

PUCRS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

VANESSA SGNAOLIN

**MEDICAMENTOS UTILIZADOS POR PESSOAS COM 55 ANOS OU MAIS NA ESTRATÉGIA  
SAÚDE DA FAMÍLIA E SUA ASSOCIAÇÃO COM SINAIS E SINTOMAS DE DEPRESSÃO E  
DÉFICIT COGNITIVO: UM ESTUDO POPULACIONAL**

Porto Alegre  
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

VANESSA SGNAOLIN

**MEDICAMENTOS UTILIZADOS POR PESSOAS COM 55 ANOS OU MAIS NA  
ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA E SUA ASSOCIAÇÃO COM SINAIS E  
SINTOMAS DE DEPRESSÃO E DÉFICIT COGNITIVO: UM ESTUDO  
POPULACIONAL**

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

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Cataldo Neto

Porto Alegre  
2017

## Ficha Catalográfica

S523 Sgnaolin, Vanessa

Medicamentos utilizados por pessoas com 55 anos ou mais na Estratégia Saúde da Família e sua associação com sinais e sintomas de depressão e déficit cognitivo : um estudo populacional / Vanessa Sgnaolin . – 2017.

164 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Cataldo Neto.

1. Polifarmácia. 2. Medicamentos Potencialmente Inapropriados. 3. Idoso. 4. Saúde Mental. 5. Saúde Pública. I. Cataldo Neto, Alfredo. II. Título.

VANESSA SGNAOLIN

**MEDICAMENTOS UTILIZADOS POR PESSOAS COM 55 ANOS OU MAIS NA  
ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA E SUA ASSOCIAÇÃO COM SINAIS E  
SINTOMAS DE DEPRESSÃO E DÉFICIT COGNITIVO: UM ESTUDO  
POPULACIONAL**

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

Aprovada em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Profa. Dra. Mirna Bainy Leal - UFRGS

---

Profa. Dra. Flávia Valladão Thiesen - PUCRS

---

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider - PUCRS

---

Profa. Dra. Cristina Maria Moriguchi Jeckel - PUCRS (Suplente)

Porto Alegre  
2017

Aos que compartilharam dos meus ideais,  
incentivando-me a prosseguir na jornada,  
não importando os obstáculos.

Aos que, na angústia, acolheram-me ou,  
silenciosamente, acompanharam-me.

Aos que, pelo amor, fizeram-se presentes.

Aos que, mesmo distantes, encheram-me  
de força.

Aos que, através de exemplo, lições e  
lembranças, deram-me direção.

Aos que amo.

A vocês dedico este trabalho, mas em  
especial para a minha Martina.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alfredo Cataldo Neto, pela sua orientação científica, confiança, amizade e, principalmente, pelo auxílio na realização deste sonho, que faz parte do meu projeto de vida.

Ao Prof. Dr. Irênio Gomes, por me oferecer esta oportunidade, por acreditar e por confiar em mim, transmitindo seus conhecimentos, e pelo carinho com que sempre me ajudou.

Ao Prof. Dr. Geraldo Attilio De Carli, pelo incentivo e pela caminhada acadêmica desde os anos de graduação.

À amiga e colega farmacêutica Dra. Paula Engroff, pelo carinho, pela incansável disponibilidade no acompanhamento destes quatro anos de estudo, discussão e revisão rigorosa deste manuscrito. O seu apoio, amizade e dedicação foram determinantes e fizeram a diferença. Obrigada por tudo e mais alguma coisa!

Aos amigos Dra. Fernanda Loureiro e Dr. Eduardo Lopes Nogueira, pela parceria, pelo trabalho realizado e pelas inúmeras horas de reunião. Tenham certeza de que marcaram importante presença em minha vida.

A todos os professores e colegas do Instituto de Geriatria e Gerontologia e do Laboratório de Bioquímica e Genética Molecular que, para além da amizade e estímulo, colaboraram de alguma forma na realização do meu trabalho, nas discussões temáticas ou somente, mas não menos importante, na criação de um bom ambiente de convívio e aprendizado, o meu agradecimento, especialmente à Dra. Anelise Crippa, aos doutorandos Camila Bittencourt Jacondino e Pedro Luís Dinon Buffon, à mestranda Cristiane Alves e às estagiárias Camila Pereira Andrade, Camila Bürgie, Camille Ribeiro, Vanessa Machado, Karina Pelentier e Natascha Linkievicz.

À amiga e mentora Dra. Terezinha Paz Munhoz, por me incentivar, guiar e proporcionar oportunidades de aprendizado.

Aos meus pais, um terno e especial agradecimento pelo seu orgulho, pela possibilidade de estudar que sempre me proporcionaram e pelo apoio incondicional e motivação, que foram imprescindíveis para que eu pudesse concluir mais esta etapa da minha vida acadêmica.

À minha irmã Valéria, pelo estímulo, pela amizade e pelas críticas, por ser uma grande amiga e por sempre estar comigo.

Ao André, meu amor, por seu carinho, paciência e apoio, e por sempre estar ao meu lado, compartilhando comigo momentos de alegria e me fazendo forte em outros.

À minha filha Martina, por tantos sorrisos, ensinamentos e amor. Você representa mais um sonho realizado!

A todos aqueles que não foram citados, mas que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho.

Agradeço a Deus por poder citar todas essas pessoas neste momento tão importante. Obrigada por colocá-las tão caprichosamente em minha vida.

## RESUMO

Este estudo tem por objetivo descrever os medicamentos utilizados por pessoas com 55 anos ou mais, cadastradas no Programa de Envelhecimento Cerebral (PENCE) da Estratégia Saúde da Família de Porto Alegre, a ocorrência de polifarmácia, o uso de medicamentos potencialmente inapropriados e a associação com variáveis socioeconômicas, hábitos de vida e saúde, principalmente os sinais e sintomas de depressão e de déficit cognitivo. Estudo transversal de base populacional, realizado entre janeiro de 2013 a dezembro de 2015, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (nº 826.858). A prevalência de polifarmácia na população total foi de 35,7%, representando um achado comum a todas as faixas etárias, incluindo os indivíduos mais jovens (55-59 anos) (28,1%). Após o ajuste para as variáveis socioeconômicas e de saúde, as mulheres (OR 2,46; IC 95% 1,71-3,53) e os indivíduos com 75-79 anos (OR 3,13; IC 95% 1,68-5,83), 1-3 anos de estudo (OR 2,57; IC 95% 1,43-4,59), ex-fumantes (OR 1,89; IC 95% 1,29-2,78), com pior autopercepção de saúde (OR 6,43; IC 95% 3,20-12,90), com doenças crônicas (principalmente as cardiovasculares) e com sintomas depressivos foram fortemente associados à polifarmácia. A prevalência de PIM na população total foi de 65,4%, representando um achado comum a todas as faixas etárias, incluindo os indivíduos mais jovens (55-59 anos) (60,0%). Os ex-fumantes (OR 1,06; IC 95% 1,00-1,12) ou atuais (OR 1,10; IC 95% 1,01-1,18), com autopercepção de saúde regular (OR 1,08; IC 95% 1,02-1,15), que faziam uso de três ou quatro medicamentos (OR 1,88; IC 95% 1,65-2,15) e com sinais e sintomas de déficit cognitivo (OR 1,14; IC 95% 1,03-1,26) e depressão (OR 1,12; IC 95% 1,04-1,21) foram significativamente associados com o maior consumo de MPI, sendo a polifarmácia (OR 2,80; IC 95% 2,48-3,16) a variável com a mais forte relação. Polifarmácia e MPI são prevalentes em indivíduos de meia-idade, uma população que é pouco pesquisada, e em idosos. O presente estudo propôs um avanço nos estudos farmacoepidemiológicos, analisando algumas lacunas na literatura relacionada aos adultos de meia-idade com características socioeconômicas desfavoráveis, como baixas renda e escolaridade.

**Palavras-chave:** Idoso. Medicamento. Polifarmácia. Medicamentos potencialmente inapropriados. Demência. Depressão. Saúde Pública. Estratégia Saúde da Família.

