostra aleatória de idosos pertencentes à Estratégia Saúde da Família (ESF) do Município de Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS) e investigar fatores associados como: dados sociodemográficos e de saúde; uso contínuo ou se necessário da medicação; indicação médica ou automedicação.

## **MÉTODOS**

Esse estudo faz parte do “Estudo epidemiológico e clínico dos idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família do município de Porto Alegre (EMI-SUS)”. O EMI-SUS foi uma pesquisa realizada em uma amostra aleatória de 1080 idosos pertencentes à ESF de Porto Alegre<sup>13</sup>.

A coleta de dados ocorreu no período de março de 2011 a dezembro de 2012. Os idosos foram convidados a participar do estudo e posteriormente entrevistados em suas residências pelos Agentes Comunitários de Saúde (ACS), que foram treinados especificamente para a coleta dos dados pela equipe do projeto. O instrumento aplicado foi um questionário contendo dados sociodemográficos (idade, sexo, escolaridade, renda, estado

civil, aposentadoria, etc.), de saúde (autopercepção de saúde e patologias referidas) e quanto ao uso de medicamentos pelos idosos. Foram incluídos idosos cadastrados na ESF de Porto Alegre e que aceitaram participar da pesquisa, destes foram excluídos aqueles que não responderam a todo o questionário.

A coleta dos dados referente ao uso de medicamentos foi realizada através da prescrição do idoso no prontuário da família e conferida na casa do idoso com todos os medicamentos utilizados por ele. Para aqueles idosos que não eram capazes de responder ao questionário, o mesmo foi aplicado ao cuidador com o consentimento do idoso ou de seu representante legal. Durante a análise qualitativa do consumo individual de medicamentos, os ACS fizeram registros do uso de medicamentos descritos por nome comercial ou princípios ativos. Foram observadas também as doses diárias utilizadas, quantidade da apresentação farmacêutica, tempo de uso (contínuo ou se necessário) e quanto à indicação (médica ou automedicação).

As variáveis analisadas foram as sociodemográficas, de saúde e o uso de medicamentos. As variáveis de saúde foram classificadas como autopercepção de saúde, patologias relatadas pelos idosos (diabetes, doença cardiovascular, câncer, artrite/artrose, doença hepática e doença renal). Os medicamentos foram classificados por princípio ativo através do sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>14</sup>. Para esse estudo foram incluídos e categorizados os AINEs, glicocorticóides, analgésicos não opioides e analgésico opioides de uso oral. Foram excluídos do banco de dados os chás e tinturas e não foram considerados o AAS 100mg e os anti-inflamatórios e analgésicos de uso tópico. Os anti-inflamatórios coxibes (inibidores seletivos de COX-2) não foram considerados pois nenhum paciente fazia uso dessa classe medicamentosa.

Os questionários foram digitalizados e armazenados em um banco de dados desenvolvido pelos pesquisadores, exclusivo para o projeto, em *software File Maker Pro Advanced Server*® versão 12. Os dados foram digitados em duplicata e posteriormente analisados através do software estatístico *SPSS*® versão 17. As variáveis foram descritas através de frequências, médias e desvios padrões. Para comparar as frequências das diferentes variáveis foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson. As variáveis ordinais foram comparadas pelo teste de tendência linear do qui-quadrado. Foram considerados significativos valores de  $P < 0,05$ . Para análise multivariada, foi utilizada a regressão logística binária, sendo o critério de entrada todas as variáveis com  $P < 0,300$ . No modelo final, foram mantidas as variáveis com valores de P independentes inferiores a 5 %.

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre sob o número 001.021.434.10.07. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## RESULTADOS

Nesse estudo foram incluídos 758 idosos, 271 (35,8%) homens e 487 (64,2%) mulheres, com idade média de  $76,3 \pm 3,0$  anos. O número de medicamentos variou entre 0 e 15, resultando em uma média de  $4,0 \pm 0,1$  medicamentos. O uso de anti-inflamatórios e analgésicos era feito por 218 (28,8%) pessoas, variando de 1 a 4 medicamentos e uma média de  $1,3 \pm 0,6$ . Entre as classes de anti-inflamatórios e analgésicos, 154 (70,6%) utilizavam analgésicos não opioides, 91 (41,7%) utilizavam AINEs, 36 (16,5%) eram usuários de glicocorticóides e 3 (1,4%) de analgésicos opioides. O paracetamol e o ibuprofeno foram os medicamentos mais utilizados, 148 (67,9%) e 69 (31,7%), respectivamente, seguido de diclofenaco de sódio 19 (8,7%), prednisona 11 (5,0%), nimesulida 5 (2,3%), entre outros.

Entre as variáveis sociodemográficas analisadas, a faixa etária não mostrou estar associada ao uso de anti-inflamatórios e analgésicos, assim como estado civil, estar aposentado, renda familiar e escolaridade. O sexo feminino utilizava com maior frequência anti-inflamatórios e analgésicos, 154 (31,7%;  $P=0,022$ ).

Diante das variáveis de saúde, a autopercepção de saúde mostrou estar relacionada ao uso de anti-inflamatórios e analgésicos, sendo que quanto pior a saúde relatada, maior o uso da terapêutica ( $P<0,001$ ). Entre as patologias descritas pelos idosos, a doença hepática e artrose/artrite/reumatismo mostraram estar associadas ao uso de anti-inflamatórios e analgésicos, 23 (46,0%;  $P=0,004$ ) e 121 (37,5%,  $P<0,001$ ), respectivamente. Foi observado que quanto maior o uso de medicamentos em geral, maior o uso de anti-inflamatórios e analgésicos ( $P<0,001$ ) (Tabela 1).

No modelo de regressão logística foi possível confirmar que as variáveis autopercepção de saúde regular e má/péssima ( $P<0,001$ ), doença hepática ( $P=0,021$ ) e artrite/artrose/reumatismo ( $P<0,001$ ) estão relacionadas ao uso de anti-inflamatórios e analgésicos de forma independente (Tabela 2).

A Figura 1 descreve que a maioria dos idosos utiliza anti-inflamatórios e analgésicos perante prescrição médica, sendo 80,5 % dos usuários de analgésicos não opioides, 88,5 % dos usuários de AINEs e 100 % dos usuários de opioides e glicocorticóides. A Figura 2 mostra que a maioria dos idosos que utiliza AINEs e analgésicos não opioides, faz o uso da

medicação somente se necessário, 68,0% e 63,0% respectivamente, enquanto que os opioides (100 %) e glicocorticoides (60,6 %) são normalmente utilizados de forma contínua.

## DISCUSSÃO

A prevalência de uso de anti-inflamatórios e analgésicos nesse trabalho foi considerada moderada quando comparada a estudos prévios (28,8%). Uma pesquisa feita em 1998 na Finlândia descreveu que 70,0% da comunidade de idosos acima de 75 anos de idade fazia uso de um ou mais anti-inflamatórios ou analgésicos<sup>15</sup>. Pokela *et al.* 2010, também estudaram uma população de idosos finlandeses e relataram que 45,4 % utilizavam anti-inflamatórios e analgésicos<sup>6</sup>. Outro estudo feito na Suíça em 2008, descreveu que 22,0% dos idosos participantes utilizavam anti-inflamatórios e analgésicos<sup>16</sup>. Já um estudo feito com idosos brasileiros, em Curitiba, Paraná, no ano 2000, verificou que 37,0 % da população estudada utilizava anti-inflamatórios e analgésicos<sup>17</sup>. Em pesquisa feita com idosos gaúchos do município de Santa Rosa em 2008, a prevalência de uso de anti-inflamatórios e analgésicos foi de 11,12%<sup>18</sup>.

Além do uso moderado de anti-inflamatórios e analgésicos na população idosa, a maioria fazia uso desses medicamentos quando necessário, provavelmente porque sentia dores leves à moderadas, não sendo necessário o uso contínuo da medicação ou também podem sofrer com os efeitos adversos desses medicamentos e optem por usá-los esporadicamente. Porém, uma grande parte dos idosos utilizava esses medicamentos de forma contínua. Os protocolos clínicos para manejo da dor indicam que o ideal seria o uso esporádico de analgésicos e anti-inflamatórios, mas para aqueles pacientes com dor crônica, torna-se necessário o uso contínuo, portanto este deve ser bem avaliado e monitorado<sup>19,20</sup>. Percebe-se também que maioria dos idosos tem utilizado esses medicamentos sob prescrição médica. A população estudada faz parte da ESF de Porto Alegre, portanto os medicamentos mais utilizados pelos idosos foram os existentes na lista de medicamentos dispensados gratuitamente na rede básica de saúde do município de Porto Alegre, sendo necessária a prescrição médica para a retirada da medicação.

O uso de paracetamol (67,9%) se mostrou mais frequente entre a população estudada, seguido do ibuprofeno (31,7%). Estudos conduzidos em idosos no Canadá, Finlândia e Estados Unidos<sup>15,21,22,23</sup>, entre os anos 1999 e 2008, mostram que os AINEs eram usados com maior frequência do que o paracetamol. Essa mudança se deve, provavelmente, a programas educativos e publicação de novos protocolos que relatam o manejo apropriado para dor e inflamação em idosos<sup>24,25</sup>. Os AINEs provocam muitos efeitos adversos, principalmente no

organismo envelhecido. Um revisão sistemática com 13 estudos, descreveu que das hospitalizações envolvendo medicamentos, 11,0% envolvia efeitos adversos e superdosagem referentes aos AINEs<sup>26</sup>.

Os glicocorticoides eram usados por 16,5% da população estudada. Esses fármacos possuem inúmeros efeitos adversos, especialmente quando utilizados em altas doses e por períodos prolongados, uma vez que interferem no metabolismo geral do organismo. Pacientes com hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca congestiva devem receber atenção especial e ser tratados com cautela, assim como pacientes com risco de osteoporose devem ter suas dietas suplementadas com cálcio<sup>12</sup>.

O uso de opioides era feito apenas por 3 (1,4%) idosos. Os medicamentos opioides devem ser utilizados para aqueles pacientes que não respondem ou não toleram o uso de AINEs ou analgésicos simples como paracetamol e dipirona. A escolha de opioides deve ser feita com muita cautela para pacientes idosos, uma vez que há o risco aumentado de *dellirium*<sup>9</sup>.

Quanto aos aspectos sociodemográficos, cabe ressaltar que o uso de anti-inflamatórios e analgésicos era feito principalmente pelas mulheres idosas. O maior uso de medicamentos pelas idosas está descrito em inúmeros estudos, sendo que as mulheres normalmente possuem grande preocupação com a sua saúde e procuram mais os serviços do que os homens<sup>18</sup>. Além disso, sabe-se que o uso de anti-inflamatórios e analgésicos é mais frequente nas mulheres devido à maior prevalência de artrite, artrose e reumatismo<sup>19,27,28</sup>.

O uso de anti-inflamatórios e analgésicos está diretamente relacionado com dor. A dor está entre os principais fatores limitadores da possibilidade do idoso manter seu cotidiano de maneira normal, impactando negativamente na qualidade de vida do indivíduo idoso, prejudicando de algum modo à realização das atividades de vida diária, bem como restringindo, em algumas situações, a convivência, levando-os possivelmente ao isolamento social<sup>1</sup>. Nesse estudo observa-se que ocorreu uma associação entre o uso de anti-inflamatórios e analgésicos com a autopercepção de saúde, sendo que quanto pior a autopercepção de saúde, maior o uso desses medicamentos. Estudos mostram que em 51,8% dos idosos que possuem dor, têm as suas atividades de vida diária comprometidas, piorando a qualidade de vida e a autopercepção de saúde<sup>1,4</sup>.

A doença hepática também foi associada ao uso de anti-inflamatórios e analgésicos. Dado preocupante, uma vez que o uso desses medicamentos deve ser feito com cautela em pacientes com problemas hepáticos. O paracetamol é um dos analgésicos que pode causar maior hepatotoxicidade. A dosagem do paracetamol em idosos deve ser individualizada, pois o organismo idoso possui maior dificuldade em eliminar o metabólito ativo do paracetamol,

causando maiores danos no fígado, principalmente em pacientes que já possuem comprometimento nesse órgão. O uso de anti-inflamatórios e analgésicos também foi associado aos idosos que possuíam artrite, artrose ou reumatismo. Sabe-se que o paracetamol é recomendado em protocolos atuais como primeira escolha de analgésico para dor leve a moderada devido à osteoartrite de joelho e quadril<sup>9</sup>. Em pacientes em que o paracetamol não possui analgesia adequada ou pouco efeito anti-inflamatório, os AINEs são usados como escolha<sup>29</sup>.

A polifarmácia está diretamente ligada ao uso de anti-inflamatórios e analgésicos. O aumento do consumo de medicamentos acompanha a tendência do envelhecimento populacional, constituindo uma situação de normalidade na clínica médica. Entretanto a introdução de um número crescente de especialidades farmacêuticas e de diferentes terapias apresentam, como consequência, os frequentes problemas da farmacoterapia (reações adversas, interações medicamentosas, utilização errada, tratamento inadequado, etc.) e, ainda, com maiores agravos face os processos patológicos e as mudanças fisiológicas próprias da idade<sup>17</sup>. Portanto, o uso de anti-inflamatórios e analgésicos deve ser bem avaliado antes de ser prescrito, já que possuem inúmeros efeitos adversos e interações medicamentosas, principalmente com medicamentos antihipertensivos e anticoagulantes, fármacos muito utilizados pela população idosa.

## **CONCLUSÃO**

Os resultados desse estudo mostram a utilização moderada de anti-inflamatórios e analgésicos pelos idosos da ESF do município de Porto Alegre, sendo na sua maioria utilizada perante prescrição médica. Sabe-se o quanto esses medicamentos são importantes para o manejo da dor e inflamação, podendo interferir na melhoria da qualidade de vida do idoso. Porém, a prescrição de anti-inflamatórios e analgésicos deve ser feita com muita cautela, pois esses fármacos possuem inúmeros efeitos adversos e interações medicamentosas, uma vez que os idosos utilizam grande número de medicamentos. Além disso, devem ser prescritos de forma individualizada, analisando a fragilidade de cada indivíduo e as patologias, principalmente as doenças hepática e renal.

Estudos como este são importantes, pois podem ser utilizados como ferramenta para reorientação da assistência farmacêutica. O envelhecimento ainda é um desafio para os profissionais, principalmente aqueles que trabalham na saúde pública uma vez que a demanda é crescente. Portanto, identificar as características e os fatores associados ao consumo de medicamentos pelos idosos brasileiros pode auxiliar no planejamento de ações para promoção

do uso racional de medicamentos e, conseqüentemente, favorecer uma melhor qualidade de vida para este grupo etário, além de contribuir para a diminuição de gastos desnecessários com estas tecnologias pelo sistema de saúde.

Tornar a terapia medicamentosa da população idosa de forma eficaz e racional é tarefa de todos os profissionais da saúde: médicos, farmacêuticos, enfermeiros e outros, que devem estar atentos à individualização do idoso e orientação da melhor terapia para esses indivíduos.

## REFERÊNCIAS

1. Celich KLS, Galon C. Dor crônica em idosos e sua influência nas atividades da vida diária e convivência social. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2009; 12(3):345-59.
2. Mota PM, et al. Estudo sobre a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais prescritos em receitas para idosos da região Noroeste Paulista. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2010; 31(2):157-63.
3. Gonçalves CA, et al. A transição de saúde e as mudanças na expectativa de vida saudável da população idosa: possíveis impactos da prevenção de doenças crônicas. *Cad Saúde Pública* 2013; 29(6):1217-29.
4. Dellaroza MSG, Pimenta CAM, Matsuo T. Prevalência e caracterização da dor crônica em idosos não institucionalizados. *Cad Saúde Pública* 2007; 23(5): 1151-60.
5. Sicras-Mainar A, Cambra-Florensa S, Navarro-Artiedac R. Consumption of oral analgesics and dosage forms in elderly patients: population based study. *Farm Hosp* 2009; 33(3):161-71.
6. Pokela N, et al. Analgesic Use Among Community-Dwelling People Aged 75 Years and Older: A Population-Based Interview Study. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2010; 8(3):233-44.
7. Barkin RL, et al. Should Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) be Prescribed to the Older Adult? *Drugs Aging* 2010; 27(10):775-89.
8. Hunter KF, Cyr D. Pharmacotherapeutics in older adults. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2006;33(6):630-6; quiz 637-638.
9. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse Effects of Analgesics Commonly Used by Older Adults With Osteoarthritis: Focus on Non-Opioid and Opioid Analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10:331-42.
10. Gulmez SE, et al. Are traditional NSAIDs prescribed appropriately among French elderly with osteoarthritis? Results from the CADEUS cohort. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(8):833-8.

11. van der Hoof CS, et al. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria--a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(2):137-44.
12. Ljung R, Lu Y, Lagergren J. High Concomitant Use of Interacting Drugs and Low Use of Gastroprotective Drugs among NSAID Users in an Unselected Elderly population. *Drugs Aging* 2011; 28(6):469-76.
13. Gomes I, et al. The multidimensional study of the elderly in the family health strategy in Porto Alegre, Brazil (EMI-SUS). *PAJAR* 2013; 1(1): 20-4.
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. [Accessado 2013 Nov 10]. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/>.
15. Hartikainen SA, et al. Balancing pain and analgesic treatment in the home-dwelling elderly. *Ann Pharmacother* 2005; 39:11-16.
16. Johnell K, Fastbom J. Concomitant use of gastroprotective drugs among elderly NSAID/COX-2 selective inhibitor users: A nationwide register-based study. *Clin Drug Investig* 2008; 28:687-95.
17. Penteado PTP, et al. O Uso De Medicamentos Por Idosos. *Visão Acadêmica* 2002; 3(1):35-42.
18. Flores VB, Benvegnú LA. Perfil de utilização de medicamentos em idosos da zona urbana de Santa Rosa, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2008; 24(6):1439-46.
19. Federman AD, Litke A, Morrison S. Association of Age with Analgesic Use for Back and Joint Disorders in Outpatient Settings. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2006; 4(4):306-15.
20. McLellan AT, Turner BJ. Chronic noncancer pain management and opioid overdose: time to change prescribing practices. *Ann Intern Med* 2010; 152:123.
21. Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Management of nonmalignant pain in home-dwelling older people: A population-based survey. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1861-1865.
22. Maxwell CJ, et al. The prevalence and management of current daily pain among older home care clients. *Pain* 2008; 138:208-16.
23. Pahor M, et al. Lower body osteoarticular pain and dose of analgesic medications in older disabled women: The Women's Health and Aging Study. *Am J Public Health* 1999; 89:930-34.



24. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:616-31.
25. Karvonen A-L, Hakala M, Helin-Salmivaara A. The Safe Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. Finnish Medical Society Duodecim, Finnish Society of Gastroenterology & Finnish Rheumatology Society. [Accessado 2013 Nov 29]. Disponível em: <http://www.kaypahoito.fi/web/english/home>.
26. Howard RL, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:136–47.
27. Schneider V, et al. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol* 2006; 164:881-9.
28. Hanlon JT, et al. Evolving pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Med* 2009; 10:959–61.
29. Marcum ZA, Hanlon JT. Recognizing the risks of chronic non-steroidal anti-inflammatory drug use in older adults. *Ann Longterm Care* 2010; 18:24–7.

Tabela 1 – Distribuição das características sociodemográficas, de saúde e número de medicamentos na população e frequência de uso de anti-inflamatórios e analgésicos de acordo com essas variáveis em 758 idosos da Estratégia Saúde da Família (ESF) de Porto Alegre, entre 2011 e 2012

VARIÁVEL	DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO N (%)	USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS E/OU ANALGÉSICOS N (%)	P
<b>FAIXA ETÁRIA</b>			
60 a 69 anos	453 (60,5)	135 (29,8)	
70 a 79 anos	221 (29,5)	59 (26,7)	0,632#
80 anos ou mais	75 (10,0)	22 (29,3)	
<b>SEXO</b>			
Masculino	271 (35,8)	64 (23,6)	
Feminino	487 (64,2)	154 (31,6)	0,022*
<b>ESTADO CIVIL</b>			
Casado	276 (36,8)	86 (31,2)	
Solteiro	133 (17,7)	30 (22,6)	
Viúvo	230 (30,7)	65 (28,3)	0,261
Separado	111 (14,8)	36 (32,4)	
<b>APOSENTADO</b>			
Não	232 (32,1)	63 (27,2)	
Sim	491 (67,9)	145 (29,5)	0,510
<b>RENDA FAMILIAR</b>			
Até 1 SM	243 (37,0)	69 (28,4)	
2 a 6 SM	401 (61,1)	128 (31,9)	0,951#
7 SM ou mais	12 (1,8)	0 (0,0)	
<b>ESCOLARIDADE</b>			
Analfabeto/Alfabetizado fora da escola	205 (27,3)	62 (30,2)	
Ensino Fundamental Incompleto	430 (57,3)	123 (28,6)	0,498
Ensino Fundamental Completo ou mais	116 (15,4)	31 (26,7)	
<b>AUTO PERCEPÇÃO DE SAÚDE</b>			
Ótima/Boa	264 (35,4)	47 (17,8)	
Regular	404 (54,2)	137 (33,9)	<0,001#*
Má/Péssima	78 (10,5)	34 (43,6)	
<b>DOENÇA HEPÁTICA</b>			
Não	638 (92,7)	171 (26,8)	
Sim	50 (7,3)	23 (46,0)	0,004*
<b>ARTRITE/ARTROSE/REUMATISMO</b>			
Não	377 (53,9)	81 (21,5)	
Sim	323 (46,1)	121 (37,5)	<0,001*
<b>DOENÇA NEUROLÓGICA</b>			
Não	423 (59,7)	118 (27,9)	
Sim	285 (40,3)	88 (30,9)	0,392
<b>DIABETE</b>			
Não	436 (71,2)	129 (29,6)	
Sim	176 (28,8)	45 (25,6)	0,318
<b>DOENÇA CARDIOVASCULAR</b>			
Não	159 (21,5)	40 (25,2)	
Sim	579 (78,5)	174 (30,1)	0,228
<b>USO DE MEDICAMENTOS</b>			
Não utiliza medicamentos	111 (14,7)	0 (0,0)	
1 a 3 medicamentos	245 (32,5)	62 (25,3)	
4 a 6 medicamentos	241 (31,9)	71 (29,5)	<0,001*
7 ou mais medicamentos	158 (20,9)	85 (53,8)	
<b>TOTAL</b>	<b>758 (100,0)</b>	<b>218 (28,8)</b>	

# Linear by Linear \* P<0,05

SM = Salário Mínimo

Tabela 2 – Associação das variáveis sociodemográficas e de saúde de forma independente com o uso de anti-inflamatórios ou analgésicos na população de idosos da Estratégia Saúde da Família (ESF) de Porto Alegre, entre 2011 e 2012. Análise multivariada binária.

<b>VARIÁVEL</b>	<b>RP</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>SEXO</b>			
Masculino	1	.	.
Feminino	1,13	0,86-1,49	0,386
<b>AUTOPERCEPÇÃO DE SAÚDE</b>			
Ótima/Boa	1	.	.
Regular	1,75	1,27-2,40	0,001*
Má/Péssima	2,06	1,35-3,13	0,001*
<b>DOENÇA HEPÁTICA</b>			
Não	1	.	.
Sim	1,5	1,06-2,13	0,021*
<b>ARTRITE/ARTROSE/REUMATISMO</b>			
Não	1	.	.
Sim	1,61	1,25-2,09	<0,001*

RP = Razão de prevalência; IC = Intervalo de Confiança

\*P<0,05

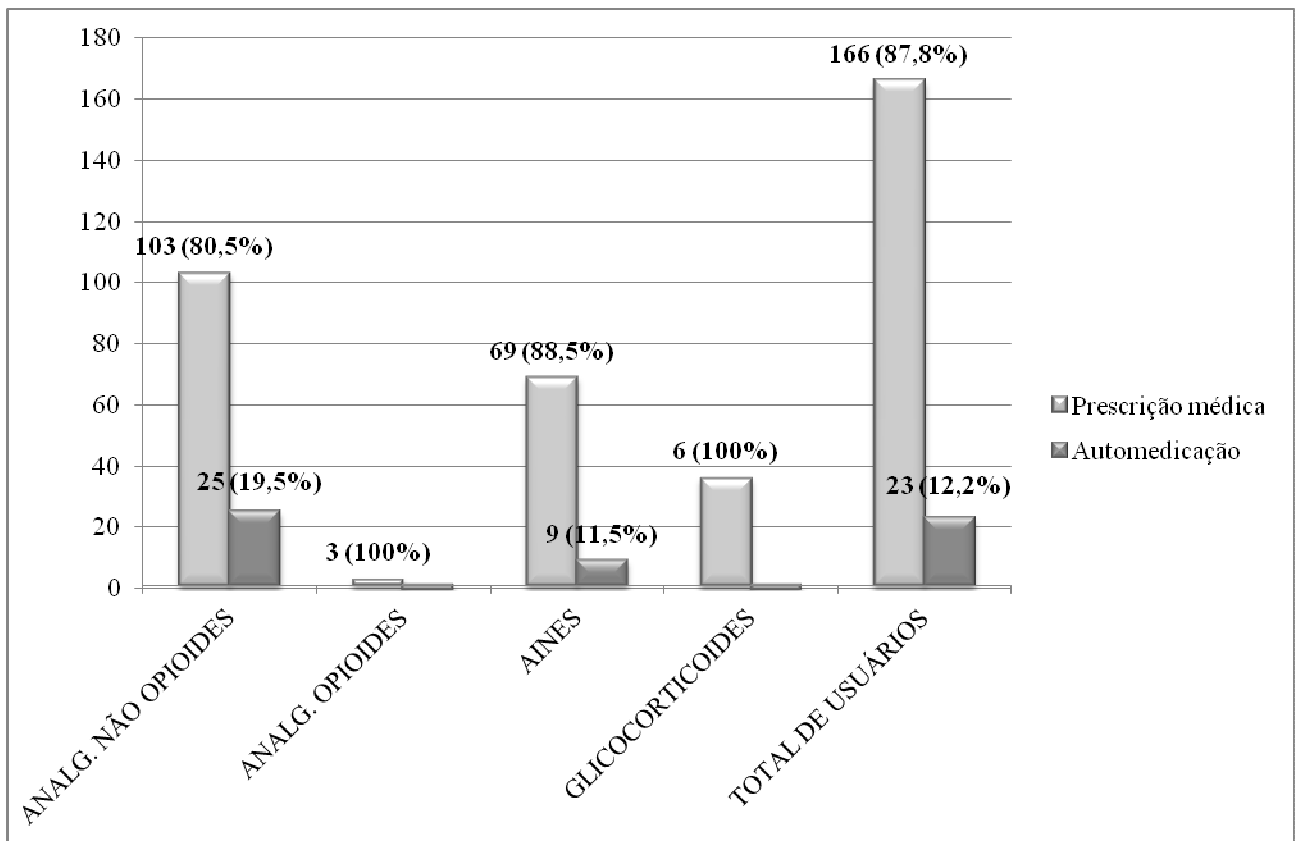


Figura 1 - Frequência do uso de anti-inflamatórios e analgésicos, conforme prescrição médica ou automedicação, nos idosos da Estratégia Saúde da Família (ESF) de Porto Alegre, entre 2011 e 2012. (Alguns indivíduos reportaram usar mais de uma classe de anti-inflamatórios ou analgésicos, enquanto outros não responderam a esse questionamento.)

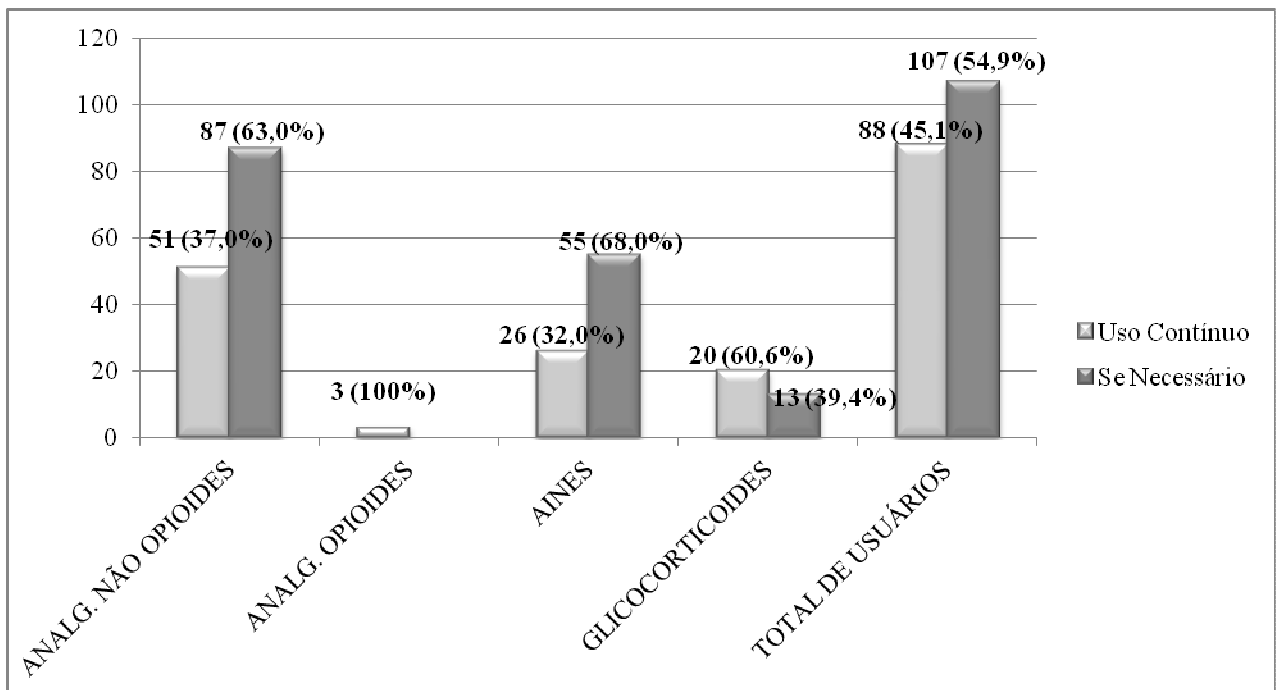


Figura 2 - Frequência do uso de anti-inflamatórios e analgésicos conforme o uso contínuo ou se necessário, nos idosos da Estratégia Saúde da Família (ESF) de Porto Alegre, entre 2011 e 2012. (Alguns indivíduos reportaram usar mais de uma classe de anti-inflamatórios ou analgésicos, enquanto outros não responderam a esse questionamento.)

## 8 ARTIGO 2

Submetido para revista *Drugs & Aging* (Qualis A2 na área interdisciplinar) (ANEXO 5)

### THE ASSOCIATION BETWEEN THE CHRONIC USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND OXIDATIVE MARKERS AND ANTIOXIDANT POWER IN THE ELDERLY

**Luísa Scheer Ely** (correspondent author)

Institute of Geriatrics and Gerontology, Biomedical Gerontology Graduate Program, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, RS, Brazil

E-mail: [luisa\\_ely@yahoo.com.br](mailto:luisa_ely@yahoo.com.br)

Telephone: 55 51 3320 3000 R. 2660

**Maria Gabriela Valle Gottlieb**

Institute of Geriatrics and Gerontology, Biomedical Gerontology Graduate Program, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, RS, Brazil

**Paula Engroff**

Institute of Geriatrics and Gerontology, Biomedical Gerontology Graduate Program, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, RS, Brazil

**Irenio Gomes**

Institute of Geriatrics and Gerontology, Biomedical Gerontology Graduate Program, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, RS, Brazil

**Rafael Noal Moresco**

Laboratory of Clinical Biochemistry, Department of Clinical and Toxicological Analysis, Center of Health Sciences, Federal University of Santa Maria, RS, Brazil. Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Health Sciences Center, Federal University of Santa Maria, RS, Brazil.

**Etiane Tatsch**

Laboratory of Clinical Biochemistry, Department of Clinical and Toxicological Analysis, Center of Health Sciences, Federal University of Santa Maria, RS, Brazil. Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Health Sciences Center, Federal University of Santa Maria, RS, Brazil.

**Guilherme Vargas Bochi**

Laboratory of Clinical Biochemistry, Department of Clinical and Toxicological Analysis, Center of Health Sciences, Federal University of Santa Maria, RS, Brazil. Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Health Sciences Center, Federal University of Santa Maria, RS, Brazil.

**Fernanda Bueno Morrone**

Faculty of Pharmacy, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, RS, Brazil

**Geraldo Attilio De Carli**

Institute of Geriatrics and Gerontology, Biomedical Gerontology Graduate Program, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, RS, Brazil

**ABSTRACT**

**Objectives:** This study investigated the association between the chronic or occasional use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and plasma levels of oxidative and inflammatory markers, body mass index (BMI) and chronic diseases in elderly patients at the Family Health Strategy (FHS) in Porto Alegre, Brazil. **Methods:** It was a cross-sectional study of data collected from random elderly volunteers from the “The multidimensional study of the elderly in the family health strategy in Porto Alegre, Brazil (EMI-SUS)”. A questionnaire including sociodemographic, health and medicine use data was administered to the study participants. For this study, NSAID users were included. Of the anthropometric data collected from the elderly patients, this study used only the BMI. Blood was collected, and the levels of ferric reducing ability of plasma (FRAP), advanced oxidation protein products (AOPP), malondialdehyde (MDA), insulin and homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) were measured. **Results:** The study sample comprised 758 elderly patients, of which 121 (15.96%) used NSAIDs. Of those patients using NSAIDs, 80 (66.12%) used them chronically and 41 (33.88%) used them occasionally. Gastric problems reported by the elderly may be associated with the chronic or occasional use of NSAIDs ( $P = 0.042$ ). There was no association between the occasional or chronic use of NSAIDs and plasma levels of oxidative and inflammatory markers, antioxidant capacity, insulin or HOMA-IR. There was a statistical trend ( $P = 0.065$ ) for the association of occasional and chronic use of NSAIDs with BMI. **Conclusion:** The results of this study suggest that there is no association between the chronic or occasional use of NSAIDs and oxidative and inflammatory markers, antioxidant power and BMI in the elderly.

**Key Points:** elderly, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, inflammatory and oxidative markers

## INTRODUCTION

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) act primarily through the inhibition of the cyclooxygenase (COX) enzymes. COX-1 is constitutively expressed in most tissues throughout the body, including the gastrointestinal tract and cardiovascular and renal tissues [1]. By contrast, COX-2 is not constitutively expressed in most tissues but is inducible by inflammation. COX-2 is induced by inflammatory cells, mainly when they are activated during inflammation, and facilitates the inflammatory response [2,3]. The COX enzymes are essential for the conversion of arachidonic acid to prostaglandins, and most NSAIDs inhibit the activity of COX-1 and COX-2, resulting in the direct suppression of the formation of pro-inflammatory mediators such as prostaglandins and thromboxane [4,5].

The literature has suggested that NSAIDs induce the generation of reactive oxygen species (ROS) [6]. However, other studies have demonstrated that NSAIDs can also play an antioxidant role [7-10]. ROS formation is a natural consequence of aerobic metabolism and is important for maintaining oxygen homeostasis in tissues [11]. However, a significant increase in the concentration of ROS promotes an imbalance between oxidants and antioxidants in favor of oxidants, leading to a disruption of redox signaling and redox control or molecular damage. This condition is known as oxidative stress and is linked to various diseases such as atherosclerosis, diabetes, and cancer [11,12], as well as to the inflammatory process [13].

Antioxidants can directly sequester ROS. NSAIDs decrease oxidative stress and oxidative damage when administered chronically because they finalize the reactions of free radicals and sequester ROS, thus protecting lipid constituents from oxidation [14,15]. Candelario-Jalili and colleagues [7] have reported that NSAIDs such as nimesulide act as antioxidants by sequestering the hydroxyl radical (HO•), thereby promoting the removal of hydrogen from polyunsaturated fat. Studies suggest that NSAIDs have an important role in the prevention of many degenerative diseases. This property can also be attributed to the anti-inflammatory action of these drugs through the inhibition of COX [14-16].