## ABSTRACT

This study aims to describe the medications used by people aged 55 years and over enrolled in the “Programa de Envelhecimento Cerebral” (PENGE) of the Family Health Strategy of Porto Alegre. It will also describe among these patients the occurrence of polypharmacy, the use of potentially inappropriate medications and its association with patients’ socioeconomic, lifestyle and health variables, especially the signs and symptoms of depression and cognitive deficit. A cross-sectional population-based study conducted from January 2013 to December 2015, approved by the Research Ethics Committee of PUCRS (nº 826.858). The prevalence of polypharmacy was reported in 35.7% of the population and was the most common drug amount of all age groups, including the younger individuals (55-59 years) (28.1%). After adjustment for socioeconomic and health variables, women (OR 2.46; 95% CI 1.71-3.53), 75-79 years (OR 3.13; 95% CI 1.68-5.83), 1-3 years of study (OR 2.57; 95% CI 1.43-4.59), ex-smokers (OR 1.89; 95% CI 1.29-2.78), poor or very poor self-perceived health (OR 6.43; 95% CI 3.20-12.90), chronic conditions (cardiovascular-related) and depression symptoms were strongly associated with polypharmacy. The prevalence of PIM in the total population was 65.4%, representing a common finding in all age groups, including younger individuals (55-59 years) (60.0%). Former smokers (OR 1.06; 95% CI 1.00-1.12) and current smokers (OR 1.10; 95% CI 1.01-1.18), regular self-perception of health (OR 1.08; 95% CI 1.02-1.15), use three or four medications (OR 1.88; 95% CI 1.65-2.15), and individuals with signs and symptoms of cognitive deficit (OR 1.14; 95% CI 1.03-1.26) and depression (OR 1.12; 95% CI 1.04-1.21) were significantly associated with PIM. Polypharmacy (OR 2.80; 95% CI 2.48-3.16) had the strongest association. Polypharmacy and MPI are prevalent in middle-aged individuals, a population that is poorly researched, and the elderly. The present study proposed an advance in pharmacoepidemiological studies, analyzing some gaps in the literature related to middle-aged adults with unfavorable socioeconomic characteristics, such as low income and schooling.

**Keywords:** Elderly. Medication. Polypharmacy. Potentially Inappropriate Medications. Dementia. Depression. Public Health. Family Health Strategy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Principais classificações e diferentes etiologias da demência.....	28
Fluxograma 1 - Funcionamento do Programa de Envelhecimento Cerebral (PENGE).....	47
Quadro 2 - Tamanho amostral.....	53

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1

Table 1. Number of drugs and polypharmacy according to the sociodemographic variables in the PENCE study (N = 2,819).....	73
Table 2. Number of drugs and polypharmacy according to the lifestyle and health variables in the PENCE study (N = 2,819).....	74
Table 3. Multivariate analysis of the factors associated with number of drugs and polypharmacy in the PENCE study (N = 2,819).....	75

### ARTIGO 2

Table 1. Potentially Inappropriate Medication (PIM) according to the sociodemographic variables in the PENCE study (N = 2,350).....	95
Table 2 Potentially Inappropriate Medication (PIM) according to the lifestyle and health variables in the PENCE study (N = 2,350).....	96
Table 3. Multivariate analysis of the factors associated with Potentially Inappropriate Medication (PIM) in the PENCE study (N = 2,350).....	97
Table 4. Prevalence of the potentially inappropriate medication (PIM) according ATC classification by total population and PIM-recipients.....	98
Table 5 - Prevalence of Potentially Inappropriate Medication (PIM), according to their pharmacology class, among individuals who exhibit signs and symptoms of depression (GDS-15) and/or cognitive deficit (Vellore).....	99

## LISTA DE SIGLAS

10/66 DRG - 10/66 *Dementia Research Group*

AGS - Sociedade Americana de Geriatria (do inglês *American Geriatrics Society*)

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

ATC - Sistema de Classificação Anatômico, Terapêutico e Químico (do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*)

B1 - Tiamina

B3 - Niacina

B12 - Cobalamina

CCL - Comprometimento Cognitivo Leve

CID - Classificação Internacional de Doenças

DA - Doença de Alzheimer

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DSM - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

EMI-SUS - Estudo Multidimensional dos Idosos atendidos pelo Sistema Único de Saúde

ESF - Estratégia Saúde da Família

GABA - Ácido Gama-Aminobutírico

GDS - Escala de Depressão Geriátrica (do inglês *Geriatric Depression Scale*)

GDS-15 - Escala de Depressão Geriátrica Abreviada

H1 - Receptores de Histamina do tipo 1

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

MEEM - Miniexame do Estado Mental

MPI - Medicamento Potencialmente Inapropriado

OMS - Organização Mundial da Saúde

PENCE - Programa de Envelhecimento Cerebral

PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RNA - Ácido Ribonucleico

SNC - Sistema Nervoso Central

RS - Rio Grande do Sul

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	16
2.1 ENVELHECIMENTO .....	16
2.1.1 Envelhecimento populacional.....	16
2.1.2 Envelhecimento: características e teorias .....	17
2.1.3 Envelhecimento e farmacologia.....	19
2.1.4 Envelhecimento cerebral.....	22
2.2 SAÚDE MENTAL .....	23
2.2.1 Depressão .....	23
2.2.2 Demência .....	26
2.3 MEDICAMENTOS .....	30
2.3.1 Polifarmácia .....	30
2.3.2 Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos.....	35
2.3.3 Medicamentos e saúde mental .....	38
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	42
3.1 OBJETIVO GERAL.....	42
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	42
<b>4 HIPÓTESES</b> .....	43
4.1 PRIMEIRA HIPÓTESE.....	43
4.2 SEGUNDA HIPÓTESE .....	43
<b>5 MÉTODO</b> .....	44
5.1 DELINEAMENTO.....	44
5.2 POPULAÇÃO .....	44
5.2.1 Descrição da população.....	44
5.2.2 Critérios de seleção .....	45
5.3 COLETA DE DADOS .....	45
5.3.1 Descrição do funcionamento do PENCE .....	45
5.3.2 Rotina de coleta dos dados .....	48
5.3.3 Instrumentos.....	48
5.3.3.1 Questionário Geral do PENCE.....	48
5.3.3.2 Escala de Depressão Geriátrica .....	49
5.3.3.3 Vellore.....	49

<b>5.3.4 Análise dos medicamentos</b> .....	51
<b>5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	51
<b>5.4.1 Variáveis do Artigo 1</b> .....	51
<b>5.4.2 Variáveis do Artigo 2</b> .....	52
<b>5.4.3 Cálculo do tamanho amostral</b> .....	53
<b>5.4.4 Abordagem analítica</b> .....	53
<b>5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b> .....	54
<b>6 ARTIGOS CIENTÍFICOS</b> .....	55
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	100
<b>8 CONCLUSÕES</b> .....	102
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	104
<b>APÊNDICE A - Publicações durante o doutorado</b> .....	126
<b>APÊNDICE B - Questionário Geral do Programa de Envelhecimento Cerebral (PENGE)</b> .....	141
<b>APÊNDICE C - Termo de compromisso para utilização dos dados</b> .....	148
<b>ANEXO A - Escala de Depressão Geriátrica</b> .....	149
<b>ANEXO B - Vellore</b> .....	150
<b>ANEXO C - Aprovação da Comissão Científica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul</b> .....	152
<b>ANEXO D - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul</b> .....	153
<b>ANEXO E - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre</b> .....	157
<b>ANEXO F - Submissão Artigo 1 para a revista Pharmacoepidemiology and Drug Safety</b> .....	163
<b>ANEXO G - Submissão Artigo 2 para a revista Drug Safety</b> .....	164

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno que ocorre em escala global. No Brasil, até 2025 aproximadamente 18% da população será de indivíduos acima dos 65 anos de idade. As regiões Sudeste e Sul do país terão a maior parcela dessa população, correspondendo a 9,3% e 10,5% do total de idosos, respectivamente (IBGE, 2012). Esse rápido envelhecimento da população tem profundas implicações, trazendo importantes desafios para a sociedade. Não deve ser considerado necessariamente como um problema, mas exige atenção para discussão das formas de lidar com esse fenômeno.

Os medicamentos desempenham um papel importante nesse cenário, uma vez que grande parcela dos idosos utiliza medicamentos regularmente (CARVALHO et al., 2012). Problemas relacionados ao uso de medicamentos fazem parte dos grandes desafios enfrentados na saúde pública (MORTAZAVI et al., 2016). Os idosos apresentam uma ampla variabilidade nas respostas tanto benéficas quanto nocivas aos medicamentos e são mais vulneráveis à morbidade e à mortalidade secundária ao seu uso. Em paralelo, com o avançar da idade ocorrem alterações associadas à farmacocinética e à farmacodinâmica – devido à presença de comorbidades, como doenças cardiovasculares e distúrbios neuropsiquiátricos – e no padrão de consumo de medicamentos, que podem contribuir para o aumento do risco de eventos adversos (LE COUTEUR; MCLACHLAN; DE CABO, 2012).

Clinicamente, os resultados adversos da exposição a medicamentos em idosos incluem reações adversas específicas aos medicamentos, quedas, fraturas, hospitalizações e alterações funcionais físicas e cognitivas (HILMER; GNJIDIC; ABERNETHY, 2012). A polifarmácia, referida como o uso de múltiplos medicamentos e/ou a administração de mais medicamentos do que o indicado clinicamente, representando uso desnecessário, também tem sido associada com desfechos adversos em adultos mais velhos. Outras consequências negativas da polifarmácia são aumento dos custos dos cuidados em saúde, interações medicamentosas, não adesão ao tratamento farmacológico e múltiplas síndromes geriátricas (MAHER; HANLON; HAJJAR, 2014).

A exposição à polifarmácia é cada vez mais frequente em indivíduos a partir da meia-idade e idosos (CADOGAN; RYAN; HUGHES, 2016). A prevalência entre idosos varia significativamente entre os estudos (BLANCO-REINA et al., 2015;

SINNIGE et al., 2016), devido a diferenças nos pontos de corte, na faixa etária, na metodologia do estudo, nas fontes de dados e no tipo de medicamentos em cada publicação. Na atenção primária, a prevalência varia de 27 a 59% (ELMSTÅHL; LINDER, 2013). As principais associações encontradas são com o avançar da idade, a situação socioeconômica desfavorável e a presença de doenças crônicas (SINNIGE et al., 2016).

A polifarmácia tem sido utilizada como um marcador bruto de qualidade da prescrição, podendo ser totalmente apropriada em muitos casos quando múltiplos medicamentos são mais eficazes do que um único (por exemplo, multimorbidade, infecção por HIV). A seleção dos medicamentos apropriados para idosos é um processo complexo e desafiador, isso porque determinadas classes de medicamentos provocam efeitos adversos que superam o efeito terapêutico. Estas são consideradas impróprias para os idosos, devendo ter seu uso evitado, seja por falta de eficácia terapêutica, seja por risco de desfechos negativos que superam seus benefícios, e são conhecidas como medicamentos potencialmente inapropriados (MPI).

A prevalência de utilização de MPI entre os idosos é de 11,5% a 62,5% (GUARALDO et al., 2011). Para organizar e fornecer informações mais seguras, nas últimas décadas, foram desenvolvidos critérios de avaliação dos MPI (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2015; O'MAHONY et al., 2015; RENOM-GUITERAS; MEYER; THURMANN, 2015). Diversos estudos têm demonstrado que o uso dessas ferramentas pode resultar em diminuição das interações medicamentosas, do risco de reações adversas graves e das hospitalizações, sendo considerado um indicador mais eficaz de segurança e qualidade da prescrição de medicamentos (CAHIR et al., 2014; CAHIR; MORIARTY; TELJEUR, 2014).

Entre as consequências do envelhecimento populacional ocorre também a modificação do perfil de saúde, tornando-se mais frequentes as complicações associadas às doenças crônico-degenerativas, como a demência e a depressão. Em geral, ao se comparar dados de saúde e utilização de medicamentos entre indivíduos com demência e depressão de diferentes países, percebe-se a falta de indicadores da população brasileira. A investigação dessas doenças pode tornar-se um importante condutor para políticas preventivas mais eficazes na área de saúde mental, bem como auxiliar no prognóstico dessas complicações nos idosos. Dados epidemiológicos atualizados são necessários para que se estabeleçam prioridades e

para projetar e avaliar intervenções específicas. Além disso, a identificação precoce de indivíduos que apresentem risco potencial para desenvolver demência e depressão, através da identificação de fatores de risco, possibilitará o tratamento adequado e a diminuição dos custos para todos os envolvidos.

Desta forma, o presente estudo tem como propósito descrever os medicamentos utilizados por pessoas com 55 anos ou mais, cadastradas no Programa de Envelhecimento Cerebral (PENCE) da Estratégia Saúde da Família (ESF) de Porto Alegre, a ocorrência de polifarmácia, o uso de MPI e a associação com dados sociodemográficos, hábitos de vida, dados de saúde e sinais e sintomas de depressão e déficit cognitivo.

Os resultados desse estudo estão apresentados no Capítulo 6, na forma de dois artigos científicos. No Apêndice A são descritas as publicações realizadas durante o período de doutorado.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 ENVELHECIMENTO**

#### **2.1.1 Envelhecimento populacional**

O envelhecimento populacional é considerado um fenômeno mundial que ocorre em resposta à mudança de alguns indicadores de saúde, especialmente a queda da fecundidade e da mortalidade e o aumento da expectativa de vida, tendo consequências diretas na saúde pública (IBGE, 2015).

As pessoas em todo o mundo estão vivendo mais tempo. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que existam em torno de 900 milhões de idosos; destes, 125 milhões com 80 anos ou mais. Em 2050, a projeção é que a população mundial com 60 anos ou mais chegue a 2 bilhões, sendo que 80% de todos os idosos viverão em países de baixa e média renda (OMS, 2015a).

O ritmo de envelhecimento da população mundial está aumentando drasticamente. O envelhecimento da população iniciou em países de alta renda, como, por exemplo, no Japão, onde 30% da população já tem mais de 60 anos de idade, e na França, que teve quase 150 anos para se adaptar a uma mudança de 10% para 20% na proporção de indivíduos com 60 anos ou mais. No entanto, o que chama bastante atenção e vem colocando países como Brasil, China e Índia em destaque no cenário mundial é que esses locais terão pouco mais de 20 anos para fazer a mesma adaptação (OMS, 2015a).

Segundo o Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o segmento populacional que mais aumenta na população brasileira é o de idosos, com previsão de crescimento de mais de 4% ao ano no período de 2012 a 2022. A população com 60 anos ou mais de idade passou de 14,2 milhões em 2000 para 19,6 milhões em 2010, devendo atingir 41,5 milhões em 2030 e 73,5 milhões em 2060. Espera-se, para os próximos dez anos, um incremento médio de mais de um milhão de idosos anualmente (IBGE, 2015).

Outro indicador que reflete o envelhecimento populacional é o Índice de Envelhecimento Humano, medido pela razão entre o número de pessoas com 60 anos ou mais para cada 100 pessoas com menos de 15 anos de idade. Na perspectiva internacional, o índice de envelhecimento mundial é de 48,2 e está bem

próximo do valor medido no Brasil, que passou de 31,7, em 2001, para 51,8, em 2011. No Japão, o índice de envelhecimento é de 283,6, o que significa quase três idosos para cada pessoa de até 15 anos de idade. A Europa também apresenta um elevado índice de envelhecimento (170,8), enquanto a África tem o índice mais baixo (14,9) (IBGE, 2012).

Esse fenômeno traz repercussões importantes. Uma vida mais longa traz consigo oportunidades, não só para os idosos e suas famílias, mas também para a sociedade como um todo. No entanto, a extensão dessas oportunidades e contribuições depende muito de um fator, a saúde. Se as pessoas puderem experimentar esses anos extras de vida com boa saúde e vivendo em um ambiente de apoio, a sua capacidade de fazer o que elas valorizam será pouco diferente da de uma pessoa mais jovem. Se esses anos adicionais forem dominados por declínios na capacidade física e mental, as implicações para os idosos e para a sociedade serão negativas. Portanto, deve haver um grande interesse pela promoção do envelhecimento saudável e pela prestação de serviços aos idosos nas áreas social, educacional e de saúde. As ações de saúde pública relacionadas ao envelhecimento são uma necessidade urgente e algo pode ser feito em todos os cenários, não importa o nível de desenvolvimento socioeconômico (OMS, 2015b).

### **2.1.2 Envelhecimento: características e teorias**

O envelhecimento é universal e comum a praticamente todos os seres vivos. Representa um processo dinâmico e progressivo de consequências ou efeitos da passagem do tempo sobre o organismo, em que ocorrem modificações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas, que determinam a capacidade e a adaptação do indivíduo ao ambiente (PAPALEO NETTO; PONTE, 2002; MORAES; MORAES; LIMA, 2010).

O envelhecimento, do ponto de vista biológico, é implacável, ativo e irreversível, ocasionando maior vulnerabilidade do organismo às agressões externas e internas. Características intrínsecas, como a constituição genética, e extrínsecas, condizentes às exposições ambientais, influenciam no envelhecimento humano e proporcionam uma grande heterogeneidade. Dessa forma, o envelhecimento pode ser apresentado como senescência, envelhecimento normal, ou senilidade, envelhecimento patológico (FRIES; PEREIRA, 2011). Na senescência ocorrem

alterações fisiológicas e morfológicas devido à falência ou morte celular secundária a processos adquiridos e/ou geneticamente programados, enquanto na senilidade o somatório da senescência com mecanismos patológicos diversos culmina em uma perda funcional orgânica significativa, a ponto de ser definida como doença (TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010; DALA CORTE; SILVA, 2013).

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 orelhas, caracterizando a conformação facial do idoso. Também, ocorre diminuição da espessura e perda da capacidade de sustentação da pele, levando 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 queratina e da elasticidade da mucosa e aumento da espessura do epitélio) com perda do paladar; desgaste dos dentes; e modificação na língua, que perde grande quantidade de papilas gustativas. O envelhecimento também ocasiona mudanças na composição corporal 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 dos órgãos, como rins e coração (FRIES; PEREIRA, 2011).

O processo de envelhecimento é extremamente complexo e multifatorial, e, pela sua natureza multidisciplinar, o estudo desse fenômeno tem gerado um grande número de teorias. Frequentemente, as teorias são apresentadas em dois grupos: teorias programadas e teorias estocásticas (TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010; TROEN, 2003). As teorias programadas baseiam-se em processos que regulariam o crescimento, a maturidade e a senescência, até a morte. A premissa das teorias estocásticas é a identificação de agravos que induzem danos moleculares e celulares, aleatórios e progressivos (TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010). Outros autores, ainda dentro das teorias biológicas do envelhecimento, propuseram uma classificação em três categorias: a evolutiva, que tenta explicar a origem e as diferenças de longevidade entre as espécies; a molecular-celular, que demonstra a interação de múltiplos mecanismos moleculares e celulares; e a sistêmica, que expõe sobre alterações no controle neuroendócrino da homeostase, no declínio da função imune associada a maior incidência de doenças autoimunes e no potencial

de energia para o metabolismo de cada organismo vivo (WEINERT; TIMIRAS, 2003).