Based on these data, the aim of this study was to investigate the association between the chronic or occasional use of NSAIDs and plasma levels of oxidative and inflammatory markers, body mass index (BMI) and chronic disease among elderly patients at the Family Health Strategy (FHS) in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

## **METHODS**

### **Study Design**

This study is part of a sub-project of “The multidimensional study of the elderly in the family health strategy in Porto Alegre, Brazil (EMI-SUS)”, which was conducted from March 2011 to December 2012 [17]. The study was a cross-sectional study in which data were collected randomly from elderly volunteers. The inclusion criteria were an age 60 years or older and registration in the FHS of Porto Alegre.

The FHS of Porto Alegre provides health care to the population and is organized into eight different geographic regions, called Health Districts (HDs). Individual FHSs were selected to participate in this study by raffle, considering proportionally the number of FHSs in each HD. A total of 30 FSHs were selected, and 36 elderly patients were chosen by raffle from each FSH to participate in the study. In total, 1080 elderly patients were raffled to participate in the EMI-SUS [17].

For the sample size calculation, the prevalence of the use of anti-inflammatory drugs was considered to be 40.0% [18,19]. The minimum sample size was determined to be 728 individuals to achieve an error of 3.5% for the target of 22,000 elderly patients assisted by the FHS in Porto Alegre.

### **Variables analyzed**

A questionnaire including sociodemographic, health and medicine use data was administered to the study participants. For this research, the variables of gender, age, family income, education, chronic diseases, NSAID use and plasma levels of oxidative and inflammatory markers were used. Anthropometric data were also collected from the elderly patients, of which BMI was used in this study.

Chronic diseases were reported by the elderly during the questionnaire. The chronic diseases evaluated were liver disease (cirrhosis and hepatitis), inflammatory disease (arthritis, arthrosis and lupus), metabolic syndrome, cardiovascular disease and gastric problems.

The collection of the medicine data was based on the patient’s prescriptions and occurred at the patient’s home. The daily doses, quantity of use and time of use (chronic or occasional) of the medicines were evaluated. Chronic use was considered daily NSAID use for 6 months or more, while less than daily use was considered occasional use.

Drugs were classified based on their active ingredient using the Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) [20] system recommended by the World Health



Organization (WHO). Acetylsalicylic acid (100 mg) and topical anti-inflammatory drugs were not considered.

### **Oxidative and inflammatory determinations**

The elderly were instructed on the place and time of blood collection, with an emphasis on the importance of a 12-hour fast before the collection. For each patient, one 5.0 mL sample was collected in a tube without anticoagulant, and another was collected in a tube containing 0.5 mL of ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA).

After collection, the samples were transported in an insulated box to the Biochemistry, Molecular Genetics and Parasitological Laboratory at the Institute of Geriatrics and Gerontology (IGG), PUCRS, for processing. The samples were centrifuged for 15 minutes at 4000 rpm, separated into plasma aliquots and stored at -20°C.

To determine AOPP (plasma advanced oxidation protein products) levels, the methodology described by Hanasand and colleagues [21] was used. To measure plasma levels of FRAP (ferric reducing ability of plasma), the methodology described by Benziel and colleagues [22] was used. A Cobas Mira® (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) was used to determine AOPP and FRAP levels.

For the determination of TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), the spectrophotometric method described by Janero [23] was used. Interleukin-6 (IL-6) and PCR\_US (ultra-sensitivity C-reactive protein) levels were determined using a chemiluminescence immunoassay method according to the manufacturer's instructions.

Insulin resistance was determined using a mathematical model called "Homeostasis Model Assessment" (HOMA) with a "Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance" (HOMA-IR) of >2.71 as the cutoff. For this, we used the following equation:  $HOMA-IR = \text{glucose (mmol)} \times \text{insulin } (\mu\text{U/mL}) / 22$  [24,25].

### **Ethical Aspects**

This study was approved by the Ethics Committee in Research of PUCRS and by the Ethics Committee in Research of the Municipal Health Secretary of Porto Alegre. All participants signed a consent form.

### **Statistical Analyses**

The questionnaires were scanned and stored in a database unique to the project and developed by the researchers called File Maker ProAdvanced Server ® version 12. Software

data were entered in duplicate and subsequently analyzed using the statistical software SPSS® version 17.

The variables were described using frequencies, means and standard deviations. To compare the frequencies of the different variables, the chi-square test was used. Ordinal variables were compared using the linear trend chi-square test. For quantitative variables, Student's t test was used to compare the means of the oxidative and inflammatory markers and the BMI. All P values were two-tailed and were considered statistically significant at  $P < 0.05$ .

## RESULTS

This study sample consisted of 758 elderly patients, of which 121 (15.96%) used NSAIDs. Of these 121 patients, 80 (66.12%) used NSAIDs chronically, and 41 (33.88%) used NSAIDs occasionally. The NSAIDs used by the elderly were 600 mg ibuprofen (57.85%), 50 mg diclofenac potassium (12.50%), 150 mg nimesulide (12.40%), 400 mg etodolac (9.92%), 50 mg ketoprofen (4.13%), 75 mg diclofenac sodium (3.30%) and 20 mg piroxicam (2.48%). Some patients used more than one NSAID.

The mean age was  $68.53 \pm 7.38$  years for individuals who used NSAIDs occasionally and  $68.41 \pm 9.21$  years for those who used them chronically ( $P = 0.943$ ). Table 1 describes the association between chronic or occasional NSAID use and chronic diseases and sociodemographic variables. Regarding gender, 30 (37.5%) men and 50 (62.5%) women used NSAIDs occasionally, and 13 (31.7%) men and 28 (68.3%) women used them chronically ( $P = 0.529$ ). The association between family income and education and the use of NSAIDs was not significant, and most of the chronic and occasional NSAID users, 41 (58.6%) and 18 (56.3%), respectively, had an income of 2-6 times the minimum salary. Regarding education, the majority had an incomplete primary education; of these, 45 (56.3%) were chronic NSAID users, and 20 (48.8%) were occasional NSAID users.

Table 1 also describes the association between occasional or chronic NSAID use and chronic diseases reported by the elderly. Based on the statistical analysis, the gastric problems reported by the elderly may be associated with chronic or occasional NSAID use; among chronic NSAID users, 17 (43.6%) reported gastric problems ( $P = 0.042$ ). Other chronic diseases were not associated with NSAID use.

Table 2 describes the lack of association between occasional or chronic NSAID use and plasma levels of oxidative and inflammatory markers, antioxidant capacity, insulin and HOMA-IR. This table also describes a statistical trend ( $P = 0.065$ ) for the association of

occasional or chronic NSAID use with the BMI of the subjects studied. The mean BMI (29.03  $\pm$  4.51) was higher among chronic NSAID users.

## **DISCUSSION**

The chronic use of NSAIDs by the elderly has been widely discussed in the literature because polymedication increases the risk of adverse effects and iatrogenic and drug interactions [26]. The prevalence of NSAID use in this study (15.96%) is lower than the prevalences of 30-40% reported in previous studies [18,27]. Several studies have reported the frequent use of NSAIDs by elderly patients due to complaints of pain, particularly due to arthritis, osteoarthritis and rheumatism [28-30].

This study demonstrates an association between the chronic or occasional use of NSAIDs and gastric problems reported by the elderly. The high risk of gastrointestinal toxicity in the elderly caused by the use of NSAIDs has been well established in the literature. This gastrointestinal toxicity is attributable to the inhibition of COX-1 and its protective role in the gastrointestinal mucosa as well as the inhibition of thromboxane, which reduces platelet function, leading to an increased risk of bleeding [26,31,32].

Importantly, NSAIDs are one of the most prescribed classes of drugs for the elderly in clinical practice, and their physiological effects on markers of inflammation and redox metabolism have been poorly characterized and remain controversial [21,33]. However, this is the first study to demonstrate a lack of association between the use of NSAIDs and plasma levels of oxidative markers, antioxidants, inflammatory markers and HOMA-IR. Two new markers were used in this study: AOPP, a marker of protein oxidation and inflammation, and FRAP, a marker of ferric reduction. Both have been associated with specific diseases, but their association with the use of NSAIDs has not been reported. However, it has been hypothesized that these markers are associated with the use of NSAIDs, which participate in oxidative and inflammatory processes [5,34]. Thus, this study is the first to investigate the association between AOPP and FRAP and the use of NSAIDs in the elderly.

AOPP is regarded as a new marker for protein oxidation and inflammation. It is formed during oxidative stress through the reaction of plasma proteins with chlorinated oxidants. High levels of AOPP are found in patients with diseases characterized by high levels of ROS, such as diabetes, diabetic nephropathy and retinopathy, and have also been proposed to be the pathogenic mediators of various complications [13,35-37]. The mean plasma levels of AOPP in this study were higher for chronic NSAID users, although this difference was not statistically significant.

Likewise, there was no association between plasma FRAP levels and NSAID use. However, the average FRAP levels of chronic NSAID users were higher than those of occasional NSAID users. Increased levels of FRAP indicate a greater antioxidant capacity of the individual [21]. No studies have linked FRAP levels and NSAID use, but some researchers have observed reduced FRAP levels in individuals with diabetes and cardiovascular complications [38].

Kadiiska and colleagues [5] report that NSAIDs have significant effects on the formation of the by-products of lipid peroxidation, such as MDA [5,35]. In a study by Candelario-Jalil and colleagues [7], the administration of high concentrations of nimesulide to rats resulted in a significant inhibition of MDA formation. Studies have indicated that the ROS-mediated oxidation of cell membrane lipids leads to the formation of MDA; consequently, high concentrations of NSAIDs inhibit the formation of this oxidative marker [5,35]. Our results indicated that plasma MDA levels were reduced in chronic NSAID users, although the relationship was not statistically significant.

Studies have linked NSAID use with reduced levels of the inflammatory markers IL-6 and PCR\_US because NSAIDs inhibit inflammation through COX [39-41]. PCR is an acute phase protein and an inflammatory marker. It is mainly synthesized in hepatocytes, adipocytes and vascular smooth muscle cells in response to increased IL-6 and TNF- $\alpha$  levels. PCR is a nonspecific marker of inflammation, and thus its levels may be elevated in response to various types of biological injuries, infections, inflammatory conditions, autoimmune diseases, and even tumors [42]. The average levels of PCR\_US and IL-6 were reduced in chronic NSAID users, but these differences were not statistically significant.

In addition, this study did not demonstrate an association between the plasma levels of insulin and HOMA-IR and NSAID use. However, the literature reports that NSAIDs can inhibit adipogenesis, thereby reducing the increase in adipose tissue, and can decrease the release of inflammatory prostaglandins, thereby reducing inflammation in adipose tissue and improving insulin sensitivity and glucose tolerance [43,44]. However, a trend toward an association between NSAID use and BMI was observed. Chronic NSAID users had a higher mean BMI than occasional users ( $P = 0.065$ ), in contrast to previously reported data. Obesity is characterized by an increase in the number and size of adipocytes as a result of lipid accumulation. Some studies have suggested that obesity is a chronic, systemic, low-grade inflammatory disease; thus, inhibiting the inflammatory process may attenuate the formation of fat [45]. There is evidence that the modulation of COX activity through the use of NSAIDs may provide a new perspective on the control of adipogenesis and, consequently, for the treatment of obesity and related metabolic diseases [43,45].

## LIMITATIONS

The main limitation of this study is its design. A cross-sectional study cannot be used to predict associated external factors, unlike studies of the association between cause and effect. Moreover, the number of elderly patients who used NSAIDs was too small to observe true associations between the chronic and occasional use of NSAIDs and oxidative and inflammatory markers.

Diet, drug-food interactions and physical activity were not assessed in this study; these factors may be associated with oxidative and inflammatory markers.

## CONCLUSION

The results of this study suggest that there is no association between the chronic or occasional use of NSAIDs and oxidative and inflammatory markers, antioxidants and BMI in the elderly. Additional studies are needed to clarify whether NSAIDs are associated with these markers.

## REFERENCES

- [1] Barkin RL, Beckerman M, Blum SL, et al. Should Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) be Prescribed to the Older Adult? *Drugs Aging*. 2010;27(10):775-89.
- [2] Coutinho MAS, Muzitano MF, Costa SS. Flavonoides: Potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. *Rev Virtual Quim*. 2009;1(3):241-56.
- [3] Moore RA, Derry S, Simon LS, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Gastroprotection, and Benefit–Risk. *Pain Pract*. 2014;14(4):378-95.
- [4] Sahota T, Sanderson I, Danhof M, et al. Model-based analysis of thromboxane B2 and prostaglandin E2 as biomarkers in the safety evaluation of naproxen. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;278(3):209-19.
- [5] Kadiiskaa MB, Gladena BC, Bairda DD, et al. Biomarkers of oxidative stress study III. Effects of the nonsteroidal anti-inflammatory agents indomethacin and meclufenamic acid on measurements of oxidative products of lipids in CCl4 poisoning. *Free Radic Biol Med*. 2005;38:711-8.
- [6] Adachi M, Sakamoto H, Kawamura R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oxidative stress in cancer cells. *Histol Histopathol*. 2007;22:437-42.

- [7] Candelario-Jalil E, León OS. Effects of nimesulide on kainate-induced in vitro oxidative damage in rat brain homogenates. *BMC Pharmacol.* 2003;3:7.
- [8] Giardina C, Inan MS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, short-chain fatty acids, and reactive oxygen metabolism in human colorectal cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1401:277-88.
- [9] Minami T, Adachi M, Kawamura R, et al. Sulindac enhances the proteasome inhibitor bortezomib-mediated oxidative stress and anticancer activity. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5248-56.
- [10] Tolia C, Papadopoulos AN, Raptopoulou CP, et al. Copper(II) interacting with the non-steroidal antiinflammatory drug flufenamic acid: Structure, antioxidant activity and binding to DNA and albumins. *J Inorg Biochem.* 2013;123:53-65.
- [11] Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, et al. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem.* 2007;18(9):567-79.
- [12] Afonso MS, Sant'Ana LS, Mancini-Filho J. Interação entre antioxidantes naturais e espécies reativas do oxigênio nas doenças cardiovasculares: perspectivas para a contribuição do alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.). *Nutrire Rev Soc Bras Alim Nutr.* 2010;35(1):129-48.
- [13] Pandey KB, Rizvi SI. Resveratrol May Protect Plasma Proteins from Oxidation under Conditions of Oxidative stress In Vitro. *J Braz Chem Soc.* 2010;21(5):909-13.
- [14] Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging: Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging.* 2002;23:795-807.
- [15] Rocha-Rodrigues S, Santos-Alves E, Coxito PM, et al. Combined effects of aging and in vitro non-steroid anti-inflammatory drugs on kidney and liver mitochondrial physiology. *Life Sci.* 2013;93:329-37.
- [16] Dinarello CA. Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell.* 2010;140:935-50.
- [17] Gomes I, Nogueira EL, Engroff P, et al. The multidimensional study of the elderly in the family health strategy in Porto Alegre, Brazil (EMI-SUS). *PAJAR.* 2013;1(1):20-4.
- [18] Pokela N, Bell S, Lihavainen K, et al. Analgesic Use Among Community-Dwelling People Aged 75 Years and Older: A Population-Based Interview Study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(3):233-44.
- [19] Johnell K, Fastbom J. Concomitant use of gastroprotective drugs among elderly NSAID/COX-2 selective inhibitor users: A nationwide register-based study. *Clin Drug Investig.* 2008;28:687-95.
- [20] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. [cited 10 November 2013]; Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/>.

- [21] Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, et al. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin Chim Acta*. 2012;413:901-6.
- [22] Benzie FF, Strain JJ. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of ‘Antioxidant Power’: The FRAP Assay. *Anal Biochem*. 1996;239(1):70-6.
- [23] Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnosis indices of lipid peroxidation tissue injury. *Free Radic Biol Méd*. 1990;9(6):515-40.
- [24] Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72:219-20.
- [25] Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
- [26] Pilotto A, Sancarlo D, Addante F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Surg Oncol*. 2010;19:167-72.
- [27] Hartikainen SA, Mantyselka PT, Louhivuori-Laako KA, et al. Balancing pain and analgesic treatment in the home-dwelling elderly. *Ann Pharmacother*. 2005;39:11-6.
- [28] Flores VB, Benvegnú LA. Perfil de utilização de medicamentos em idosos da zona urbana de Santa Rosa, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(6):1439-46.
- [29] Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, et al. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol*. 2006;164:881-9.
- [30] Hanlon JT, Backonja M, Weiner D, et al. Evolving pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Med*. 2009;10:959-61.
- [31] Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep*. 2007;59(3):247-58.
- [32] de Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):691-701.
- [33] Ahmad TY, Tawfeeq FK, Al-Ameen SA. Biochemical Studies of Autism Spectrum Disorder Patients in Mosul City. *Res J Chem Sci*. 2013;3(10):8-15.
- [34] Galati G, Tafazoli S, Sabzevari O, et al. Idiosyncratic NSAID drug induced oxidative stress. *Chem Biol Interact*. 2002;142:25-41.
- [35] Baskol G, Korkmaz S, Erdem F, et al. Assessment of nitric oxide, advanced oxidation protein products, malondialdehyde, and thiol levels in patients with restless legs syndrome. *Sleep Medicine*. 2012;13:414-8.

- [36] Kalousova M, Skrha J, Zima T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2002;51:597-604.
- [37] Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. AOPP and its relations with selected markers of oxidative/antioxidative system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):188-92.
- [38] Colak E1, Majkić-Singh N, Stanković S, et al. Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications. *Ann Med*. 2005;37(8):613-20.
- [39] Barbosa DT, Cielo VF, Duarte M,. Paracetamol no controle da dor em exodontia simples. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac*. 2012;12(4):99-110.
- [40] Carvalho WA, Lemônica L. Mecanismos Celulares e Moleculares da Dor Inflamatória. Modulação Periférica e Avanços Terapêuticos. *Rev Bras Anestesiol*. 1998;48(2):137-58.
- [41] Velloso JCR, Parabocz GC, Manente FA, et al. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013;34(3):305-12.
- [42] Motta NAV, Fumian MM, Castro JP, et al. Inflamação e Aterosclerose: Novos Biomarcadores e Perspectivas Terapêuticas. *Rev Bras Cardiol*. 2013;26(5):390-99.
- [43] Fajas L, Miard S, Briggs MR, et al. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors impair adipocyte differentiation through inhibition of the clonal expansion phase. *J Lipid Res*. 2003;44(9):1652-9.
- [44] Yang Y, Wei RB, Xing Y, et al. A meta-analysis of the effect of angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers on blood pressure, glycemia and the HOMA-IR index in non-diabetic patients. *Metabolism*. 2013;62(12):1858-66.
- [45] Higuchi M, Dusting GJ, Peshavariya H, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and Forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev*. 2013;22(6):878-88.