O grande número de teorias justifica-se pelas múltiplas características dos seres vivos, compostos por sistemas que interagem entre si, revelando organismos complexos, hierárquicos e não lineares.

### **2.1.3 Envelhecimento e farmacologia**

Estudos farmacoepidemiológicos realizados em cidades brasileiras demonstram que a prevalência do uso de medicamentos por idosos varia de 70 a 93%, com média de utilização de dois a cinco medicamentos (GALVÃO et al., 2014; BERTOLDI et al., 2016; COSTA; FRANCISCO; BARROS, 2016; RAMOS et al., 2016). Esse perfil é comparável aos descritos em estudos internacionais e mostra o impacto da transição demográfica e epidemiológica no uso de medicamentos por essa população (RAMAGE-MORIN, 2009; MORGAN et al., 2012; CARRERA-LASFUENTES et al., 2013).

A utilização de medicamentos pelos idosos é uma importante dimensão a ser considerada na assistência ao idoso, e a polifarmácia surge como um indicador para o uso seguro e eficaz dos medicamentos, evitando o risco de iatrogenia, efeitos adversos e pioras funcionais, principalmente quando se utilizam estratégias de uso racional dos medicamentos (SECOLI, 2010; PAYNE et al., 2014). A polifarmácia é muitas vezes clinicamente indicada e benéfica em condições específicas e em pacientes com multimorbidade. No entanto, aumentar o número de medicamentos aumenta exponencialmente o número de combinações de medicamentos, o que, por sua vez, eleva o risco de interações, de não adesão farmacológica e de reações adversas aos medicamentos, podendo comprometer os benefícios esperados (GUÉNETTE; MOISAN, 2011). Equilibrar os benefícios clínicos e riscos de segurança associados ao uso de múltiplos medicamentos é uma tarefa difícil; portanto, a polifarmácia tem sido descrita como um dos maiores desafios de prescrição no idoso.

Os idosos apresentam características especiais, porque, além de possuírem mais comorbidades, uma parcela expressiva faz uso de polifarmácia, e, em paralelo, eles possuem a sua função orgânica fisiologicamente deteriorada devido ao

processo natural do envelhecimento (VRDOLJAK; BOROVIAC, 2015; BERTOLDI et al., 2016).

Durante o envelhecimento ocorre uma variedade de alterações estruturais, funcionais e bioquímicas que envolvem todos os sistemas, o que pode influenciar os processos farmacocinéticos (SHI; KLOTZ, 2011) e farmacodinâmicos (TRIFIRÒ; SPINA, 2011) dos medicamentos no organismo. A capacidade de absorção dos medicamentos diminui em decorrência de alterações do pH gástrico e da redução do fluxo sanguíneo no trato gastrointestinal e no baço. A distribuição dos medicamentos é alterada devido à redução da massa magra, da água corporal, da concentração sérica de albumina e das proteínas totais do soro, do débito cardíaco, bem como em razão do aumento da gordura corporal e da permeabilidade da barreira hematoencefálica. O metabolismo e a eliminação dos medicamentos também sofrem alterações com o avanço da idade, como na atividade das enzimas do complexo P450 oxidase e na 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 medicamentos são modificados com o envelhecimento. Drogas hidrossolúveis se tornam mais concentradas, ao passo que as lipossolúveis podem ter um aumento na sua meia-vida, devido à lenta liberação pelo tecido adiposo (DELAFUENTE, 2008; HOWLAND, 2009; KANAGARATNAM et al., 2016).

Embora as alterações farmacocinéticas tenham sido intensivamente investigadas, as modificações farmacodinâmicas são também clinicamente importantes. Com o envelhecimento, a resposta de um medicamento no seu órgão-alvo pode ser aumentada, diminuída ou inalterada. Os idosos apresentam uma maior sensibilidade aos efeitos dos medicamentos. Em teoria, a sensibilidade farmacodinâmica é independente das alterações farmacocinéticas, e, mesmo se a farmacocinética de um medicamento não estiver modificada, pode ocorrer a necessidade de ajuste da dose como consequência da sensibilidade farmacodinâmica.

As modificações farmacodinâmicas podem ocorrer nos receptores, relacionadas à quantidade, atividade e expressão destes, e na transdução de sinal, ou ainda ser resultado de mecanismos homeostáticos alterados (resposta circulatória ortostática, termorregulação, reflexos laríngeos, resposta de sede, estabilidade vascular e reserva cognitiva). Devido a essas restrições, mesmo efeitos

secundários modestos podem ter graves consequências nos idosos (TRIFIRÒ; SPINA, 2011).

É um verdadeiro desafio administrar a terapia adequada para os pacientes idosos, pois existe um número enorme de variáveis que podem influenciar significativamente na eficácia, na segurança e nas ações dos medicamentos e ser responsáveis pelo desencadeamento de efeitos adversos (SANTI, 2016).

A OMS define reação adversa a medicamentos como toda reação nociva e não intencional que ocorre em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico e tratamento de uma doença (OMS, 1972).

As reações adversas a medicamentos (RAM) representam uma questão de saúde pública importante, não só devido à morbimortalidade, mas também por causa dos custos adicionais que provocam. Estima-se que aproximadamente 5 a 10% de todas as admissões hospitalares são associadas a RAM; destas, 40 a 60% são consideradas evitáveis e 2 a 6% são fatais (BENARD-LARIBIERE et al., 2015; MEIER et al., 2015). Os fatores de risco para RAM em idosos são presença de multimorbidades, polifarmácia, sexo feminino, função renal comprometida, interações medicamentosas, medicamentos com janela terapêutica estreita e determinadas classes farmacológicas (ALHAWASSI et al., 2014; STINGL et al., 2016).

Cabe esclarecer que alguns medicamentos ou classes farmacológicas são considerados impróprios para o idoso, devendo ter seu uso evitado, por apresentarem risco elevado de reações adversas graves e evidência insuficiente de benefícios, e por haver opções terapêuticas tão ou mais efetivas e com menor risco. Esses medicamentos considerados potencialmente inapropriados para idosos estão associados com aumento da morbidade, efeitos adversos, hospitalização e mortalidade (AGS, 2012; ENGROFF et al., 2013).

Com o envelhecimento populacional em curso e a política de medicamentos via SUS, a tendência é aumentar a utilização de medicamentos pelos idosos, fazendo prever custos crescentes, que devem constar como prioridade na agenda de planejamento do SUS (RAMOS et al., 2016). Em contramão, observa-se a pouca importância dada à assistência farmacêutica no âmbito da saúde pública, esta responsável por promover o uso racional dos medicamentos, que compreende desde a prescrição e a orientação quanto ao uso até a administração deles. O profissional farmacêutico tem aqui uma função primordial e centralizadora, pois pode

ser responsável por minimizar todo e qualquer prejuízo causado pelo uso incorreto dos medicamentos e melhorar o entendimento, a importância e os benefícios trazidos pelo tratamento medicamentoso na população idosa.

#### **2.1.4 Envelhecimento cerebral**

O sistema nervoso central (SNC) é o sistema biológico mais comprometido com o processo do envelhecimento, pois é responsável pela vida de relação (sensações, movimentos, funções psíquicas, entre outros) e pela vida vegetativa (funções biológicas internas) (CANÇADO; ALANIS; HORTA, 2011).

No processo de envelhecimento cerebral normal, que se inicia a partir da segunda década de vida, ocorre um declínio ponderal discreto, lento e progressivo. Dentre as modificações mais importantes na estrutura e funcionamento cerebral, pode-se destacar atrofia cerebral com dilatação de sulcos e ventrículos; diminuição do ácido ribonucleico (RNA) citoplasmático; acúmulo de lipofuscina; perda de neurônios e diminuição da neurogênese e da plasticidade neuronal; degeneração grânulo-vacuolar; presença de placas neuríticas; formação de corpos de Lewy, a partir da alfa-sinucleína; depósito amiloide nos vasos sanguíneos e células; e formação de emaranhado neurofibrilar, característico da doença de Alzheimer, que pode, entretanto, ser observado em cérebros de idosos sem indícios de demência. Também ocorrem mudanças nos sistemas de neurotransmissores, com redução da ação dos sistemas dopaminérgicos e colinérgicos (NORDON et al., 2009; MORAES; MORAES; LIMA, 2010; DUKART; SCHROETER; MUELLER, 2011; DORSZEWSKA, 2013).

Clinicamente, ocorre lentificação no processamento cognitivo, redução da atenção, maior dificuldade no resgate das informações aprendidas (memória de trabalho) e redução da memória prospectiva (“lembrar-se de lembrar”) e da memória contextual (dificuldades com detalhes). As informações estocadas (memória de longo prazo intermediária e remota) não são afetadas (MORAES; MORAES; LIMA, 2010).

Essas alterações não trazem prejuízo significativo na execução das tarefas do cotidiano, não promovem limitação das atividades nem restrição da participação social. Os sinais de deficiências funcionais vão aparecendo de maneira discreta no decorrer do envelhecimento, sem comprometer a vida de relação, as atividades

personais, gerenciais, executivas, entre outras, e podem ser considerados como envelhecimento saudável (CANÇADO; ALANIS; HORTA, 2011). Todavia, o SNC é incapaz de realizar reparos nas alterações morfológicas adquiridas com o envelhecimento.

No envelhecimento cerebral patológico, as alterações estruturais ocorrem de maneira mais acelerada e com maior intensidade, aparecendo precocemente nas regiões temporais mediais e espalhando-se por todo o neocórtex, como, por exemplo, na doença de Alzheimer (DUKART; SCHROETER; MUELLER, 2011). As deficiências funcionais são mais marcantes e provocam alterações nas funções nobres do SNC, atingindo, especialmente, as relacionadas com a capacidade intelectual do indivíduo, por meio de alterações da atenção, da memória, do raciocínio e do juízo crítico; nas funções práticas e gnósticas; na fala e em outros tipos de comunicação; e, conseqüentemente, comprometem progressiva e severamente a vida de relação, a afetividade, a personalidade e a conduta (NORDON et al., 2009; CANÇADO; ALANIS; HORTA, 2011).

## 2.2 SAÚDE MENTAL

### 2.2.1 Depressão

A depressão é o distúrbio psiquiátrico mais frequente no idoso. No Brasil, a prevalência de depressão varia de 15 a 30%, dependendo fundamentalmente do local de moradia, da situação socioeconômica e do instrumento utilizado para a aferição, do ponto de corte adotado e da gravidade dos sintomas (NOGUEIRA et al., 2014; BRETANHA et al., 2015; RAMOS et al., 2015; GULLICH; DURO; CESAR, 2016). Segundo dados da população de idosos de Porto Alegre, no Estudo Multidimensional dos Idosos atendidos pelo Sistema Único de Saúde (EMI-SUS), realizado em 2011 e 2012, a prevalência de transtorno de depressão maior foi de 14,3% (CIULLA et al., 2014). Nessa faixa etária, os fatores de risco associados a sua ocorrência incluem pertencer ao sexo feminino, viver sozinho, ter baixo nível socioeconômico, consumir bebida alcoólica em excesso, ser portador de doença física crônica e referir história pessoal ou familiar de depressão (NOGUEIRA et al., 2014; LOPES et al., 2015).

A depressão é considerada importante problema de saúde pública com perspectivas futuras preocupantes. A OMS estima que, em 2030, o transtorno será a principal patologia na carga global de doenças no mundo, e essa realidade ocorrerá de forma mais intensa nos países de baixa e média renda, devido ao subdiagnóstico e subtratamento (OMS, 2011). Os índices de reconhecimento dos transtornos de humor na atenção primária são considerados internacionalmente baixos ou imprecisos (SMITH et al., 2011; HUERTA-RAMÍREZ et al., 2013).

O diagnóstico de depressão em idosos pode ser desafiador por sua fenomenologia variada ou atípica divergente de formas clássicas que combinam humor deprimido ou tristeza persistente com anedonia (NOGUEIRA et al., 2014). No idoso, a depressão tem sido caracterizada como uma síndrome que envolve inúmeros aspectos clínicos, etiológicos e de tratamento, frequentemente associada a doenças clínicas gerais e a anormalidades estruturais e funcionais do cérebro. As causas de depressão no idoso configuram-se dentro de um conjunto amplo de componentes, em que atuam fatores psicológicos, biológicos, sociais, culturais, econômicos, familiares, entre outros.

Cabe ressaltar que a depressão no idoso frequentemente surge em um contexto de perda da qualidade de vida associada ao isolamento social e ao surgimento de doenças clínicas graves. Alguns dos principais sintomas observados são alterações de humor; distúrbios do sono, do apetite e da energia; tendência à negatividade e à falta de esperança; ideias de inutilidade; sentimento de culpa; e automutilação (KITCHING, 2015). Esses sintomas podem variar de indivíduos para indivíduos e também ser consequência da presença de doenças, geralmente concomitantes. É comum, por exemplo, a associação de depressão e demência em sua fase inicial (KITCHING, 2015). A depressão é a doença psiquiátrica que mais comumente leva ao suicídio (CIULLA et al., 2014).

Portanto, se não tratada, a depressão aumenta o risco de morbidades clínicas e de mortalidade. O diagnóstico de depressão é fundamental e se estabelece diante da aplicação de escalas de avaliação, como, por exemplo, a Escala de Depressão Geriátrica (GDS, do inglês *Geriatric Depression Scale*) e sua versão abreviada (GDS-15) (YESAVAGE et al., 1983; SHEIK; YESAVAGE, 1986), e a partir dos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V (DSM-V, do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V*) (APA, 2013). O GDS-15 é um dos instrumentos mais frequentemente utilizados para

rastreio de sintomas depressivos no idoso, sendo a sua utilização preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2007). O instrumento demonstra grande valor na detecção de depressão geriátrica em diferentes contextos clínicos e alcança importância cada vez maior na atenção básica, oferecendo medidas válidas e confiáveis (CASTELO et al., 2010; ALBINSKI; KLESZCZEWSKA-ALBIŃSKA; BEDYŃSKA, 2011).

Entre os transtornos mentais, a depressão é uma das doenças que mais causam incapacidade direta ao indivíduo que envelhece. Tanto a depressão quanto a demência causam lentificação no processamento de informações, apatia, irritabilidade, descuido pessoal, dificuldade de concentração e memória e mudanças na personalidade (KITCHING, 2015). De acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos pelo DSM-V e pela Classificação Internacional de Doenças (CID) 10, as desordens psiquiátricas devem ser descartadas como causa primária de prejuízo cognitivo ou funcional antes de ser determinado o diagnóstico de síndrome demencial. Além disso, a depressão pode ser um sintoma precoce de demência ou ambas as situações podem coexistir (GANGULI, 2009; DEVSHI et al., 2015).

Há um debate de longa data na literatura se os sintomas depressivos aumentam o risco de demência em idosos. Modernamente, a literatura reconhece que alterações de humor também podem estar comprometidas em todo o espectro do declínio cognitivo. No entanto, a relação entre humor e cognição ainda não é bem compreendida. A literatura apresenta resultados inconclusivos sobre a depressão ser um fator de risco para demência (LUPPA et al., 2013). Há evidências de que a depressão pode ser um fator de risco para a conversão de demência em pessoas com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) (COOPER et al., 2015). Alguns autores associam a depressão de início tardio a uma subsequente piora progressiva da cognição, assim como também associam indivíduos com doença de Alzheimer a uma maior susceptibilidade a episódios depressivos (OSORIO et al., 2009; ULRICH et al., 2013). Uma metanálise avaliou que o risco relativo de progressão para demência em indivíduos com CCL e sintomas depressivos foi de 1,28 em comparação com indivíduos com CCL sem sintomas depressivos (n=10.861). Esses resultados fornecem evidências adicionais de que os sintomas depressivos determinam um efeito aditivo no risco para a progressão da demência em indivíduos com CCL (MOURAO et al., 2015).

Existem mecanismos biológicos que ligam a depressão à demência, apontando que estratégias de tratamento para a depressão podem interferir com essas vias e alterar o risco de demência (THYRIAN et al., 2016). Assim, é importante o diagnóstico e tratamento da depressão para evitar o risco de CCL e outros resultados negativos devido à depressão (LANGA; LEVINE, 2014). Contudo, apesar do uso de muitos instrumentos para rastreamento e diagnóstico com o intuito de investigar as manifestações psiquiátricas e neurológicas no idoso, ainda não se identificou um perfil cognitivo psicométrico consistente que diferenciase as demências dos quadros depressivos (BOTTINO et al., 2011).

### **2.2.2 Demência**

As demências representam um problema de saúde pública crescente, sendo uma das causas mais importantes de morbimortalidade, que trazem graves consequências para a vida do paciente e de seus familiares. No Brasil, ainda não existem informações epidemiológicas precisas da prevalência e da incidência de idosos com demência. Essas informações são fundamentais para o planejamento em saúde e para a elaboração de formas de assistência a essa população. Um dos estudos pioneiros na pesquisa de comprometimento cognitivo foi realizado em São Paulo, onde foram avaliados 1.660 idosos com 65 anos ou mais. Os resultados obtidos demonstraram uma prevalência de demência intermediária de 7,1%, sendo maior nos indivíduos mais velhos, de menor escolaridade e nas mulheres (NITRINI et al., 2005). Já em cidades do Rio Grande do Sul, como Porto Alegre e Veranópolis, a prevalência de demência foi de 17,8% e 24,3%, respectivamente (NASCIMENTO, 2008). Dados epidemiológicos do estudo EMI-SUS demonstram uma prevalência de diagnóstico de demência de 9,6% nos idosos de Porto Alegre (BORGES FILHO, 2013).