**Acknowledgments:** The authors thank the National Post-doctoral Program of CAPES (PNPD/CAPES: 2785/09-9) for grants and fellowships, the Foundation for Research Support of the State of Rio Grande do Sul (FAPERGS) for grants throw the Process PPSUS nº 09/0075-7 and PROBOLSAS PUCRS for the doctoral scholarship.



Table 1 - Association between sociodemographic variables and chronic diseases and the occasional or chronic use of NSAIDs in elderly patients at the Family Health Strategy of the municipality of Porto Alegre between the years 2011 and 2012.

<b>Variables</b>	<b>Occasional use of NAIDs</b>	<b>Chronic use of NAIDs</b>	<b>P</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Sociodemographic</b>			
<b>Age</b>			
60 - 69 years	54 (67.5)	27 (65.9)	0.935#
70 - 79 years	18 (22.5)	9 (22.0)	
80 years or more	8 (10.0)	5 (12.2)	
<b>Gender</b>			
Male	30 (37.5)	13 (31.7)	0.529
Female	50 (62.5)	28 (68.3)	
<b>Marital Status</b>			
Married	27 (34.6)	15 (36.6)	0.383
Single	22 (28.2)	6 (14.6)	
Widowed	18 (23.1)	13 (31.7)	
Separated	11 (14.1)	7 (17.1)	
<b>Family income</b>			
To 1 MS	27 (38.6)	12 (37.5)	0.732#
2-6 MS	41 (58.6)	18 (56.3)	
7 or more	2 (2.9)	2 (6.3)	
<b>Education</b>			
Illiterate or literate outside school	20 (25.0)	13 (31.7)	0.648#
First degree uncompleted	45 (56.3)	20 (48.8)	
Second degree complete or more	15 (18.8)	8 (19.5)	
<b>Chronic Diseases</b>			
<b>Liver Disease</b>			
No	71 (97.3)	27 (92.5)	0.239
Yes	2 (2.7)	3 (7.5)	
<b>Inflammatory Disease</b>			
No	56 (70.0)	26 (63.4)	0.463
Yes	24 (30.0)	15 (36.6)	
<b>Metabolic Syndrome</b>			
No	23 (29.1)	10 (24.4)	0.583
Yes	56 (70.9)	31 (75.6)	
<b>Cardiovascular Disease</b>			
No	18 (22.8)	9 (22.0)	0.917
Yes	61 (77.2)	32 (78.0)	
<b>Gastrointestinal Problem</b>			
No	57 (75.0)	22 (56.4)	0.042*
Yes	19 (25.0)	17 (43.6)	
<b>TOTAL</b>	<b>80 (100.0)</b>	<b>41 (100.0)</b>	

MS = Minimum Salaries; \*P < 0.05; # Linear by Linear

Table 2 - Association between the occasional and chronic use of NSAIDs and the mean plasma levels of oxidative and inflammatory markers and body mass index in elderly patients at the Family Health Strategy of the municipality of Porto Alegre between the years 2011 and 2012.

<b>Variables</b>	<b>Occasional use of NAIDs N (Mean ± SD)</b>	<b>Chronic use of NAIDs N (Mean ± SD)</b>	<b>P</b>
<b>Oxidative and Inflammatory Markers</b>			
<b>INSULIN</b>	43 (10.44 ± 14.67)	23 (25.87 ± 56.66)	0.212
<b>IL6</b>	29 (3.61 ± 3.72)	17 (3.32 ± 2.54)	0.775
<b>PCR_US</b>	37 (0.38 ± 0.83)	22 (0.25 ± 0.52)	0.510
<b>AOP</b>	57 (101.15 ± 49.13)	28 (102.76 ± 62.45)	0.897
<b>FRAP</b>	57 (834.54 ± 1297.13)	28 (971.11 ± 825.27)	0.613
<b>HOMAIR</b>	37 (3.97 ± 5.87)	19 (8.95 ± 14.72)	0.171
<b>MDA</b>	36 (1.78 ± 0.54)	18 (1.66 ± 0.83)	0.538
<b>Antropometric Data</b>			
<b>BMI</b>	56 (27.01 ± 4.51)	26 (29.03 ± 4.51)	0.065

BMI = Body Mass Index

## 9 CONCLUSÃO

Este estudo foi importante para identificar a prevalência do uso de anti-inflamatórios e analgésicos em idosos da ESF de Porto Alegre, RS, Brasil. A partir dos achados da pesquisa, pode-se concluir:

- a) A prevalência de uso de anti-inflamatórios e analgésicos foi de 28,8%. Uma prevalência considerada moderada quando comparada a estudos prévios.
- b) O uso de paracetamol (67,9%) se mostrou mais frequente entre a população estudada, seguido do ibuprofeno (31,7%). Os glicocorticoides eram usados por 16,5% da população estudada e os opioides, por 1,4% dos idosos.
- c) O uso de anti-inflamatórios e analgésicos era feito principalmente pelas mulheres. Além disso, verificou-se que o maior número de usuários crônicos desses medicamentos também eram as mulheres. O uso de anti-inflamatórios e analgésicos é mais frequente nas mulheres devido à maior prevalência de artrite, artrose e reumatismo.
- d) Uma associação entre o uso de anti-inflamatórios e analgésicos e a autopercepção de saúde foi encontrada neste estudo, sendo que, quanto pior a autopercepção de saúde, maior o uso desses medicamentos.
- e) A doença hepática foi associada ao uso de anti-inflamatórios e analgésicos. Dado preocupante, uma vez que o uso desses medicamentos deve ser feito com cautela em pacientes com problemas hepáticos.
- f) O uso de anti-inflamatórios e analgésicos foi associado aos idosos que tinham artrite, artrose ou reumatismo.
- g) A polifarmácia está diretamente ligada ao uso de anti-inflamatórios e analgésicos. Foi observado que, quanto maior o uso de medicamentos em geral, maior o uso de anti-inflamatórios e analgésicos.
- h) Quanto ao uso de AINEs, 121 idosos (15,96%) faziam uso desta classe de medicamentos.
- i) O uso crônico de AINEs era feito por 80 (66,12%) idosos e o uso esporádicos era feito por 41 (33,88%).
- j) Quando associando o uso de AINEs às DCNT, os problemas gástricos relatados pelos idosos podem estar associados ao uso crônico ou esporádico de AINEs, sendo que, entre os usuários crônicos de AINEs, 17 (43,6%) relataram ter problema gástrico (P=0,042).

- k) Não foi encontrada associação entre o uso esporádico e crônico de AINEs e os níveis plasmáticos de marcadores oxidativos e inflamatórios, o poder antioxidante, a insulina e a HOMA-IR.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IBGE. Censo Demográfico 2010. [capturado 30 nov 2013]. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br>.
2. World Health Organization. Aging and life course. [capturado 30 nov 2013]. Disponível em: <http://www.who.int/ageing/en/index.html>.
3. Campolina AG, Adami F, Santos JLF, et al. A transição de saúde e as mudanças na expectativa de vida saudável da população idosa: possíveis impactos da prevenção de doenças crônicas. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(6):1217-29.
4. Gulmez SE, Droz-Perroteau C, Lassalle R, et al. Are traditional NSAIDs prescribed appropriately among French elderly with osteoarthritis? Results from the CADEUS cohort. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(8):833-8.
5. Celich KLS, Galon C. Dor crônica em idosos e sua influência nas atividades da vida diária e convivência social. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2009;12(3):345-59.
6. Dellaroza MSG, Furuya RK, Cabrera MAS, et al. Caracterização Da Dor Crônica E Métodos Analgésicos Utilizados Por Idosos Da Comunidade. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):36-41.
7. Sicras-Mainar A, Cambra-Florensa S, Navarro-Artiedac R. Consumption of oral analgesics and dosage forms in elderly patients: population based study. *Farm Hosp*. 2009;33(3):161-71.
8. Pokela N, Bell S, Lihavainen K, et al. Analgesic Use Among Community-Dwelling People Aged 75 Years and Older: A Population-Based Interview Study. *The American Jour Geriatr Pharma*. 2010;8(3):233-44.
9. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse Effects of Analgesics Commonly Used by Older Adults With Osteoarthritis: Focus on Non-Opioid and Opioid Analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10:331-42.
10. Gulmez SE, Droz-Perroteau C, Lassalle R, et al. Are traditional NSAIDs prescribed appropriately among French elderly with osteoarthritis? Results from the CADEUS cohort. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(8):833-8.
11. van der Hoof CS, Jong GW, Dieleman JP, et al. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria--a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(2):137-44.
12. Ljung R, Lu Y, Lagergren J. High Concomitant Use of Interacting Drugs and Low Use of Gastroprotective Drugs among NSAID Users in an Unselected Elderly population. *Drugs Aging*. 2011;28(6):469-76.

13. Adachi M, Sakamoto H, Kawamura R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oxidative stress in cancer cells. *Histol Histopathol.* 2007;22:437-42.
14. Giardina C, Inan MS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, short-chain fatty acids, and reactive oxygen metabolism in human colorectal cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1401:277-88.
15. Minami T, Adachi M, Kawamura R, et al. Sulindac enhances the proteasome inhibitor bortezomib-mediated oxidative stress and anticancer activity. *Clin Cancer Res.* 2005;11: 5248-56.
16. Tolia C, Papadopoulos AN, Raptopoulou CP, et al. Copper(II) interacting with the non-steroidal antiinflammatory drug flufenamic acid: Structure, antioxidant activity and binding to DNA and albumins. *J Inorg Biochem.* 2013;123:53-65.
17. Candelario-Jalil E, León OS. Effects of nimesulide on kainate-induced in vitro oxidative damage in rat brain homogenates. *BMC Pharmacol.* 2003;3:7.
18. Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging: Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging.* 2002;23:795-807.
19. Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev Saúde Pública.* 2009;43(3):548-54.
20. Gorzoni ML, Fabbri RMA. Aspectos Demográficos. In: Gorzoni ML, Fabri RMA, editores. Livro de Bolso de Geriatria. São Paulo: Editora Atheneu; 2013. P. 01-06.
21. Organização Mundial de Saúde. The uses of epidemiology in the study of the elderly. Geneva: WHO; 1984.
22. Amorim GMA, Giannini RM, Santos BR. O envelhecimento e a saúde. *Rev Ciênc Méd.* 2002;11(3):221-231.
23. Baldoni AO, Pereira LRL. O impacto do envelhecimento populacional brasileiro para o sistema de saúde sob a óptica da farmacoepidemiologia: uma revisão narrativa. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2011;32(3):313-321.
24. Gottlieb MG, Schwanke CHA, Gomes I, et al. Envelhecimento e Longevidade no Rio Grande do Sul: um perfil histórico, étnico e de morbi-mortalidade dos idosos. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2011;14(2): 365-380.
25. Fries AT, Pereira DC. Teorias do envelhecimento humano. *Rev Contexto e Saúde.* 2011;10:527-514.
26. Dala Corte RR, Silva AA. Contextualizando as síndromes geriátricas. In: Moriguchi Y, Terra NL, Bós AJG, et al, editores. Entendendo as síndromes geriátricas. Porto Alegre: EdiPucrs; 2013. p. 13-26.
27. Papaléo Netto, M; Pontes JR. Envelhecimento: desafio de transição do século. In: Papaléo Netto, M (editor). Gerontologia. São Paulo: Editora Atheneu; 1996. p. 41-68.
28. Carvalho Filho E. T. Fisiologia do Envelhecimento. In: Papaléo Netto M. Gerontologia. São Paulo: Atheneu, 1996, p. 60-70.
29. Teixeira INDAO, Guariento ME. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. *Ciênc Saúde Colet.* 2010;15(6):2845-57.

30. Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med.* 2003;70(1):3-22.
31. Weinert B, Timiras P. Invited review: theories of aging. *J Appl Physiol.* 2003;95:1706-16.
32. Organização Mundial da Saúde. Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação: relatório mundial. Brasília; OMS, 2003.
33. Veras R. Um modelo em que todos ganham: mudar e inovar, desafios para o enfrentamento das doenças crônicas entre os idosos. *Acta Scientiarum. Human and Social Sciences.* 2012;34(1):3-8.
34. World Health Organization (WHO). Envelhecimento ativo: uma política de saúde. Brasília: OPAS, 2005.
35. Veras RP, Caldas CP, Coelho FD, et al. Promovendo a saúde e prevenindo a dependência: identificando indicadores de fragilidade em idosos independentes. *Rev Bras Geriat Geront.* 2007;10(3):355-70.
36. Ribeiro AQ, Acurcio FA, Wick JY. Pharmacoepidemiology of the elderly in Brazil: state of the art. *Consult Pharm.* 2009; 24:30-44.
37. Delafuente JC. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *Consult Pharm.* 2008;23(4):324-34.
38. Hunter KF, Cyr D. Pharmacotherapeutics in older adults. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2006;33(6):630-6;637-38.
39. Howland RH. Effects of aging on pharmacokinetic and pharmacodynamic drug processes. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2009;47(10):15-18.
40. Rozenfeld S, Fonseca MJM, Acurcio FA. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. *Pan Am J Public Health.* 2008; 23:34-43.
41. Rozenfeld S. Prevalência, fatores associados a mau uso de medicamentos entre idosos: uma revisão. *Cad Saúde Pública.* 2003;19:717-24.
42. Coelho Filho JM, Marcopito LF, Castelo A. Perfil de utilização de medicamentos por idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2004;38:557-64.
43. Flores LM, Mengue SS. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2005;39:924-9.
44. Silva AL, Ribeiro AQ, Klein CH, et al Utilização de medicamentos por idosos brasileiros, de acordo com a faixa etária: um inquérito postal . *Cad. Saúde Pública.* 2012;28(6):1033-45.
45. Chen YF, Dewey ME, Avery AJ. Self-reported medication use for older people in England and Wales. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26:129-40.
46. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, et al. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing.* 2008;37:96-101.
47. Woodward MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medication. *J Pharm Pract Res.* 2003;33:323-28.

48. Engroff P, Venturini CD, Ely LS, et al. In: Moriguchi Y, Terra NL, Bós AJG, et al, editores. Entendendo as síndromes geriátricas. Porto Alegre: EdiPucrs; 2013. p. 129-146.
49. Schuler J. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(23-24):733-41.
50. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:616-31.
51. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med.* 1997;157(14):1531-6.
52. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132:237.
53. Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *Am J Med.* 2001;110:4S-7S.
54. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2128-38.
55. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL, et al. Should Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) be Prescribed to the Older Adult? *Drugs Aging.* 2010;27(10):775-89.
56. Wannmacher L, Ferreira MBC. Fármacos utilizados em dor crônica. In: Fuchs FD, Wannmacher L, editores. *Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional.* 2ª edição; Porto Alegre: Guanabara Koogan. p.178-186.
57. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician.* 2009;12:269.
58. Wannmacher L, Ferreira MBC. Analgésicos não-opioides In: Fuchs FD, Wannmacher L, editores. *Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional.* 2ª edição; Porto Alegre: Guanabara Koogan. p.165-171.
59. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al, "Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit," *Crit Care Med.* 2013;41(1):263-306.
60. Graham GGG, Davies MJ, Day RO, et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacol.* 2013;21:201-232.
61. Leung LJ. From ladder to platform: a new concept for pain management. *Prim Health Care.* 2012;1;4(3):254-8.
62. Benista MJ, Nowak JZ. Paracetamol: Mechanism of Action, Applications and Safety Concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research.* 2014;71(1):11-23.
63. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972;240:410-11.
64. Hinz B., Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):20-5.

65. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia*. 2008;18(10):915-21.
66. Ouellet M, Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch Biochem Biophys*. 2001;387:273–80.
67. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, et al. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:7130-5.
68. Lenita Wannmacher. Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco? Uso racional de medicamentos. Brasília, Ministério da Saúde. 2005;2(5).
69. Hudson TJ, Edlund MJ, Steffick DE, et al. Epidemiology of regular prescribed opioid use: results from a national, population-based survey. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36:280.
70. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*. 2009;10:113.
71. McLellan AT, Turner BJ. Chronic noncancer pain management and opioid overdose: time to change prescribing practices. *Ann Intern Med*. 2010;152:123.
72. Kraychete DC, Sakata RK. Uso e Rotação de Opioides para Dor Crônica não Oncológica. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012; 62(4):554-62.
73. Dosa DM, Dore DD, Mor V, Teno JM. Frequency of long-acting opioid analgesic initiation in opioid-naïve nursing home residents. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38:515-21.
74. Wannmacher L, Ferreira MBC. Antiinflamatórios não-esteroides. In: Fuchs FD, Wannmacher L, editores. *Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. 2ª edição; Porto Alegre: Guanabara Koogan. p.187-193.
75. Coutinho MAS, Muzitano MF, Costa SS. Flavonoides: Potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. *Rev Virtual Quim*. 2009;1(3):241-56.
76. Sahota T, Sanderson I, Danhof M, et al. Model-based analysis of thromboxane B2 and prostaglandin E2 as biomarkers in the safety evaluation of naproxen. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;278(3):209-19.
77. Kadiiskaa MB, Gladena BC, Bairda DD, et al. Biomarkers of oxidative stress study III. Effects of the nonsteroidal anti-inflammatory agents indomethacin and meclofenamic acid on measurements of oxidative products of lipids in CCl4 poisoning. *Free Radic Biol Med*. 2005;38:711-8.
78. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115:1634.
79. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, et al. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol*. 2006;164:881-9.
80. Michelin AF, Ferreira AAP, Bitar VG, et al. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: celecoxib e rofecoxib. *Rev Ciênc Méd*. 2006;15(4):321-32.



81. Galli G, Panzetta G. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors have different renal effects? *J Nephrol.* 2002;15(5):480-8.
82. Farkouh ME, Greenberg JD, Jeger RV, et al. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:764.
83. Hanlon JT, Backonja M, Weiner D, Argoff C. Evolving pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Med.* 2009;10:959-61.
84. Anti SMA, Giorgi RDN, Chahade WH. Antiinflamatórios hormonais: Glicocorticóides. *Einstein.* 2008;6(Supl 1):S159-S65.
85. Spies CM, Cutolo M, Straub RH, et al. Prednisone chronotherapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:S42.
86. Retornaz F, Boullu-Ciocca S, Farcet A, et al. Corticotherapy withdrawal in older people. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2013;11(4):361-6.
87. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, et al. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem.* 2007;18(9):567-79.
88. Jones DP. Redefining Oxidative Stress Antioxidants & Redox Signaling. 2006, 8(9-10):1865-79.
89. Afonso MS, Sant'Ana LS, Mancini-Filho J. Interação entre antioxidantes naturais e espécies reativas do oxigênio nas doenças cardiovasculares: perspectivas para a contribuição do alecrim (*Rosmarinus offi cinalis L.*). *Nutrire Rev Soc Bras Alim Nutr.* 2010;35(1):129-48.
90. Perron NR, Brumaghim JL. A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochemistry Biophysics.* 2009; 53:75-100.
91. Halliwell B, Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 4. Oxford University Press, 2007.
92. Pierry EJ, Court R, Goodchild M, Griffiths E, et al. Clinical neurochemistry: developments in dementia research based on brain bank material. *J Neural Transm;* 105: 915-33, 1998.
93. Gsell W, Jungkunz G, Riederer P. Functional neurochemistry of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* 2004;10:265-93.
94. Alves TCTF; Wajngarten, M; Busatto, FG. Fatores de risco cardiovascular, declínio cognitivo e alterações cerebrais detectadas através de técnicas de neuroimagem. *Rev Psiq Clín.* 2005;32(3):160-69.
95. Saeed AS, Mesaik MA, Quadri J, et al. Interactions of Cyclooxygenase Inhibitors with Reactive Oxygen Species. *Journal of Pharmacology and Toxicology.* 2010.5(8):487-97.
96. Souza JRM, Oliveira RT, Blottae MHSL, et al. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(2):94-9.

97. Ramos AM, Pellanda LC; Gus I, et al. Marcadores inflamatórios da doença cardiovascular em idosos. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(3):233-40.
98. Gomes MAM, Neto NCM, Bispo IGA. Interleucina-6, moléculas de adesão intercelular-1 e microalbuminúria da avaliação da lesão endotelial: Revisão de literatura. *SOCERJ.* 2009;22(6):398-403.
99. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Blood inflammatory markers and risk of dementia: The Conselice Study of Brain Aging. *Neurobiol Aging.* 2007;28(12):1810-20.
100. Cummings JL, Khachaturian ZS. Definitions and diagnostic criteria. In: Gauthier S. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease.* 2th ed. Malden: Martin Dunitz; p. 3-14., 2001.
101. Huoya MO, Penalva RA, Alves SR, et al. Comparação de biomarcadores inflamatórios entre pacientes diabéticos e não diabéticos com angina estável. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(4):283-9.
102. Barbosa DT, Cielo VF, Duarte M, Ilha J. Paracetamol no controle da dor em exodontia simples. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2012;12(4):99-110.
103. Carvalho WA, Lemônica L. Mecanismos Celulares e Moleculares da Dor Inflamatória. *Modulação Periférica e Avanços Terapêuticos.* *Rev Bras Anestesiologia.* 1998;48(2):137-58.
104. Velloso JCR, Parabocz GC, Manente FA, et al. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2013;34(3):305-12.
105. Sandra M. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Quim Nova.* 2007; 30(5):1323-38.
106. Baskol G, Korkmaz S, Erdem F, et al. Assessment of nitric oxide, advanced oxidation protein products, malondialdehyde, and thiol levels in patients with restless legs syndrome. *Sleep Medicine.* 2012;13:414-8.
107. Fajas L, Miard S, Briggs MR, et al. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors impair adipocyte differentiation through inhibition of the clonal expansion phase. *J Lipid Res.* 2003;44(9):1652-9.
108. Yang Y, Wei RB, Xing Y, et al. A meta-analysis of the effect of angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers on blood pressure, glycemia and the HOMA-IR index in non-diabetic patients. *Metabolism.* 2013;62(12):1858-66.
109. Chua X, Ageishi Y, Nishimura K, et al. Development of enzyme-linked immunosorbent assay for 8-iso-prostaglandin F<sub>2</sub>, a biomarker of oxidative stress in vivo, and its application to the quantification in aged rats. *Jour Pharm Biomed Anal.* 2009;50:911-16
110. Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
111. Oliveira EP, Lima MS, Souza ML. Síndrome Metabólica, Seus Fenótipos e Resistência à Insulina pelo HOMA-RI. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(9):1506-15.
112. Galati G, Tafazoli S, Sabzevari O, et al. Idiosyncratic NSAID drug induced oxidative stress. *Chem Biol Interact.* 2002;142:25-41.

113. Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, et al. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin Chim Acta*. 2012;413:901-6.
114. Ahmad TY, Tawfeeq FK, Al-Ameen SA. Biochemical Studies of Autism Spectrum Disorder Patients in Mosul City. *Res J Chem Sci*. 2013;3(10):8-15.
115. Pandey KB, Rizvi, SI. Resveratrol May Protect Plasma Proteins from Oxidation under Conditions of Oxidative stress In Vitro. *J Braz Chem Soc*. 2010;21(5):909-13.
116. Kalousova M, Skrha J, Zima T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2002;51:597-604.
117. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. AOPP and its relations with selected markers of oxidative/antioxidative system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):188-92.
118. Colak E1, Majkić-Singh N, Stanković S, et al. Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications. *Ann Med*. 2005;37(8):613-20.
119. Pulido R, Jiménez-Escrig A, Orensanz L, et al. Study of plasma antioxidant status in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 2005;12:531-35.
120. Motta LB, Aguiar AC, Caldas CP. Estratégia Saúde da Família e a atenção ao idoso: experiências em três municípios brasileiros. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(4):779-86.
121. Secoli SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bras Enferm*. 2010;63(1):136-40.
122. Hartikainen SA, Mantyselka PT, Louhivuori-Laako KA, Sulkava RO. Balancing pain and analgesic treatment in the home-dwelling elderly. *Ann Pharmacother*. 2005;39:11-6.
123. Johnell K, Fastbom J. Concomitant use of gastroprotective drugs among elderly NSAID/COX-2 selective inhibitor users: A nationwide register-based study. *Clin Drug Investig*. 2008;28:687-695.
124. Penteado PTP, Cunico C, Oliveira KS, Polichuk MOO. Uso De Medicamentos Por Idosos. *Visão Acadêmica*. 2002;3(1):35-42.
125. Carvalho-Filho ET, Saporetti L, Souza MA, et al. Iatrogeny in hospitalized elderly patients. *Rev Saude Publica*. 1998;32(1):36-42.
126. Pilotto A, Sancarlo D, Addante F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Surg Oncol*. 2010;19:167-72.
127. Gomes I, Nogueira EL, Engroff P et al. The multidimensional study of the elderly in the family health strategy in Porto Alegre, Brazil (EMI-SUS). *PAJAR*. 2013;1(1): 20-24.
128. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. <http://www.whocc.no/atcddd/>. Accessed July 4, 2013.
129. Benzie FF, Strain JJ. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. *Anal Biochem*. 1996;239(1):70-6.
130. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnosis indices of lipid peroxidation tissue injury. *Free Radic Biol Méd*. 1990;9(6):515-40.

131. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72:219-20.

## **APÊNDICES**

# APÊNDICE A: ARTIGO PUBLICADO

Rev. Bras. Farm. 93(2): 209-214, 2012



REVISTA BRASILEIRA DE FARMÁCIA (RBF)  
BRAZILIAN JOURNAL OF PHARMACY (BJP)  
www.rbfbrfarma.org.br



PESQUISA / RESEARCH

## Antidepressants and anxiolytics treatment lowers serum DHEA-S levels in elderly women

Tratamento antidepressivo e ansiolítico diminui os níveis séricos de DHEA-S em mulheres idosas

Recebido em 06/12/2011

Aceito em 31/01/2012

Luisa Scheer Ely<sup>1\*</sup>, Paula Engroff<sup>1</sup>, Vanessa Sgnaolin<sup>4</sup>, Guilherme Schroeter<sup>2</sup>, Fernanda Bueno Morrone<sup>2,3</sup>, Geraldo Atílio De Carli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>2</sup> Faculdade de Farmácia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

### ABSTRACT

In the last decades, the population of older individuals has increased, and this has been accompanied by psychiatric disorders. Recent studies have associated lower levels of DHEA-S with depression. DHEA-S is an androgen that decreases with age and could be a marker for the aging process. The aim of this study was to analyze the serum level of DHEA-S in a group of elderly women in Porto Alegre, Brazil, who were taking antidepressant and anxiolytic drugs. A cross-sectional, observational study was conducted on 512 elderly participants who had been recruited for interview, with regard to medication use, and blood sampling for determination of DHEA-S level. Our results showed that of the 322 of the elderly women tested, 81% did not use antidepressant and/or anxiolytics drugs, as opposed to 19% who did. The benzodiazepines were the most used by elderly women (65%), followed by selective serotonin reuptake inhibitor (51.6%) antidepressants and tricyclic antidepressants (25%). The mean logDHEA-S in the elderly women which used antidepressants and/or anxiolytics was lower than the logDHEA-S of those who were not taking these drugs ( $p < 0.05$ ). We found that DHEA-S levels declined with age ( $p < 0.05$ ). However, further studies are needed for a better understanding of this androgen and its association with drug treatment.

**Keywords:** Aging, drug, depression, DHEA

### RESUMO

Nas últimas décadas a população idosa tem aumentado e vem acompanhada de disfunções psiquiátrica. Estudos recentes associam baixos níveis de DHEA-S com depressão. O DHEA-S é um hormônio andrôgeno que declina com a idade e pode ser considerado um marcador para o processo de envelhecimento. O objetivo desse estudo foi analisar os níveis séricos de DHEA-S em um grupo de mulheres idosas de Porto Alegre, Brasil, que faziam uso de medicamentos antidepressivos e ansiolíticos. Esse estudo faz parte de uma pesquisa transversal e observacional, no qual 512 idosos participantes submeteram-se a entrevistas e coleta de sangue. Os resultados mostraram que das 322 mulheres estudadas, 81% não utilizavam medicamentos antidepressivos e/ou ansiolíticos, enquanto que 19% faziam uso dessas medicações. Os benzodiazepínicos foram os mais utilizados pelas idosas (65%), seguido do uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (51,6%) e dos antidepressivos tricíclicos (25%). A média do logDHEA-S das mulheres idosas que usavam antidepressivos e/ou ansiolíticos foi menor do que o logDHEA-S daquelas que não utilizavam esses medicamentos ( $p < 0,05$ ) e os níveis de DHEA-S diminuíram de acordo com a idade avançada das idosas ( $p < 0,05$ ). Entretanto, estudos ainda são necessários para o melhor entendimento desse hormônio e a sua associação com o tratamento medicamentoso.

**Palavras-chave:** Envelhecimento, medicamentos, depressão, DHEA

### INTRODUCTION

In the last three decades, the older proportion of the in Brazil has increased (Chaimowicz, 1997; WHO, 2011).

This age group demonstrates the fastest growth worldwide, and thus, it is important for older people to be

\* Contato: Luisa Scheer Ely, Instituto de Geriatria e Gerontologia, FUCRS, Av. Ipiranga, 6690, 3º andar Jardim Botânico, CEP: 90610-000, Porto Alegre, RS, e-mail: luisa\_ely@yahoo.com.br

concerned, not only with their longevity, but also happiness, quality of life and personal satisfaction (Joia et al., 2007).

The aging process is accompanied by an increase in psychiatric disorders of which dementia and depression are the most common mental disorders in the elderly (Reys et al., 2006). Studies have reported that the main causes of these disorders are the demographic characteristics old age, female sex, not married (single or widow) and poor health conditions (Borges et al., 2007). The prevalence rates of depression are between 5% and 35% varying with the degree of severity. The rates of depressive symptoms in the worldwide population over 65 years old vary between 10.3% and 13.5%, and in Brazil it is about 14.3% (Borges et al., 2007).

Pharmacotherapy plays an important role in the life of the older population due to psychological changes related with age and concomitant disease (Berra et al., 2007). The most used anxiolytics are the benzodiazepines such as alprazolam, bromazepam and diazepam, and the most used antidepressants are the tricyclics represented by amitriptyline and imipramine, and the selective serotonin reuptake inhibitors represented by paroxetine, sertraline and fluoxetine (Leowattana, 2004).

Recent studies have demonstrated a relationship between depression and the adrenal steroid dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfated conjugate (DHEA-S). DHEA-S is the major secretory product of the adrenal gland and is produced in a larger quantity than any other circulating steroid hormone (von Mühlhen et al., 2007; Wong et al., 2011). Because there are marked declines in circulating DHEA-S with age, investigators suspect that it may be a marker for the aging process and potential longevity (Enemoto et al., 2007; Genazzani et al., 2011). Plasma levels of DHEA and DHEA-S decline by 80% between the ages of 25 and 75 years (Villareal & Holloszy, 2006). This remarkable decrease in DHEA-S with age has led to considerable interest in the possibility that reduced levels of DHEA-S indicate the deterioration of metabolic and physical function with advancing age as well as in the development of aging-related disease processes (Genazzani et al., 2011; Villareal & Holloszy, 2006). The decline in circulating DHEA-S with age has led to considering the intriguing possibility that this change in hormone levels is related to the development of "normal" age-associated changes, as well as diseases such as cancer, atherosclerosis or Alzheimer's disease (Berr, 1996).

There are data that suggest DHEA and DHEA-S may have neuroprotective effects and that the decline in the production of these steroids with healthy aging may contribute to neuronal dysfunction and degeneration, and thus cognitive decline (Davis et al., 2007). Studies have shown that DHEA-S has anti-depressant effects through their modulation of neurotransmitter systems in the brain (Morsink et al., 2007). To correctly interpret studies of DHEA-S in relation to depression disease, it is important to identify significant physiologic and pharmacologic effects on DHEA-S concentrations (Firoozeh et al., 2002).

This study aimed to determine the serum levels of DHEA-S in elderly women in Porto Alegre, Brazil. We

have also investigated the relation between the use antidepressant and anxiolytic drugs and the levels of DHEA-S.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Design

This study was part of the "Projeto Idosos de Porto Alegre," PUCRS. This project was developed as a multidisciplinary study with the Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS and the City Hall of Porto Alegre. This was a cross-sectional, exploratory, observational study for the most frequent events in the elderly population. Individuals older than 60 years from Porto Alegre, Brazil, participated in this study. The participants were questioned about the use of antidepressant and anxiolytic drugs, blood samples were taken for determination of serum DHEA-S.

### Samples

The sample number of this study was in accordance with the number of patients analyzed in a previous study (1995) for each quarter of Porto Alegre and was updated by the Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2003) according to the estimation of the population variation through 2005.

The patients interviewed were randomly recruited by the social service from different quarters and social conditions. City Hall provided the data on the different quarters where the elderly population was concentrated in Porto Alegre, as well as the names and addresses of these individuals. Contact was made by telephone with the support of Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS (Faggiani et al., 2007; Schroeter et al., 2007). The total sample consisted of 512 elderly individuals of both sexes.

The exclusion criteria for this research study were: 1) elderly who did not have results of serum DHEA-S levels because of insufficient blood sample collected; and 2) elderly males, because few used antidepressant and/or anxiolytic drugs. Thus, included in the study were 322 elderly women.

### Determination of Groups

The use of antidepressant and anxiolytic drugs was related to the DHEA-S results. The individuals were classified into groups: elderly women who were taking antidepressant and/or anxiolytic drugs (n=60) and elderly women who were not (n=262).

### Data Collection

The interviews were conducted between January and August of 2008 by trained interviewers (university students, graduate students and professors). The instrument utilized was a previously validated pharmacotherapeutic questionnaire containing the actual therapy and information about the drug utilized (Faggiani et al., 2007; Schroeter et al., 2007). The questions were open-ended and were answered based on the recall of the patient and/or through the use of materials supplied to the patient, such as prescriptions and/or a label.

### Serum DHEA-S Measurements

Blood samples (5 mL) were collected from each individual and the serum was frozen at -20°C for later determination of DHEA-S. Serum DHEA-S measurements were performed in the Biochemistry and Genetics Laboratory of the Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS, using an ELISA method (Biotec ELX 800). The assays were carried out with a DHEA-S ELISA kit (Human Diagnostics Worldwide – Germany). The reference value of DHEA-S for post-menopause women is 0.1 to 0.6 µg/mL.

### Statistical Analysis

The data were first tabulated and analyzed using Microsoft Excel. A histogram was made with the patients DHEA-S results, but the plot did not show linearity, and therefore, the DHEA-S concentration was log-transformed before statistical analysis.

The results were presented as means and standard error, and 95% confidence intervals (95% CI) were utilized. The statistical analyses were performed using the covariance test (ANCOVA) from the SPSS program, version 11.5. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . The relationship between logDHEA-S and age of elderly individuals who used or did not use antidepressants and/or anxiolytics was analyzed by linear regression.

### Ethical Considerations

The Institutional Ethics Committee of PUCRS approved this study (number 0502935), and written informed consent was obtained from all patients.

### RESULTS

The data collected during the interviews from 322 elderly female participants of this study were analyzed according to the utilization or not of antidepressant and/or anxiolytic drugs. Our result showed that 81% of the elderly women did not use these drugs, as opposed to 19% who did (Figure 1).

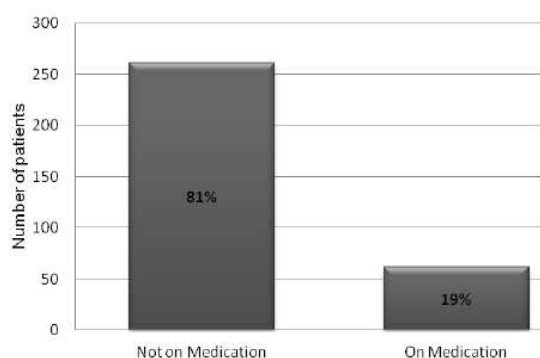


Figure 1. Use of antidepressant and/or anxiolytic drugs in the population studied (n=322).