Em todo o mundo, 47,5 milhões de pessoas apresentam demência; um pouco mais da metade, em torno de 58%, vive em países de baixa e média renda. Todos os anos, há um incremento de 7,7 milhões de novos casos. Projeta-se que o número total de pessoas com demência em 2030 atinja 75,6 milhões e quase triplique em 2050, representando 135,5 milhões (OMS, 2016). A demência ocorre com frequência na população idosa, sendo diretamente responsável por aumentar o grau de incapacidade e a perda de autonomia.

A demência é descrita como uma síndrome clínica decorrente de doença ou disfunção cerebral, de natureza crônica e progressiva, na qual ocorre perturbação de múltiplas funções cognitivas, incluindo memória, atenção e aprendizado, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, linguagem e julgamento. O comprometimento das funções cognitivas é comumente acompanhado e ocasionalmente precedido por deterioração do controle emocional, comportamental ou motivacional. A demência produz um declínio apreciável no funcionamento intelectual que interfere nas atividades diárias, como higiene pessoal, vestimenta, alimentação e atividades fisiológicas. Entre os idosos, faz parte do grupo das doenças mais importantes que acarretam declínio funcional progressivo e perda gradual da autonomia e da independência (MANFRIM; SCHMIDT, 2011; OMS, 2016).

A demência afeta cada indivíduo de maneira diferente. Os sinais e sintomas ligados à demência podem ser compreendidos em três fases: (i) inicial (esquecimento, perda de noção do tempo, perder-se em lugares familiares); (ii) intermediária (esquecimento de acontecimentos recentes e dos nomes das pessoas, ficar perdido em casa, dificuldade crescente de comunicação, necessidade de ajuda com cuidados pessoais, mudanças de comportamento); e (iii) tardia (desconhecimento da hora e do local, dificuldade em reconhecer parentes e amigos, necessidade crescente de autocuidado assistido, dificuldade de andar, mudanças de comportamento que podem aumentar e incluir a agressão).

Os riscos de desenvolver demência têm sido associados a fatores intrínsecos e extrínsecos do indivíduo. Dentre os fatores mais descritos na literatura destacam-se a baixa escolaridade, idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, história de acidente vascular encefálico, sexo feminino, associação com incapacidade funcional, comorbidades, pouco contato social, pouca atividade intelectual, tabagismo, viver sozinho, sedentarismo e saúde compreendida negativamente (MAGALHÃES et al., 2008). A depressão também constitui um fator de risco, podendo preceder o desenvolvimento da demência ou coexistir com ela (DEVSHI et al., 2015).

Demência é um termo amplo, do qual surgem várias subcategorias. Na literatura encontram-se inúmeras classificações propostas para as síndromes demenciais. Uma das formas mais didáticas é a distinção em dois grupos: o das demências irreversíveis, grupo que engloba demências degenerativas, além da demência vascular e mista; e o das demências reversíveis, grupo que representa

parte das demências não degenerativas ou secundárias (GALLUCCI; TAMELINI; FORLENZA, 2005). O diagnóstico diferencial da demência deve identificar os quadros potencialmente reversíveis, de etiologias diversas, tais como alterações metabólicas, intoxicações, infecções, deficiências nutricionais, entre outros. No Quadro 1 estão resumidas as principais classificações e as diferentes etiologias da síndrome demencial.

Quadro 1 - Principais classificações e diferentes etiologias da demência

<b>Degenerativas Primárias</b>	<i>Doença de Alzheimer (DA)</i>	DA senil (DA de início tardio, esporádica) DA pré-senil (DA de início precoce, familiar)
	<i>Degeneração frontotemporal</i>	Doença de Pick Afasia progressiva primária Afasia não fluente
	<i>Demências subcorticais</i>	Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular) Doença de Huntington
	<i>Parkinson-plus</i>	Demência com corpúsculos de Lewy Demência na doença de Parkinson Paralisia supranuclear progressiva Degeneração corticobasal Atrofia de múltiplos sistemas
	<i>Doenças priônicas</i>	Doença de Creutzfeldt-Jakob Insônia familiar fatal Doença de Gertsman-Sträussler-Scheinker
<b>Vasculares</b>	<i>Grandes vasos Infartos isolados (estratégicos)</i>	Demência por múltiplos infartos corticais Giro angular, tálamo, prosencéfalo basal, territórios; das artérias cerebrais anterior e posterior
	<i>Microangiopatia (substância branca)</i>	Leucodistrofia subcortical difusa Doença de Binswanger
<b>Lesionais</b>	<i>Lesões cerebrais focais (lesões que ocupam espaço)</i>	Tumores cerebrais Hematoma subdural Esclerose múltipla Hidrocefalia de pressão normal
	<i>Traumáticas</i>	Demência pugilística Traumatismo cranioencefálico
	<i>Infeciosas</i>	Demência associada à AIDS Neurosífilis (paralisia geral progressiva) Neurocisticercose, sarcoidose Meningoencefalites (criptocócica, tuberculosa, fúngica) Encefalites virais (herpes simples)
	<i>Inflamatórias</i>	Vasculites do SNC Lúpus eritematoso sistêmico Outras doenças reumatológicas
<b>Tóxico-metabólicas</b>	<i>Intoxicações crônicas</i>	Demência alcoólica Intoxicação por metais pesados (chumbo, mercúrio, arsênico)

<i>Anóxicas / hipóxicas</i>	Intoxicação por monóxido de carbono (anóxia) Aguda: arritmias cardíacas, parada cardiorrespiratória, anóxia pós-anestésica Crônica: anemias, DPOC
<i>Metabólicas</i>	Tireoidopatias, hiperparatireoidismo Distúrbios hipofisário-adrenais Estados pós-hipoglicêmicos Encefalopatia hepática progressiva crônica Uremia crônica (demência dialítica)
<i>Nutricionais</i>	Deficiências vitamínicas: tiamina (B1), niacina (B3), cobalamina (B12), ácido fólico

Fonte: Gallucci, Tamelini e Forlenza (2005).

Um dos aspectos mais difíceis do diagnóstico da demência é o reconhecimento de que o paciente realmente está desenvolvendo alterações de memória. O mito de que o envelhecimento normal é sinônimo de memória comprometida leva muitas famílias a atribuir os sinais de declínio cognitivo ao fato de o indivíduo estar envelhecendo (CANÇADO; ALANIS; HORTA, 2011). Portanto, os profissionais da saúde devem estar atentos e lançar mão de ferramentas para avaliação do estado cognitivo no exame de rotina em idosos.

Vários instrumentos são utilizados para triagem de pacientes com sinais e sintomas de déficit cognitivo; no entanto, muitos desses instrumentos, incluindo o Miniexame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975), amplamente utilizado, sofrem influências do grau de escolaridade e cultura dos indivíduos avaliados (MRC CFAS, 1998). Na população de baixa escolaridade é grande a ocorrência de resultados falsos positivos nesses testes de rastreio, limitando a sua aplicabilidade nos países em desenvolvimento, como o Brasil, onde a média de anos de estudo é de 4,2 e há 14 milhões de idosos analfabetos (39,2% da população brasileira) (IBGE, 2010; ARRUDA; AVANSI, 2014; IBGE, 2015).

Nessa população, é interessante a utilização de instrumentos que compreendam questões simples e breves, como o Vellore. Stanley e colaboradores (2009) analisaram as características culturais e educacional na população da Índia e, originalmente, desenvolveram e validaram o instrumento de rastreio cognitivo Vellore, com a aplicação por não especialistas. Esse instrumento contém dados de um informante a respeito da capacidade cognitiva do indivíduo para desempenhar tarefas de funcionalidade cotidiana, além da avaliação direta com o indivíduo no desempenho de algumas tarefas cognitivas (STANLEY et al., 2009). O Vellore é considerado pela OMS um instrumento para triagem de demência com baixa

sensibilidade e alta especificidade, sendo o único que foi testado em indivíduos idosos de baixa escolaridade. O nível de evidência é considerado moderado e com forte recomendação (OMS, 2012).

Para o diagnóstico definitivo da maioria das síndromes demenciais, é necessário o exame neuropatológico. Entretanto, a avaliação clínica cuidadosa, incluindo anamnese detalhada, exames físico e neurológico, associada a determinações bioquímicas e de neuroimagem, possibilita uma maior acurácia no diagnóstico diferencial, e isso é importante para o prognóstico e a escolha da terapêutica específica (FORNARI et al., 2010). Inovações tecnológicas nos métodos de neuroimagem estrutural e funcional, bem como de técnicas de biologia e genética molecular, têm apresentado perspectivas para o diagnóstico precoce das demências, particularmente da doença de Alzheimer.

Evidências clínicas têm demonstrado que o tratamento medicamentoso da demência traz benefício modesto, mas consistente, sobre a melhora global, cognitiva, de atividades de vida diária e de alterações do comportamento em pacientes na fase inicial da doença. No entanto, a manutenção do tratamento por tempo prolongado ainda não tem sido considerada eficaz, impondo a necessidade do diagnóstico precoce como determinante na qualidade de vida e melhor prognóstico (STELLA et al., 2015).