Benzodiazepines were the drugs most often used by elderly women taking antidepressants and anxiolytics (65%), followed by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants (51.6%) and tricyclic antidepressants (25%). Diazepam was the main representative of benzodi-

azepines, which was used by 20% of the elderly women. Fluoxetine, a representative of selective serotonin reuptake inhibitors was used by 38.3% of the elderly, and amitriptyline, a tricyclic antidepressant, was used by 18.3% (Table 1).

Table 1. Central nervous system drugs most often used in the population studied (n=60)

Tricyclic		
Antidepressant	Patients <sup>†</sup>	%
Amitriptyline	11	18.3
Imipramine	3	5.0
Nortriptyline	1	1.7
Total	15	25.0
SSRI		
Antidepressant		
Fluoxetine	23	38.3
Setraline	6	10.0
Paroxetine	2	3.3
Total	31	51.6
Benzodiazepine		
Diazepam	12	20.0
Alprazolam	10	16.7
Bromazepam	9	15.0
Lorazepam	2	3.3
Others	6	10.0
Total	39	65.0

<sup>†</sup> More than one drug used for patients.

The patients interviewed had an average age of  $70 \pm 7.6$  years. The elderly women who were on anxiolytics and/or antidepressants were  $70.3 \pm 7.7$  years old, while those who did not use these medications had a mean age of  $69.2 \pm 7.1$  years.

A comparison of DHEA-S levels and the age of the patients showed significant differences ( $p = 0.016$ ) between the groups (Figure 2). The results of this study showed a decreased hormone level in older patients. It is known that DHEA-S declines with age, and it is believed that this constitutes a hormone deficiency that has an important role in altered metabolic states and mental aging, and that may be involved in diseases associated with aging.

Statistical analysis of the data showed a significant difference ( $p = 0.019$ ) in logDHEA-S between the elderly women who used antidepressant drugs and/or anxiolytics and women who did not take these types of medications. The average logDHEA-S was  $3.7 \pm 0.049$  ( $0.53 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) for those taking medication and  $3.4 \pm 0.102$  ( $0.39 \mu\text{g} / \text{ml}$ )



for those not on medication (Table 2).

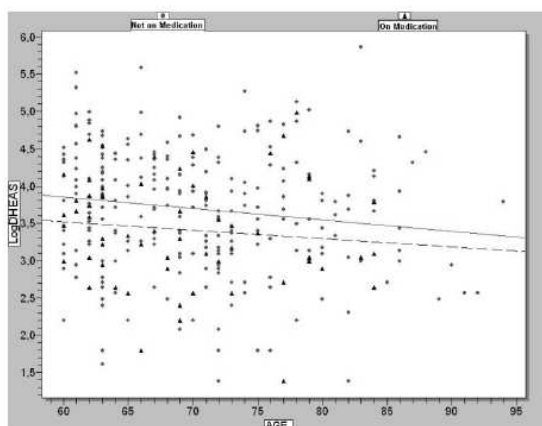


Figure 2. Statistical analysis of the relationship between logDHEA-S and age in elderly women taking or not taking antidepressants and/or anxiolytics (n=262), using linear regression.  $p < 0.05$ .

Table 2. Mean logDHEA-S in elderly women on medication or not.

	Mean logDHEA-S	Standard error	95% CI
Not on medication (n=262)	3.7	0.049	3.6–3.8
On medication (n=60)	3.4*	0.102	3.2–3.6

\* $p < 0.05$

## DISCUSSION

The adrenal androgen dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfated form DHEA-S have attracted considerable interest in recent years (Genazzani et al., 2011). Serum DHEA and DHEA-S levels differ from those of other major adrenal steroids (cortisol and aldosterone) in displaying a substantial decline with age (Enemoto et al., 2008, Leowattana, 2004). Recently, DHEA-S has been found to be a suitable marker of the aging process (Morrison et al., 2011, von Mühlen et al., 2007; Wolkowitz et al., 2011). Studies have reported that this androgen is associated with depression and that its levels in serum change when using antidepressant and anxiolytic drugs (Deuschle et al., 2004).

The data presented here show that only 19% of the elderly women studied used antidepressant and/or anxiolytic medications. This percentage is within the incident rates already reported by Giron and co-workers (Giron et al., 2005). It is believed that women are more common users of these drugs than men, because women undergo changes in their androgen levels after middle age (Haren et al., 2007).

Based on our results, a significant difference in logDHEA-S was found among ages in the elderly women. With the aging process, the serum concentration of this hormone declines gradually (Genazzani et al., 2011). Studies have shown that adrenal production of DHEA-S begins during puberty and peaks at 20 years old.

Beginning at the age of 25, serum DHEA-S begins to decline markedly and rapidly, so that, by age 75 years old, the serum DHEA-S level is 80% lower than at 24 years old (Mazat et al., 2001; Wolkowitz et al., 2011). Hormone replacement, sometimes used in postmenopausal women, changes DHEA-S levels (Sherwin, 1994). The participants of this study did not use any hormone replacement, because they were more than one decade past menopause. Studies have reported an association of low or undetectable DHEA-S levels with depressive symptoms in post-menopausal women who are not on hormone replacement (von Mühlen et al., 2007).

With regard to the use of antidepressant and anxiolytic drugs, DHEA-S levels were lower in the group of elderly women who did not take these drugs. However, these values, as well as those of the elderly women taking these medications, are within the reference range for post-menopausal women.

Other studies have shown that women with depression have low DHEA-S levels (von Morsink et al., 2007; Mühlen et al., 2007; Wolkowitz et al., 2011). However, the DHEA-S values observed in the present study were in the normal reference range for elderly women using antidepressants and/or anxiolytics, but significantly different from that of healthy women not suffering from depression and anxiety (Michael et al., 2000; Morrison et al., 2011).

Psychotropic drugs are the most prescribed drugs for the elderly (Forlenza, 1999). In this population, the choice of medication is very important. In our study group, benzodiazepines were the most used for the elderly women (65%), and although they cause more adverse reactions, they are very therapeutically effective (Alvarenga et al., 2008; Souza et al., 2003). Many reviews consider the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants the first-line treatment for depression in the elderly, because they have fewer side effects. This preference was observed in our study in 51.6% of the individuals. The use of tricyclic antidepressants was observed in 25% of the elderly women, and they are given to the elderly for depression. The efficacy of these antidepressants is well established, and in patients over 80 years old as well (Scalco, 2002).

The choice of antidepressant treatment in the elderly is influenced by medical and social conditions. The use of tricyclic antidepressants, SSRI and benzodiazepines requires more frequent office visits to monitor the treatment and often for laboratory tests (Forlenza, 1999). The biological function of DHEA-S in humans is not completely defined. The abundance of this hormone and its decline with age, chronic disease and physiologic disabilities has led to the hypothesis that there is a correlation between DHEA-S and the aging process. Thus, the measurement of DHEA-S in the elderly is very important to have a better understanding about this hormone's role in aging and its involvement with the use of antidepressant and anxiolytic drugs.

Research on DHEA-S is intriguing and sometimes contradictory. Thus, further studies are necessary to elucidate fully the function of DHEA-S and how it relates to health and disease, as well as its physiologic and thera-

peutic roles.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported financially by Conselho Nacional Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) nº 475137/2009-4. Our thanks to Irênio Gomes Filho and Angelo José Gonçalves Bós for statistical advice. We would like to express our appreciation to Carla Helena Augustin Schwanke and Rodolfo Schneider for their helpful advice. Also received logistic support from the Pharmacy College, Hospital São Lucas da PUCRS and Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS.

#### REFERENCES

- Alvarenga JM, Loyola Filho AI, Firmo JOA, Lima-Costa MF, Uchoa E. Prevalência e características sociodemográficas associadas ao uso de benzodiazepínicos por idosos residentes na comunidade: Projeto Bambuí. *Rev Bras Psiquiatr.* 30:7-11,2008.
- Chaimowicz F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. *Rev Saude Publica.* 31(2):184-200,1997.
- Berra C, Torta R. Therapeutic rationale of antidepressant use in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 44 Suppl 1:83-90,2007.
- Borges LJ, Benedetti TRB, Mazo GZ. Rastreamento cognitivo e sintomas depressivos em idosos iniciantes em programa de exercício físico. *J Bras Psiquiatr.* 56(4): 273-279,2007.
- Davis SR, Shah SM, McKenzie DP, Kulkarni J, Davison SL, Bell RJ. DHEA sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women. *J Clin Endocrin Metab.* 93(3):801-8,2007.
- Deuschle M, Luppá P, Gilles M, Hamann B, Heuser I. Antidepressant treatment and dehydroepiandrosterone sulfate: different effects of amitriptyline and paroxetine. *Neuropsychobiology.* 50(3):252-6,2004.
- Enomoto M, Adachi H, Fukami A, Furuki K, Satoh A, Otsuka M, et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels predict longevity in men: 27-Year follow-up study in a community-based cohort (Tanushimaru Study). *J Am Geriatr Soc.* 56(6):994-8., 2008.
- Faggiani FT, Schroeter G, Luz Pacheco S, Souza ACA, Werlang MC, De Carli GA, et al. Profile of drug utilization in the elderly living in Porto Alegre, Brazil. *Pharmacy Practice.* 5(4):179-184,2007.
- Firoozeh S, Salek PD, Kristin L, Bigos BS, Kroboth PD. The influence of hormones and pharmaceutical agents on DHEA and DHEA-S concentrations: A review of clinical studies. *J Clin Pharmacology.* 42(3):247-66,2002.
- Forlenza OV. Antidepressivos tricíclicos no tratamento farmacológico dos transtornos depressivos em idosos. *Rev psiquiatr clin.* 26: 172-178,1999.
- Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, Pluchino N, Poti E, Casarosa E, et al. Effect of 1-year, low - dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality. *Climacteric.* [Epub ahead of print],2011.
- Giron MST, Fastbom J, Winblad B. Clinical trials of potential antidepressants: to what extent are the elderly represented: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 20(3):201-17,2005.
- Haren MT, Malmstrom TK, Banks WA, Patrick P, Miller DK, Morley JE. Lower serum DHEAS levels are associated with a higher degree of physical disability and depressive symptoms in middle-aged to older African American women. *Maturitas.* 57(4):347-60,2007.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Metodologia do censo demográfico 2000. Rio de Janeiro: IBGE. 59:186-191, 2003.
- Joia LC, Ruiz T, Donalísio MR. Condições associadas ao grau de satisfação com a vida entre a população de idosos. *Rev Saude Publica.* 41(1):131-8,2007.
- Leowattana W. DHEAS as a new diagnostic tool. *Clin Chim Acta.* 341(1-2):1-15,2004.
- Mazat L, Lafont S, Berr C, Debuire B, Tessier JF, Dartigues JF, et al. Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98(14):8145-50,2001.
- Michael A, Jenaway A, Paykel ES, Herbert J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Biol Psychiatry.* 48(10):989-95,2000.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med care.* 24(1):67-74, 1986.
- Morrison MF, Freeman EW, Lin H, Sammel MD. Higher DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate) levels are associated with depressive symptoms during the menopausal transition: results from the PENN Ovarian Aging Study. *Arch Womens Ment Health.* 14(5):375-82,2011.
- Morsink LF, Vogelzangs N, Nicklas BJ, Beekman AT, Satterfield S, Rubin SM, et al. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the Health ABC study. *Psychoneuroendocrinology.* 32(8-10):874-83,2007.
- Reys BN, Bezerra AB, Vilela AL, Keusen AL, Marinho V, Paula E, et al. Diagnóstico de demência, depressão e psicose em idosos por avaliação cognitiva breve. *Rev Assoc Med Bras.* 52(6):401-4,2006.
- Sherwin BB. Sex hormones and psychological functioning in postmenopausal women. *Exp Gerontol.* 29(3-4):423-30,1994.
- Scalco MZ. Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, SSRI e outros antidepressivos. *Rev Bras Psiquiatr.* 24:55-63,2002.

Schroeter G, Trombetta T, Faggiani FT, Goulart PV, Creutzberg M, Viegas K, et al. Terapia anti-hipertensiva utilizada por pacientes idosos de Porto Alegre/RS, Brasil. *Scientia Medica*. 17(1):14-19,2007.

Souza JC, Magna LA, Paula TH. Sonolência excessiva diurna e uso de hipnóticos em idosos. *Rev Psiq Clin* 30: 80-85,2003.

Vale S, Martin Martins J, Fagundes MJ, do Carmo I. Plasma dehydroepiandrosterone-sulphate is related to personality and stress response. *Neuro Endocrinol Lett*. 32(4):442-8,2011.

Villareal DT, Holloszy JO. DHEA enhances effects of weight training on muscle mass and strength in elderly women and men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 291(5):E1003-8,2006.

von Mühlen D, Laughlin GA, Kritiz-Silverstein D, Barrett-Connor E. The Dehydroepiandrosterone And WellNess (DAWN) study: research design and methods. *Contemp Clin Trials*. 28(2):153-68,2007.

Wolkowitz OM, Reus VI, Mellon SH. Of sound mind and body: depression, disease, and accelerated aging. *Dialogues Clin Neurosci*. 13(1):25-39,2011.

Wong SY, Leung JC, Kwok T, Ohlsson C, Vandenput L, Leung PC, Woo J. Low DHEAS levels are associated with depressive symptoms in elderly Chinese men: results from a large study. *Asian J Androl*. 13(6):898-902,2011.

World Health Organization. Aging and life course. Disponível em: <http://www.who.int/ageing/en/index.html>. Acesso em agosto de 2011.

## APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica juntamente com o Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul estão desenvolvendo um projeto de pesquisa, sob o título de: **ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DOS IDOSOS ATENDIDOS PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA (ESF) DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE.**

A proposta desse projeto surgiu, devido ao aumento da incidência e prevalência de doenças crônicas não transmissíveis-DCNT- demências, osteoporose, diabetes, hipertensão arterial, obesidade, síndrome metabólica e agravos a saúde oriundo do próprio processo de envelhecimento (alterações nutricionais, antropométricas e de pele), bem como, as infecções parasitárias, que ainda são um grave problema de saúde pública na Brasil, em comunidades mais carentes. Além disso, idosos portadores dessas doenças têm um risco mais elevado de perda de qualidade de vida e morte. Essa pesquisa pretende contribuir tanto para o melhor conhecimento dessas doenças, como também para prevenção e tratamento mais eficaz dessas das mesmas em idosos de Porto Alegre.

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa, por encontrar-se dentro dos critérios de inclusão desse projeto. Os participantes desta pesquisa serão submetidos a um questionário para obtenção de informações como identificação, estilo de vida, dados nutricionais, antropométricos, dermatológicos, prática de atividade física, saúde, história de doenças, uso de medicação e dados sócio-econômicos e culturais. Além disto, será coletado sangue para a análise genética e bioquímica, o que causará um leve desconforto temporário devido à picada da agulha, havendo possibilidade de formação de um pequeno hematoma na região da coleta. Também serão coletados fezes e urina, que não ofereceram nenhum risco.

Todos os participantes serão avaliados por uma equipe multidisciplinar (geriatria, psiquiatria, psicólogo, dermatologista, enfermeiro, nutricionista, farmacêutico). Todos os resultados obtidos serão confidenciais e ficarão sob a tutela e total responsabilidade dos pesquisadores deste projeto, podendo a qualquer momento ser consultado e/ou eliminados da pesquisa caso você desista da sua participação como voluntária. Você tem a liberdade de abandonar a pesquisa em qualquer fase desta, sem que isto leve a penalização alguma ou qualquer prejuízo posterior a você ou a sua família. Todos os resultados serão entregues para a unidade da ESF ao qual o idoso pertence.

Esta pesquisa praticamente não determina risco adicional ou dano à sua saúde e sua participação é isenta de remuneração ou ônus. No caso dos idosos que forem submetidos à biópsia de pele, no momento do exame pode ocorrer algum desconforto como: dor local, pequeno risco de sangramento, hiperemia no local.

Termo de Consentimento  
Versão autorizada  
CEP/MSMS  
26/10/2010

Existem benefícios imediatos, já que os resultados desta avaliação servem como uma revisão médica gratuita, além de aquisição de informações e orientações sobre prevenção de doenças. Além disso, você participando desta pesquisa estará contribuindo na identificação de possíveis fatores que levam a maior predisposição às patologias e morbidades investigadas nesse projeto, possibilitando a melhoria do conhecimento e entendimento das mesmas, permitindo a prevenção e atenuação deste problema na nossa população.

Os pesquisadores envolvidos no Projeto garantem a você o direito a qualquer pergunta e/ou esclarecimentos mais específicos dos procedimentos realizados e/ou interpretação dos resultados obtidos nos exames. Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Irênio Gomes da Silva Filho e/ou integrantes da equipe de pesquisa pelo telefone (51) 3320 5120, e como Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde (CEPSMS) pelo telefone (51) 32895517 / 91441379.

Após ter recebido todas as informações relacionadas ao estudo eu, \_\_\_\_\_ portadora da CI \_\_\_\_\_ certifico que o responsável pelo projeto, Irênio Gomes da Silva Filho ou um da equipe de pesquisadores, responderá a todas as minhas perguntas sobre o estudo e minha condição, e eu, voluntariamente.

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente/Representante Legal: \_\_\_\_\_

Pesquisador(a) Responsável: \_\_\_\_\_  
Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome da Testemunha: \_\_\_\_\_

Assinatura da Testemunha: \_\_\_\_\_

Data \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Observação:** O presente documento baseado no item IV das Diretrizes e Normas Regulamentadoras para a pesquisa em saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196-96), será assinado em suas vias, de igual teor, ficando uma via em poder do Paciente ou de seu Representante Legal e outra com o Pesquisador Responsável.



## APÊNDICE C: QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO GLOBAL DO IDOSO

### IDENTIFICAÇÃO

Nº Protocolo de Avaliação									
---------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Nome do Agente Comunitário: \_\_\_\_\_

Unidade Básica de Saúde/Gerência Distrital: \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_\_\_

Nome do Idoso: \_\_\_\_\_

Data de nascimento do Idoso: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ RG do Idoso: \_\_\_\_\_

Nome da Mãe do Idoso: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Pessoa para contato (familiar/ cuidador): \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Pessoa para contato (outro): \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

### DADOS DEMOGRÁFICOS: GERAIS

1. Há quanto tempo reside em Porto Alegre? \_\_\_\_\_
2. **Sexo**  
(1) masculino      (2) feminino
3. **Cor/raça**  
(1) branca    (2) preta    (3) parda    (4) oriental    (5) índio    (6) NR (não respondeu)
4. **Estado civil: (no papel):**  
(1) solteiro(a)  
(2) casado(a)

- (3) viúvo(a)  
 (4) separado(a)/desquitado(a)  
 (5) NR (não respondeu)

**5. Atualmente vive com companheiro(a)?:**

- (1) sim. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_ (2) não (3) NR (não respondeu)

**DADOS DEMOGRÁFICOS: ESCOLARIDADE**

**6. Sabe ler?**

- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

**7. Sabe escrever?**

- (1) sim (2) somente assina o nome (2) não (3) NR (não respondeu)

**8. Qual mão ou lado que o senhor(a) teve mais força e habilidade ao longo da vida (ex: para escrever, trabalhar)?**

- (1) direita (destro)  
 (2) esquerda (canhoto)  
 (3) usa os dois lados sem preferência (ambidestro)  
 (4) NR (não respondeu)

**9. Frequentou escola?**

- (1) sim. **COMPLETOU** até que série?

Primário	( ) 1ª série ( ) 2ª série ( ) 3ª série ( ) 4ª série
Ginásio	( ) 5ª série ( ) 6ª série ( ) 7ª série ( ) 8ª série
Científico	( ) 1ª série ( ) 2ª série ( ) 3ª série
Supletivo	( ) 1º grau ( ) 2º grau

- (2) não  
 (3) NR (não respondeu)

**10. Frequentou curso superior?**

- (1) sim. Incompleto? ( ) Qual curso? \_\_\_\_\_  
 Completo? ( ) Qual curso? \_\_\_\_\_

- (2) não  
 (3) NR (não respondeu)

**DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS: GERAIS**

**11. Quantos filhos teve?** \_\_\_\_\_

**12. Destes filhos, quantos estão vivos?** \_\_\_\_\_

**13. Atualmente mora:**

- (1) sozinho(a)
- (2) somente com cônjuge/companheiro(a)
- (3) com cônjuge/companheiro(a) e outros familiares
- (4) sem cônjuge/companheiro(a) e com outros familiares
- (5) com empregado ou cuidador e sem familiares
- (6) NR (não respondeu)

**14. Quantas pessoas moram na casa?** \_\_\_\_\_**15. Tem cuidador principal?**

- (1) sim. Que tipo de relação?
  - cuidador familiar (não remunerado). Quem? \_\_\_\_\_
  - (ex: filha; esposa)
  - cuidador não familiar (não remunerado). Quem? \_\_\_\_\_
  - (ex: amigo; vizinha)
  - cuidador remunerado. Quem? \_\_\_\_\_
  - (ex: empregada; enfermeiro; parente)
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**16. Tempo que o cuidador principal permanece com o senhor(a)?**

- (1) diariamente.
- (2) semanalmente. Quantas vezes na semana?  1x  2x  3x  4x  5x  6x
- (3) Quantas horas por vez? \_\_\_\_\_
- (4) Não se aplica

**17. Cuidador mora junto?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**18. Está aposentado(a)?**

- (1) sim. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_
- Motivo:  por idade.
- por tempo de serviço
- por invalidez. Qual doença ou incapacidade? \_\_\_\_\_
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**19. Está em benefício-saúde pelo INSS (encostado)?**

- (1) sim. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_
- Qual doença ou incapacidade? \_\_\_\_\_
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**20. Recebe algum outro tipo de benefício do governo?**

- (1) sim. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_ Fonte:  IPE/RGS  Estado  União
- Que tipo?  pensão
- bolsa família
- outro. Qual? \_\_\_\_\_



(2) não

**21. Possui alguma atividade profissional remunerada atual?**

(1) Sim Qual: \_\_\_\_\_

(2) não

(3) NR (não respondeu)

**22. Qual sua atividade de trabalho principal ao longo da vida?**  
 \_\_\_\_\_ (ex: do lar, motorista, comerciante, vendedor)

**23. Qual SUA renda mensal ATUAL?**

(1) não tem renda própria.

(2) até 1 salário mínimo (R\$ 540,00)

(3) até 2 salários mínimo (R\$ 1.080,00)

(4) até 4 salários mínimos (R\$ 2.160,00)

(5) até 6 salários mínimos (R\$ 3.240,00)

(6) até 10 salários mínimos (R\$ 5.400,00)

(7) mais que 10 salários mínimos

(8) NR (não respondeu)

**24. Qual a renda mensal da FAMÍLIA?**

(1) Até 1 salário mínimo (R\$ 540,00)

(2) até 3 salários mínimos (R\$ 1.620,00)

(3) até 6 salários mínimos (R\$ 3.240,00)

(4) até 10 salários mínimos (R\$ 5.400,00)

(5) mais que 10 salários mínimos

(6) NR (não respondeu)

**25. Quantas pessoas vivem desta renda?** \_\_\_\_\_

**DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS: ESPIRITUALIDADE/RELIGIÃO**

**26. Qual a sua religião?**

(1) católica

(2) evangélica (anglicana, episcopal, luterana, batista, congregação cristã do Brasil, pente-costal, adventista, testemunha de Jeová, outras).

(3) espírita (kardecista).

(4) judaica (israelita).

(5) afro-brasileira (umbanda, candomblé).

(6) outra (budista, xintoísta, maometana, esotérica, etc).

(7) não tem religião definida, mas tem suas próprias crenças (agnóstico)

(8) não tem religião ou crença (ateu)

(9) NR (não respondeu)

**27. É praticante de sua religião ou sua crença/fé?**

- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

**28. Suas crenças pessoais dão sentido à sua vida?**

- (1) nada extremamente (2) muito pouco (3) mais ou menos (4) bastante (5)

**29. Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?**

- (1) nada extremamente (2) muito pouco (3) mais ou menos (4) bastante (5)

**30. Em que medida suas crenças pessoais lhe dão força para enfrentar dificuldades?**

- (1) nada extremamente (2) muito pouco (3) mais ou menos (4) bastante (5)

**31. Em que medida suas crenças lhe ajudam a entender as dificuldades da vida?**

- (1) nada extremamente (2) muito pouco (3) mais ou menos (4) bastante (5)

**DADOS DE SAÚDE: GERAIS****32. Em geral diria que sua saúde é:**

- (1) ótima (2) boa (3) regular (4) má (5) péssima (6) NR (não respondeu)

**33. O(A) senhor(a) consultou o médico nos ÚLTIMOS SEIS MESES?**

- (1) sim. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_ (2) não (3) NR (não respondeu)

**34. No ÚLTIMO ANO, internou-se em algum hospital?**

- (1) sim, apenas uma vez
- 
- (2) sim, mais de uma vez. Quantas vezes? \_\_\_\_\_
- 
- (3) não
- 
- (4) NR (não respondeu)

**DADOS DE SAÚDE: DOENÇAS****35. Algum médico já lhe disse que você tem ou teve alguma dessas doenças?**

DOENÇAS	SIM	NÃO	NR
Hipertensão arterial (pressão alta)			
Diabetes			
• Complicação da diabetes: ( ) visão/olhos ( ) circulação ( ) úlcera diabética ( ) coração ( ) sensibilidade dos membros/pés ( ) rins			
Problema gástrico (úlcera, gastrite, hérnia hiato)			
Insuficiência cardíaca congestiva (coração grande)			
Doença vascular periférica			
Infarto do miocárdio (infarto do coração)			

Angina do peito (do coração)			
Hemiplegia			
Doença cerebrovascular (derrame, isquemia)			
Isquemia transitória			
Doença crônica do pulmão			
Doença moderada ou severa dos rins			
Doença da tireóide			
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)			
Tumor não maligno			
Linfoma			
Leucemia			
Câncer de cólon			
Câncer de mama			
Câncer de próstata			
Câncer de pele			
Outro câncer (fígado, pâncreas, estômago, pulmão, bexiga)			
Hepatite crônica			
Cirrose do fígado			
Outra doença crônica do fígado. Qual? _____			
Artrite reumatóide			
Outro reumatismo Qual? _____			
Osteoporose			
Artrose			
Demência			
Doença de Parkinson			
Depressão			
Lúpus			
Outras. Especificar: _____			

**36. Com que idade a senhora iniciou a MENOPAUSA (idade da última menstruação)? (Obs: perguntar somente para as mulheres)**

- (1) Idade aproximada: \_\_\_\_\_  
(2) NR (não respondeu)

**37. Tem dificuldade para controlar a urina ou para urinar?**

- (1) sim                      (2) não                      (3) NR (não respondeu)

**38. Porque tem dificuldade para controlar a urina? (PODE MARCAR MAIS QUE UMA OPÇÃO)**

- (1) não consegue prender (tem vontade de urinar e corre para o banheiro ou a urina sai sozinha)  
(2) perde urina quando ri ou tosse ou faz algum esforço  
(3) não sente vontade de urinar e a urina sai sem nenhum controle  
(4) usa sonda para conseguir urinar

- (5) tem dificuldade para conseguir urinar (a urina não sai facilmente quando tem vontade)
- (6) a urina sai fraca (sem um jato forte)
- (7) sente que a urina não saiu totalmente (sente que ainda fica urina na bexiga)
- (8) NR (não respondeu)

**39. Como diria que está sua VISÃO no momento?**

- (1) não enxerga
- (2) ruim
- (3) regular
- (4) boa
- (5) NR (não respondeu)

**40. Como diria que está sua AUDIÇÃO (escuta) está no momento?**

- (1) não escuta
- (2) ruim
- (3) regular
- (4) boa
- (5) NR (não respondeu)

**DADOS DE SAÚDE: MOBILIDADE, FORÇA E EQUILÍBRIO**

**41. Consegue ficar de pé?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**42. Tem dificuldade para andar?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**43. Tem fraqueza (falta de força) nas pernas?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**44. Tem falta de equilíbrio quando fica em pé ou caminha?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**45. Tem problema articular no quadril ou no joelho que dificulta o caminhar?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**46. Tem muita dor quando tenta ficar de pé ou caminhar?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**DADOS DE SAÚDE: QUEDAS**

**47. Tem histórico de quedas no chão quando estava em pé, sentado ou deitado?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**48. Caiu nos últimos 12 meses?**

- (1) sim. Quantas vezes caiu? ( ) 1x ( ) 2x ( ) 3x ( ) 4x ( ) 5x ( ) mais do que 5x
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**49. Se SIM, quebrou algum osso devido à queda?**

- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

**50. Se SIM, quais os locais de fratura?**

- (1) fêmur  
 (2) punho  
 (3) costelas  
 (4) vértebras  
 (5) antebraço  
 (6) tornozelo  
 (7) pé  
 (8) outro local. Qual? \_\_\_\_\_

**51. Quebrou algum osso nos últimos 5 anos de forma ESPONTÂNEA (sem ter batido, caído ou sofrido acidentes)?**

- (1) sim. Qual osso ou local da fratura?  
 ( ) fêmur  
 ( ) punho  
 ( ) costelas  
 ( ) vértebras  
 ( ) antebraço  
 ( ) tornozelo  
 ( ) pé  
 ( ) outro local. Qual? \_\_\_\_\_
- (2) não  
 (3) NR (não respondeu)

**DADOS DE SAÚDE: CONDIÇÕES HIGIÊNICO-SANITÁRIAS**

**52. O senhor(a) sabe como é o abastecimento de água em sua residência? (pode marcar mais de uma opção)**

- (1) ligado em rua com rede de água  
 (2) possui poço próprio  
 (3) possui cisterna (reservatório para água da chuva)  
 (4) abastece-se em chafaris público  
 (5) NR (não respondeu)

**53. Possui caixa d'água?**

- (1) sim (2) não

**54. Possui banheiro?**

- (1) sim (2) não

**55. Possui filtro de água?**

- (1) sim (2) não

**56. Como é o destino de DEJETOS em sua residência?**

- (1) Ligado à rua com rede de esgotos  
 (2) possui privada de fossa  
 (3) não possui privada

**57. Como é o destino de LIXO em sua residência? (pode marcar mais de uma opção)**

- (1) atendido pela coleta pública

- (2) queimado
- (3) enterrado
- (4) exposto

**58. O senhor(a) tem ANIMAIS em casa?**

- (1) sim. Quais? ( ) cachorro ( ) gato ( )  
 outros: \_\_\_\_\_
- (2) não
  - (3) NR (não respondeu)

**59. Onde vive o animal?**

- (1) dentro do domicílio
- (2) no pátio (na rua)
- (3) dorme na rua, mas entra em casa

**60. O animal é vacinado com frequência (1 x ao ano)?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**61. O animal toma vermífugo com frequência (6 meses)?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**62. O animal é banhado com que frequência?**

- (1) nunca é banhado
- (2) banhado diariamente
- (3) banhado semanalmente
- (4) banhado mensalmente ou em maiores intervalos

**63. Qual o tipo de alimentação?**

- (1) ração
- (2) resto de comida
- (3) misto (ração e comida)

**64. Costuma lavar as mãos após fazer carinho no animal?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**65. Se você come salada verduras e frutas, você costuma lavá-los antes de comer?**

- (1) sim, apenas com água
- (2) sim, com água sanitária
- (3) não, nunca lavo

**66. Você costuma trabalhar no jardim ou na horta?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**67. Você costuma lavar as mãos antes das refeições?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**68. Você costuma lavar as mãos SEMPRE após ir ao banheiro (obs: se responder “às vezes”, marcar “não”)?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**69. O senhor(a) tomou algum antiparasitário no último mês?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**70. O senhor(a) tem costume de tomar antiparasitário com frequência?**

- (1) sim, uma vez ao ano
- (2) sim, duas vezes ao ano
- (3) não
- (4) NR (não respondeu)

### **DADOS DE SAÚDE: FUMO (TABAGISMO)**

#### **71. Tem o hábito de usar tabaco (fumar)?**

- (1) sim. Há quantos anos? \_\_\_\_\_  
Nº médio de cigarros por dia: \_\_\_\_\_
- (2) não atualmente, mas já fumou.  
Parou de fumar há: ( ) dias: \_\_\_\_\_ ( ) meses: \_\_\_\_\_ ( ) anos: \_\_\_\_\_  
Fumou durante quantos anos? \_\_\_\_\_  
Nº médio de cigarros por dia: \_\_\_\_\_
- (3) não, nunca fumou
- (4) NR (não respondeu)

### **DADOS DE SAÚDE: ÁLCOOL**

#### **72. O senhor(a) consome algum tipo de bebida alcoólica?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

#### **73. Se SIM, qual o tipo de bebida alcoólica que o senhor(a) MAIS consome? E a dose ingerida? (marcar mais de uma opção, se for o caso)**

- (1) vinho tinto.  
Quantidade em: copos: \_\_\_\_\_ ou cálices: \_\_\_\_\_ ou garrafas: \_\_\_\_\_ por: ( ) dia ( ) semana ( ) mês
- (2) vinho branco.  
Quantidade em: copos: \_\_\_\_\_ ou cálices: \_\_\_\_\_ ou garrafas: \_\_\_\_\_ por: ( ) dia ( ) semana ( ) mês
- (3) cerveja com álcool.  
Quantidade em: copos: \_\_\_\_\_ ou latas: \_\_\_\_\_ ou garrafas: \_\_\_\_\_ por: ( ) dia ( ) semana ( ) mês
- (4) cachaça.  
Quantidade em: martelinhos: \_\_\_\_\_ ou copos: \_\_\_\_\_ ou garrafas: \_\_\_\_\_ por: ( ) dia ( ) semana ( ) mês
- (5) vodca.  
Quantidade em: martelinhos: \_\_\_\_\_ ou copos: \_\_\_\_\_ ou garrafas: \_\_\_\_\_ por: ( ) dia ( ) semana ( ) mês
- (6) uísque.  
Quantidade em: martelinhos: \_\_\_\_\_ ou copos: \_\_\_\_\_ ou garrafas: \_\_\_\_\_ por: ( ) dia ( ) semana ( ) mês
- (7) caipirinha.  
Quantidade em: copos: \_\_\_\_\_ por: ( ) dia ( ) semana ( ) mês
- (8) outro. Qual(is)? \_\_\_\_\_

Quantidade em: martelinhos: \_\_\_\_\_ **ou** copos: \_\_\_\_\_ **ou** garrafas: \_\_\_\_\_ por: ( ) dia ( ) semana ( ) mês

(9) outro. Qual(is)? \_\_\_\_\_  
Quantidade em: martelinhos: \_\_\_\_\_ **ou** copos: \_\_\_\_\_ **ou** garrafas: \_\_\_\_\_ por: ( ) dia ( ) semana ( ) mês

**74. Alguma vez sua família, seus amigos, seu médico ou seu sacerdote comentou ou sugeriu que estava bebendo demais?**

(1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

**75. Alguma vez o senhor(a) tentou deixar de beber, mas não conseguiu?**

(1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

**76. O senhor(a) já teve dificuldades no trabalho por causa da bebida? (ex: faltar ao trabalho ou estudo)**

(1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

**77. O senhor(a) tem se envolvido em brigas ou já foi preso por estar embriagado?**

(1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

**78. O senhor(a) já pensou alguma vez que estava bebendo demais?**

(1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

### **DADOS DE SAÚDE: IMUNIZAÇÃO (VACINAS)**

**79. IMUNIZAÇÃO**

( ) Verificada no cartão ( ) Informado pelo idoso ou cuidador

**80. Vacinação anti-tetânica**

(1) Completa (2) Incompleta (3) Ausente (4) Ignorado

Data da última dose: \_\_\_\_\_

Se negativo, especificar porque: \_\_\_\_\_

**81. Vacinação antinfluenza no último ano**

(1) sim. Ano: \_\_\_\_\_ Especifique: \_\_\_\_\_ (2) não (3) NR (não respondeu)

**82. Vacinação anti-pneumocócica**

(1) sim. Ano: \_\_\_\_\_ Especifique: \_\_\_\_\_ (2) não (3) NR (não respondeu)

**83. Vacinação contra febre amarela**

(1) sim. Ano: \_\_\_\_\_ Especifique: \_\_\_\_\_ (2) não (3) NR (não respondeu)





**85. Quando o senhor(a) acha que está doente o que faz primeiro para resolver o problema?**

- (1) procura o médico
- (2) pede a opinião de outra pessoa
- (3) usa remédios que tem em casa
- (4) vai à farmácia e compra remédios

**86. Em relação aos medicamentos que usa atualmente, o senhor(a) consegue todos os remédios que precisa tomar?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**87. De que forma consegue os seus remédios?**

- (1) posto se saúde
- (2) em Farmácias Comerciais
- (3) em Farmácia de Manipulação
- (4) ganha do seu médico

**88. Quando o senhor(a) toma o seu remédio, como sabe que aquele é o certo?**

- (1) cor
- (2) rótulo
- (3) tamanho
- (4) marca
- (5) outro: \_\_\_\_\_

**89. O Sr(a) entende o que está escrito na sua receita?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**90. Onde o Sr(a) costuma guardar os seus remédios?**

- (1) quarto
- (2) banheiro
- (3) cozinha
- (4) outro: \_\_\_\_\_

**91. Com que tipo de líquido você costuma ingerir o medicamento?**

- (1) sem líquido
- (2) água
- (3) suco
- (4) refrigerante
- (5) leite
- (6) café
- (7) chá
- (8) cerveja/ vinho/ cachaça

**92. O sr(a) costuma utilizar algum CHÁ como tratamento natural ou caseiro?**

- (1) sim. Quais e para qual tratamento? \_\_\_\_\_
- (2) não

**93. O senhor(a) alguma vez se esquece de tomar os seus remédios?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**94. Se o senhor(a) esquece de tomar os seus remédios, o que o Sr.(a) faz?**

- (1) não toma
- (2) toma assim que lembra
- (3) toma a próxima dose dobrada
- (4) NR (não respondeu)

**95. O senhor(a) é descuidado com os horários de tomar os seus remédios?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**96. Quando o senhor(a) está se sentindo melhor, às vezes para de tomar os seus remédios?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

**97. Em algum momento, se o senhor(a) se sentiu mal, parou de tomar os seus remédios?  
(sentiu dor de cabeça, ou tontura ou enjôo e então resolveu não tomar seu remédio)**

(1) sim

(2) não

(3) NR (não respondeu)

## **ANEXOS**

**ANEXO 1: APROVAÇÃO COMISSÃO CIENTÍFICA IGG**

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA  
COMISSÃO CIENTÍFICA

Porto Alegre, 15 de setembro de 2011.