## 2.3 MEDICAMENTOS

### 2.3.1 Polifarmácia

O termo polifarmácia apareceu pela primeira vez na literatura médica há mais de um século e meio (DUERDEN; AVERY; PAYNE, 2013). Foi originalmente cunhado para se referir a certas questões relacionadas ao uso de múltiplos medicamentos e ao uso excessivo de drogas (FRIEND, 1959). Desde então, tem sido usado na literatura científica com diferentes significados e definições, incluindo – mas não limitado a – “uso desnecessário de medicamentos” e “uso de medicamentos sem indicação” (RIKER; SETTER, 2012).

Polifarmácia refere-se ao uso de vários medicamentos concomitantemente e/ou mais medicamentos do que os indicados clinicamente, representando o uso desnecessário destes (SHALINI; JOSHI, 2012, BLANCO-REINA et al., 2015). A

OMS a define como (1) administração de vários medicamentos ao mesmo tempo e (2) administração de um número excessivo de medicamentos (OMS, 2004). Essas definições permitem inúmeras interpretações sobre a classificação numérica de polifarmácia, provocando falta de uniformidade nos estudos. Alguns autores consideram como ponto de corte a utilização simultânea de três medicamentos ou mais (BAYON; SAMPEDRO, 2014); outros, de cinco medicamentos ou mais (GRIMMSMANN; HIMMEL, 2009; HOVSTADIUS; ASTRAND; PETERSSON, 2010); e há também aqueles que consideram polifarmácia acima de dez medicamentos (HAIDER et al., 2009; JYRKKA et al., 2009). O ponto de corte mais frequentemente encontrado na literatura científica são cinco medicamentos ou mais (HOVSTADIUS; PETERSSON, 2012). Para estudos com idosos, Gnjidic e colaboradores (2012) concluíram que cinco medicamentos ou mais são um ponto de corte discriminante e podem estar associados a aumento do risco de síndromes geriátricas e mortalidade.

Existem grandes diferenças nas prevalências de polifarmácia, dependendo do ponto de corte utilizado, do grupo etário estudado, das configurações do estudo, das fontes de dados e dos tipos de medicamentos investigados em cada pesquisa. Na atenção primária, a prevalência varia de 27 a 59% (ELMSTÅHL; LINDER, 2013). Em estudos brasileiros de base populacional, essa variação é de 14 a 45% (LOYOLA FILHO; UCHOA; LIMA-COSTA, 2006; ROZENFELD; FONSECA; ACURCIO, 2008; CARVALHO et al., 2012). Na literatura internacional, também são encontrados resultados semelhantes ou superiores (BLANCO-REINA et al., 2015; MARKOVIĆ-PEKOVIĆ; ŠKRBIĆ, 2016; SINNIGE et al., 2016).

A polifarmácia pode ocorrer por diferentes razões, como, por exemplo, devido à presença de doenças crônicas; como consequência do estado de saúde; pela forma desarticulada como é feita a assistência; pelas prescrições muitas vezes repetidas indefinidamente sem a devida orientação acerca da duração do tratamento; pelas reações adversas a medicamentos que podem ser interpretadas como novas entidades clínicas e tratadas; pelo estímulo ao consumo de medicamentos por meio de propagandas, contribuindo para a automedicação; e, também, pelas características demográficas e culturais ligadas ao consumo de medicamentos (LOYOLA FILHO; UCHOA; LIMA-COSTA, 2006; NOBILI et al., 2011; CARVALHO et al., 2012). Além disso, a prescrição de múltiplos medicamentos é por si só um fator predisponente à inclusão de outros medicamentos (GRIMMSMANN; HIMMEL, 2009).

A idade é um importante determinante da exposição à polifarmácia. As taxas globais de prescrição aumentam a partir dos 65 anos, principalmente quando avaliado o uso de cinco medicamentos ou mais. Elas se mantêm como um fator de risco independente para a exposição à polifarmácia na faixa etária dos 65 aos 79 anos, sendo maior para aqueles idosos com 75 a 79 anos (PAYNE et al., 2014; SINNIGE et al., 2016). Provavelmente pessoas mais jovens com um novo diagnóstico, por exemplo, hipertensão, consigam fazer um controle da doença por meio de mudanças no estilo de vida, enquanto pessoas mais velhas estão mais propensas à utilização de tratamento farmacológico (SKOOG et al., 2014). Há, também, uma correlação importante com a maior ocorrência de problemas de saúde, geralmente crônicos e de maior gravidade em idosos, que requerem um tratamento com o uso de vários medicamentos (SINNIGE et al., 2016).

Diversos estudos relacionam o sexo feminino ao aumento do consumo de medicamentos (PAYNE et al., 2014; SKOOG et al., 2014). Tal relação é feita devido às mulheres serem mais expostas a doenças não fatais, procurarem mais assistência preventiva, serem mais preocupadas quanto aos sintomas físicos e terem uma maior atenção aos seus problemas de saúde, utilizarem mais frequentemente os serviços de saúde e estarem mais familiarizadas com os medicamentos (SKOOG et al., 2014). Existe, também, uma variabilidade entre a forma como os médicos prescrevem os medicamentos, levando em consideração especificidades ligadas ao sexo (WUN; CHAN; DICKINSON, 2002).

Outro fator relacionado ao uso de polifarmácia é a escolaridade. Em um estudo conduzido na Suécia com mais de 600 mil indivíduos foi verificada a associação entre polifarmácia e baixa escolaridade (HAIDER et al., 2009). Existem várias explicações para essa observação, que devem considerar o conhecimento dos pacientes sobre o seu tratamento, a sua saúde e as suas expectativas. Nas doenças crônicas mais frequentes (hipertensão, diabetes e dislipidemia), por exemplo, as mudanças no estilo de vida são a primeira forma de tratamento e os indivíduos com menor escolaridade têm maior dificuldade de aderir a essas recomendações, o que pode levar a maior risco de utilização de medicamentos, enquanto os indivíduos com mais anos de estudo, por terem maior acesso à informação e serem mais ativos na comunicação médico-paciente, podem apresentar tanto um maior consumo quanto um menor (HAIDER et al., 2009).

Em relação às variáveis que representam hábitos de vida e saúde e a exposição à polifarmácia, Brekke, Hunskaar e Straand (2006) verificaram que um em cada seis indivíduos ex-fumantes usava cinco medicamentos ou mais, isso porque as pessoas que adoeciam passavam a utilizar medicamentos regularmente e deixavam de fumar, enquanto aqueles que permaneciam saudáveis, apesar de seu hábito, eram mais propensos a continuar fumando. Um intrigante achado é que fumantes apresentam uma menor frequência de uso de polifarmácia, visto que uma grande parcela deles morre antes de atingir idades mais avançadas, configurando um efeito de sobrevivência (ILOMÄKI et al., 2014). Um padrão semelhante também pode ser notado naqueles que fazem uso de álcool. A correlação negativa entre uso de álcool e polifarmácia foi descrita anteriormente (BREKKE; HUNSKAAR; STRAAND, 2006; WONG et al., 2016).

Quanto pior a autopercepção de saúde, maior é a utilização de medicamento, bem como a exposição à polifarmácia (CARVALHO et al., 2012). A avaliação do estado de saúde consiste na percepção que os indivíduos possuem de sua própria saúde. Por conseguinte, é um indicador que engloba tanto componentes físicos quanto emocionais, além de aspectos do bem-estar e da satisfação com a própria vida, mas, sobretudo, das consequências sociais e psicológicas da presença de uma doença (BRASIL, 2014). Uma pior avaliação da saúde está fortemente relacionada com a presença de algum desconforto ou doença, que leva a maior procura por serviços de saúde em busca de tratamento e acaba acarretando o uso de medicamentos (LOYOLA FILHO; UCHOA; LIMA-COSTA, 2006).

Para o controle e tratamento das doenças crônicas, muitas vezes, é necessária a utilização de vários medicamentos, caracterizando a grande exposição à polifarmácia observada em estudos realizados com a população idosa (MARKOVIĆ-PEKOVIĆ; ŠKRBIĆ, 2016; SINNIGE et al., 2016). Os médicos tendem a seguir as diretrizes clínicas, que, quando elaboradas, não incluíam idosos frágeis ou com múltiplas morbidades, e prescrevem todos os medicamentos recomendados para cada doença (WANG et al., 2015).