Senhor (a) Pesquisador (a) Luísa Scheer Ely,

A Comissão Científica do IGG apreciou e aprovou seu protocolo de "Estudo dos Anti-inflamatórios utilizados pelos Idosos da Estratégia Saúde da Família de Porto Alegre"

Solicitamos que providencie os documentos necessários para o encaminhamento do protocolo de pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS. Salientamos que somente após a aprovação deste Comitê o projeto deverá ser iniciado.

Obs.: Retirar a pasta padrão na secretaria do IGG para encaminhamento dos documentos ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Atenciosamente,

  
**Profa. Carla Helena Schwanke**  
Coordenadora da CC/IGG

**PUCRS**

**Campus Central**

Av. Ipiranga, 6690 - P. 60 - CEP: 90.610-000

Fone: (51) 3336-8153 - Fax (51) 3320-3862

E-mail: [igg@pucrs.br](mailto:igg@pucrs.br)

[www.pucrs.br/igg](http://www.pucrs.br/igg)

## ANEXO 2: APROVAÇÃO CEP PUCRS



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-127/10

Porto Alegre, 26 de janeiro de 2010.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 10/04967 intitulado **"Estudo epidemiológico e clínico dos idosos atendidos pela estratégia de saúde da família (ESF) do município de Porto Alegre"**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Roberto Goldim  
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.  
Prof. Irenio Gomes da Silva Filho  
IGG  
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central  
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000  
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: [cep@pucrs.br](mailto:cep@pucrs.br)  
[www.pucrs.br/prppg/cep](http://www.pucrs.br/prppg/cep)

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER

**Cadastro do Projeto CEP/PUCRS**  
**10/04967**

**Título:**  
"Estudo epidemiológico e clínico dos idosos atendidos pela estratégia de saúde da família (ESF) do município de Porto Alegre".

**Pesquisador Responsável:**  
**Irênio Gomes da Silva Filho (Pesquisador Principal);**  
**Alfredo Cataldo Neto; Carla Helena Augustin Schwanke; Geraldo Attilio De Carli; Luiz Carlos Bodanese; Maria Gabriela Valle Gottlieb; Rodolfo Herberto Schneider; Karin Viegas (Pesquisadores)**

**Aspectos Científicos e Metodológicos**

Estudo epidemiológico onde 1050 idosos de Porto Alegre serão avaliados em 10 subprojetos. O fomento para esse estudo é de origem da CAPES, PPSUS FAPERGS e por investimento próprio de alguns pesquisadores. A metodologia é complexa, mas está muito bem apresentada em cada um dos 10 subprojetos. Os instrumentos de coleta de dados, fichas de avaliações e questionários estão de acordo com os objetivos propostos.

**Aspectos Éticos**

**Os aspectos éticos foram adequadamente considerados.**

**Recomendação**  
**Aprovar**

**Considerações Gerais**

**Sem pendências**

**Data do Parecer 26/01/2010**



## ANEXO 3: APROVAÇÃO CEP SMS PORTO ALEGRE



**Prefeitura Municipal de Porto Alegre**  
**Secretaria Municipal de Saúde**  
**Comitê de Ética em Pesquisa**  
**PARECER CONSUBSTANCIADO**

**Pesquisador (a) Responsável:** Irenio Gomes da Silva Filho

**Equipe executora:** Alfredo Cataldo Neto, Carla Helena Augustin Schwanke, Geraldo Attilio de Carli, Karin Viegas, Maria Gabriela Valle Gottlieb, Rodolfo Herberto Schneider, Elen Maria Bandeira Borba.

**Registro do CEP:** 499 Processo N°. 001.021434.10.7

**Instituição onde será desenvolvido:** Secretaria Municipal de Saúde – todas as Gerencias Distritais

**Utilização:** TCLE

**Situação:** APROVADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre analisou o processo N 001.021434.10.7, referente ao projeto de pesquisa: “**Estudo epidemiológico e clínico dos idosos atendidos pela Estratégia de Saúde da Família (ESF) do município de Porto Alegre**”, tendo como pesquisador responsável Irenio Gomes da Silva Filho cujo objetivo é “Analisar a ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), infecto-parasitárias, alterações nutricionais, antropométricas, cutâneas e marcadores genéticos e bioquímicos oxidativo em idosos atendidos pela Estratégia de Saúde da Família (ESF) do município de Porto Alegre”.

**Subprojeto 1 : PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DE DEMÊNCIA EM IDOSOS ATENDIDOS PELO PROGRAMA DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE.** Cujo objetivo a) Validar um instrumento de identificação de demência para idosos de baixa renda e escolaridade, que possa ser aplicado por agentes comunitários de saúde em populações. b) Determinar a prevalência de demência em idosos atendidos pelo programa de saúde da família do município de Porto Alegre. c) Identificar fatores de risco para demência em uma população de baixa renda. d) Criar uma coorte de pacientes com demência, que será acompanhada no ambulatório de neuropsiquiatria do IGG. e) Desenvolver um banco de dados para acompanhamento dos pacientes atendidos no ambulatório de neuropsiquiatria do IGG

**Subprojeto 2 : IDENTIFICAÇÃO DE MARCADORES GENÉTICOS E BIOQUÍMICOS DO METABOLISMO OXIDATIVO PARA DOENÇAS CRÔNICAS NÃO-TRANSMISSÍVEIS EM IDOSOS.** Cujo objetivo a) Determinar a prevalência das seguintes DCNT na população de idosos atendidos pelo Programa de Saúde da Família da Secretaria de Saúde do Município de Porto Alegre, Rio Grande do Sul: doenças neurodegenerativas (doença de Alzheimer, demência vascular, doença de Parkinson), - síndrome metabólica (SM), - doença cardiovascular diagnosticada previamente, - osteopenia/osteoporose, - diabetes mellitus tipo 2. b) Determinar as frequências gênicas e genotípicas do polimorfismo do gene da SOD2 em idosos com DCNT. c) Determinar os níveis de marcadores do estresse oxidativo (TBARS, enzimas antioxidantes SOD2, catalase e glutathiona-peroxidase, carbonilação de proteínas, LDLox, antiLDL-ox, polifenóis totais e dano de DNA por teste cometa) em idosos com DCNT. d) Verificar se existe associação entre o polimorfismo do gene da SOD2 e DCNT em idosos. e) Verificar se existe associação entre o polimorfismo do gene da SOD2 e os marcadores do estresse oxidativo em idosos com DCNT. f) Verificar se existe associação entre o polimorfismo do gene da SOD2 e dos marcadores do estresse oxidativo com o estilo de vida (dieta e atividade física) em idosos com DCNT. g) Determinar os valores preditivos, na população, dos marcadores identificados, que tenham potencial uso para o diagnóstico precoce das DCNT em idosos.

**Subprojeto 3: PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES ENTEROPARASITÁRIAS NA POPULAÇÃO IDOSA ATENDIDA PELO PROGRAMA DE SAÚDE DA FAMÍLIA DA CIDADE DE PORTO ALEGRE.** Cujo objetivo : a) Avaliar a prevalência de idosos infectados por enteroparasitos e descrever os enteroparasitos encontrados através do exame parasitológico de fezes (EPF). b) Avaliar a prevalência de anemia e eosinofilia nos idosos infectados por enteroparasitos através da análise do hemograma. c) Relacionar as condições socioeconômicas e hábitos de higiene com a prevalência de idosos infectados por enteroparasitos através de questionário.



**Subprojeto 4: PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA E DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM IDOSOS ATENDIDOS PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE.** Cujo objetivo: a) Descrever a prevalência de SM através de 3 diferentes critérios. b) Descrever a prevalência dos componentes individuais da SM. c) Analisar a associação entre SM e escore de risco cardiovascular de Framingham. d) Construir banco de dados que possibilite estudos longitudinais futuros.

**Subprojeto 5: PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE E SUA ASSOCIAÇÃO COM RISCO DE FRATURAS EM IDOSOS ATENDIDOS PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE.** Cujo objetivo: a) Mensurar valores do ultrasonometria de calcâneo em idosos. b) Mensurar valores da densidade mineral óssea pela densitometria óssea em parte dos idosos. c) Relacionar os valores de ultrasonometria de calcâneo com a densidade mineral óssea da densitometria óssea de Coluna Lombar e Fêmur Proximal. d) Mensurar níveis séricos de cálcio e PTH.

**Subprojeto 6: ESTADO NUTRICIONAL E HABITO ALIMENTAR DOS IDOSOS ATENDIDOS NA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA (ESF) DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE E SUA ASSOCIAÇÃO COM DÉFICIT COGNITIVO.** Cujo objetivo : a) Descrever o estado nutricional dos idosos atendidos na Estratégia Saúde da Família (ESF) do Município de Porto Alegre b) Descrever o padrão alimentar dos idosos atendidos na Estratégia Saúde da Família (ESF) do Município de Porto Alegre. c) Verificar se existe associação entre o estado nutricional dos idosos e déficit cognitivo. d) Verificar se existe associação entre o padrão dietético dos idosos e déficit cognitivo. e) Verificar a associação do estado nutricional e do padrão alimentar com os diagnósticos específicos de déficit cognitivo (transtorno cognitivo leve, doença de Alzheimer, demência vascular).

**Subprojeto 7: MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS RELACIONADAS A RISCO DE DOENÇA E MORTE.** Cujo objetivo: a) Descrever o perfil antropométrico; b) Analisar as medidas antropométricas; c) Verificar a associação entre as medidas antropométricas e o risco de doenças crônicas não transmissíveis; d) Construir um banco de dados que possibilite estudos longitudinais futuros.

**Subprojeto 8: DERMATOSES EM IDOSOS ATENDIDOS PELA ESF DE PORTO ALEGRE – RS.** Cujo objetivo: a) Identificar as principais dermatoses em idosos atendidos pelo Programa de Saúde da Família de Porto Alegre – RS; b) Determinar a prevalência das dermatoses em idosos atendidos pelo Programa de Saúde da Família de Porto Alegre – RS; c) Analisar eventos associados com as causas das dermatoses em idosos atendidos pelo Programa de Saúde da Família de Porto Alegre - RS, permitindo que sejam traçadas estratégias de prevenção das mesmas.

**Subprojeto 9: PREVALÊNCIA DE POLINEUROPATIA DIABÉTICA SENSITIVO-MOTORA DISTAL SIMÉTRICA EM IDOSOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2, ATENDIDOS PELA REDE BÁSICA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE.** Cujo objetivo: a) Determinar a prevalência de polineuropatia diabética sensitivo-motora distal simétrica nos idosos com DM2, atendidos ESF de Porto Alegre. b) Analisar eventos associados as causas da polineuropatia diabética sensitivo-motora distal simétrica, permitindo que sejam traçadas estratégias de prevenção das mesmas. c) Relacionar a prevalência de polineuropatia diabética sensitivo-motora distal simétrica com o controle glicêmico, tratamento e tempo de duração da doença. d) Avaliar a eficácia dos monofilamentos de Semmes - Weinstein no diagnóstico e prognóstico do pé com neuropatia diabética. e) Correlacionar a sensibilidade cutânea dos pés, os achados clínicos e o eletroneuromiográficos.

**Subprojeto 10: ASSOCIAÇÃO DA PERCEPÇÃO CORPORAL, ESTADO NUTRICIONAL E CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS EM IDOSAS.** Cujo objetivo: - verificar a associação da percepção da imagem corporal, estado nutricional, autoestima e características sociodemográficas de idosas acima de 60 anos, atendidas pela estratégia de saúde da família do município de Porto Alegre. - analisar a percepção da imagem corporal das idosas; - verificar a associação da percepção da imagem corporal com o estado nutricional das idosas; - verificar a associação da percepção da imagem corporal com as variáveis sociodemográficas (nível socioeconômico, escolaridade, idade e estado civil).

**Subprojeto 11: PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS NA POPULAÇÃO DE IDOSO ATENDIDOS PELO ESF DE PORTO ALEGRE.** Cujo objetivo : a) Determinar a prevalência de transtornos psiquiátricos na população de idoso atendidos pelo PSF de Porto Alegre.

**Subprojeto 12: AUTOPERCEPÇÃO DE ENVELHECIMENTO E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO-TRANSMISSÍVEIS (DCNT) EM IDOSOS ATENDIDOS PELO ESF DE PORTO ALEGRE.** Cujo objetivo : - verificar a associação da autopercepção de envelhecimento e a incidência de DCNT em idosos acima de 60 anos, atendidas pela estratégia de saúde da família do município de Porto Alegre. - analisar a autopercepção de envelhecimento dos idosos; - verificar a associação da autopercepção do envelhecimento com a incidência de DCNT nos idosos; - verificar a associação da autopercepção do envelhecimento com as variáveis sócio-demográficas (nível socioeconômico, escolaridade, idade e estado civil).

Assim, o projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções. O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência nacional de Vigilância Sanitária. Em conformidade com os requisitos éticos, classificamos o presente protocolo como **APROVADO**.

**IMPORTANTE : Deverá ser acordado com a coordenação/supervisão da ESF escolhida para realização desta pesquisa, “Qual o agente comunitário que estará atuando junto aos pesquisadores e em que horário do seu dia de trabalho estarão disponível para pesquisa”.**

O Comitê de Ética em Pesquisa, solicita que :

1. Enviar primeiro relatório parcial em seis meses a contar desta data;
2. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido;
3. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE;
4. Entregar junto com o relatório, todos os TCLE assinados pelos sujeitos de pesquisas e a apresentação do trabalho.
5. Após o término desta pesquisa, o pesquisador responsável deverá apresentar os resultados junto à equipe da unidade a qual fez a coleta de dados e/ou entrevista, inclusive para o Conselho Local da Unidade de Saúde.

Porto Alegre, 26/10/2010

  
Márcia Cançado Figueiredo  
Vice-Coordenadora do CEP

## ANEXO 4: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1

Prezada Luísa Ely,

Boa tarde! Acusamos o recebimento do artigo "Uso de anti-inflamatórios e analgésicos por uma população de idosos atendidos na estratégia saúde da família", registrado sob o nº 14-135. Temos satisfação por seu interesse em publicar na Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, e informamos que a avaliação de artigos para publicação obedece às seguintes etapas:

1ª etapa – avaliação preliminar

(a) a avaliação preliminar visa considerar os objetivos editoriais, os aspectos formais do texto, bem como sua potencial contribuição ao campo da Geriatria e Gerontologia, pré-requisitos para seu encaminhamento às etapas seguintes;

2ª etapa – avaliação por pares

(b) avaliação do mérito por meio de procedimentos de revisão externa por pares (*peer review*);

3ª etapa – parecer final de avaliação

(c) envio ao autor do Parecer Técnico de Avaliação. O anonimato do autor/consultor é garantido em todo o processo de avaliação.

O artigo enviado será encaminhado para avaliação preliminar. Retomaremos o contato após a conclusão do relatório técnico de avaliação.

Cordialmente,

Márcia Mendonça

---

Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
UnATI / CRDE / UERJ

## ANEXO 5: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 2

Drugs & Aging

 Editorial Manager®  
 Role: Author    Username: LUISAELY

[HOME](#) • [LOGOUT](#) • [HELP](#) • [REGISTER](#) • [UPDATE MY INFORMATION](#) • [JOURNAL OVERVIEW](#)  
[MAIN MENU](#) • [CONTACT US](#) • [SUBMIT A MANUSCRIPT](#) • [INSTRUCTIONS FOR AUTHORS](#)

Submissions Being Processed for Author LUISA SCHEER ELY ELY, Master

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
<a href="#">Action Links</a>		THE ASSOCIATION BETWEEN THE CHRONIC USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND OXIDATIVE MARKERS AND ANTIOXIDANT POWER IN THE ELDERLY	15 Jul 2014	15 Jul 2014	New Submission

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

[<< Author Main Menu](#)

### Submission Confirmation

#### Drugs & Aging

Hoje em 11:01 PM

Para Eu

Dear MRS LUISA ELY,

Thank you for submitting your manuscript, "THE ASSOCIATION BETWEEN THE CHRONIC USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND OXIDATIVE MARKERS AND ANTIOXIDANT POWER IN THE ELDERLY", to Drugs & Aging

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<http://draa.edmgr.com/>

With kind regards,

Journals Editorial Office DRAA  
Springer