A polifarmácia aumenta também o risco de ocorrência de reações adversas aos medicamentos (KANAGARATNAM et al., 2016), e estas, por sua vez, podem precipitar quadros demenciais (LAI et al., 2012). Esse problema se agrava nas idades mais avançadas e quanto piores forem as condições de saúde (CORRER et al., 2007). Em um estudo longitudinal realizado em idosos sem alteração cognitiva, o

uso concomitante de opioides e benzodiazepínicos ou de opioides e qualquer tipo de medicamento com efeito no SNC foi associado a declínio cognitivo em comparação aos não usuários desses medicamentos. Os autores concluíram que o uso concomitante de outros medicamentos psicotrópicos ou com efeitos sobre o SNC pode ter efeitos negativos mais fortes sobre a função cognitiva que o uso isolado desses medicamentos (PUUSTINEN et al., 2011). Da mesma forma, outro estudo demonstrou que o uso concomitante de benzodiazepínicos com antidepressivos, anticolinérgicos, antipsicóticos ou qualquer medicamento com efeitos no SNC pode ser um fator de risco independente para o declínio cognitivo (PUUSTINEN et al., 2012).

Lai e colaboradores (2012) analisaram o histórico de medicamentos utilizados durante os dois anos que antecederam diagnóstico de demência de 7.135 indivíduos residentes em Taiwan. Como conclusão, foi verificado que a polifarmácia está fortemente relacionada com o diagnóstico de demência nos idosos e o risco de demência aumenta expressivamente com o aumento do número de medicamentos utilizados. A razão de chances de um indivíduo desenvolver demência foi de 1,28 para aqueles que utilizavam dois a quatro medicamentos por dia, 1,34 para os que usavam cinco a nove medicamentos por dia e 1,56 para quem utilizava mais de dez medicamentos diariamente quando comparados com indivíduos que utilizavam um ou nenhum medicamento.

Em um estudo longitudinal desenvolvido na Suécia, observou-se que idosos que utilizavam cinco ou mais medicamentos tinham um risco 2,6 vezes maior de terem demência após um período de três anos quando comparados com indivíduos que não utilizavam nenhum medicamento (MONASTERO et al., 2007). Bayon e Sampedro (2014) também examinaram indivíduos que faziam uso de múltiplos medicamentos (média de 5,5, mínimo de zero e máximo de 19 medicamentos) e observaram que a prevalência de polifarmácia foi 70,4%, com maior frequência nos indivíduos com 65 anos ou mais e com doenças crônico-degenerativas. As classes farmacológicas mais utilizadas foram os benzodiazepínicos e os analgésicos opioides, e esses últimos apresentaram associação significativa com a presença de sintomas de declínio cognitivo.

### 2.3.2 Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos

Os medicamentos que apresentam efeitos adversos que superam o efeito terapêutico são denominados medicamentos potencialmente inapropriados (GALLAGHER; O'CONNOR; O'MAHONY, 2011). Os idosos são particularmente vulneráveis a prescrições inapropriadas por causa das múltiplas terapias associadas, comorbidades e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas ao processo de envelhecimento (CAHIR et al., 2010). A prescrição de MPI para idosos tem sido associada a um pior resultado nas condições de saúde, incluindo reações adversas aos medicamentos, hospitalização, quedas e mortalidade (AGS, 2012; ENGROFF et al., 2013).

Alguns estudos com enfoque na prevalência de MPI em idosos brasileiros da comunidade atendidos pela ESF já foram desenvolvidos. Em Araraquara, São Paulo, foi identificada uma prevalência de 26% (HUFFENBAECHER; VARALLO; MASTROIANNI, 2012) e, em Belo Horizonte, de 33,5% (ARAÚJO; MAGALHÃES; CHAIMOWICZ, 2010). Pesquisas populacionais internacionais, como as realizadas no Reino Unido, Holanda e Estados Unidos, descreveram uma prevalência entre 20 e 28% (VAN DER HOOFT et al., 2005; ZHAN et al., 2001; CHANG et al., 2011). Os resultados de pesquisas em amostras clínicas são semelhantes: em um estudo realizado em São Paulo, com pacientes de ambulatório geriátrico e clínica geral de um hospital universitário, a prevalência de MPI encontrada foi de 37,6% e 26,9%, respectivamente (FAUSTINO, 2010); no estudo de um hospital universitário de Belo Horizonte, a prevalência de prescrição de MPI foi de 38,9% (COSTA, 2009); e em outro estudo com idosos residentes em instituições asilares do Nordeste, o percentual de utilização de MPI foi de 28,7% (AGUIAR et al., 2008).

Há aproximadamente duas décadas surgiram instrumentos visando detectar potenciais riscos de iatrogenia medicamentosa em idosos. A definição mais utilizada para avaliação dos MPI em idosos é o critério de Beers, que foi desenvolvido e é revisado periodicamente por um consenso de especialistas da Sociedade Americana de Geriatria (AGS, do inglês *American Geriatrics Society*). Esse critério foi proposto em 1991 e identificava os MPI em pacientes internados nas instituições de longa permanência (BEERS et al., 1991).

A primeira atualização aconteceu em 1997 e revisou os critérios baseando-se em trabalhos publicados sobre medicamentos e farmacologia do envelhecimento,

para definir uma lista de MPI para adultos com 65 anos ou mais (BEERS, 1997). Fick e colaboradores (2003) atualizaram novamente os critérios, dividindo-os em dois: (1) medicamentos ou classes que deveriam ser evitados em idosos, independentemente do diagnóstico ou da condição clínica, devido ao alto risco de efeitos colaterais e à existência de outros medicamentos mais seguros; (2) medicamentos ou classes que não devem ser usados em determinadas circunstâncias clínicas. Em 2011, a AGS assumiu a responsabilidade de atualizar e manter os critérios de Beers. Foi lançada, em 2012, uma nova atualização (AGS, 2012). Posteriormente, em 2015 foram publicadas novas mudanças, as quais não foram tão extensas como nas atualizações anteriores, mas, além de atualizar os critérios existentes, adicionaram dois componentes principais: (1) drogas para as quais é necessário ajuste posológico com base na função renal; (2) interações medicamentosas (AGS, 2015).

Uma revisão sistemática recentemente publicada fez um resumo dos principais critérios para avaliação de MPI em idosos (LUCCHETTI; LUCCHETTI, 2017):

- Beers (AGS, 2015): critério dos Estados Unidos da América baseado na revisão da literatura e na experiência dos membros do painel, com conhecimentos reconhecidos em medicina geriátrica, enfermagem, farmácia, pesquisa e medidas de qualidade. É o mais conhecido e usado no mundo;

- STOPP/START (O'MAHONY et al., 2015): critério britânico baseado na revisão da literatura e na experiência dos membros de 13 países europeus. É um critério bem conhecido, com resultados consistentes e validados por outros estudos;

- Basger, Chen e Moles (2008): critério australiano. Foram referenciados os 50 medicamentos mais prescritos para os australianos em 2006 para desenvolvê-lo;

- Chang et al. (2012): critério taiwanês baseado em sete critérios de MPI publicados e nas opiniões de 21 especialistas;

- PRISCUS (HOLT; SCHMIEDL; THURMANN, 2010): critério alemão baseado em análises qualitativas preliminares de listas de MPI internacionais, pesquisa bibliográfica e um painel de especialistas;

- Kim, Heo e Lee (2010): critério coreano baseado na identificação de critérios de MPI anteriores e em um painel de especialistas em comparação com os critérios de Beers e Canadian;

- FORTA (KUHN-THIEL; WEISS; WEHLING, 2014): critério alemão e austríaco baseado na revisão da literatura e opinião de especialistas;

- Laroche, Charmes e Merle (2007): critério francês baseado em um conjunto de 15 especialistas da França;
- Mann et al. (2012): critério austríaco baseado em critérios de MPI internacionais e em um conjunto de especialistas;
- Mimica Matanovic e Vlahovic-Palcevski (2012): critério croata baseado em pesquisa bibliográfica que avalia vantagens e desvantagens de ferramentas anteriores;
- HEDIS 2006 (PUGH et al., 2006): critério dos EUA baseado no painel de especialistas do critério Beers, incluindo os medicamentos com a indicação de sempre evitar e raramente apropriados;
- EU(7)-PIM (RENOM-GUITERAS; MEYER; THURMANN, 2015): critério europeu baseado em listas de MPI anteriores e elaborado por especialistas da União Europeia;
- Winit-Watjana, Sakulrat e Kespichayawattana (2008): critério da Tailândia baseado em revisão da literatura e na opinião de especialistas;
- NORGEP (ROGNSTAD et al., 2009): critério norueguês baseado em revisão da literatura (critérios de MPI e evidências), experiências de prática clínica e especialistas na área.

As listas de medicamentos impróprios para idosos são úteis, de fácil memorização e utilizáveis em vários idiomas. Deve-se, porém, ter cautela, pois a idade e o número de medicamentos utilizados aumentam o risco do uso de MPI, exigindo sempre a apreciação de critérios clínicos para melhor seleção das opções terapêuticas (GORZONI; FABBRI; PIRES, 2008). Por exemplo, o critério de Beers foi definido para idosos cognitivamente sadios, mas o uso desses medicamentos ditos inapropriados para idosos tem sido associado ao início de declínio cognitivo e de depressão (AGS, 2012).

Um estudo mostrou que os idosos demenciados atendidos em domicílio utilizavam em média cinco medicamentos, sendo de um a três destes classificados como potencialmente inapropriados (AHRENS, 2003). Em outro estudo, com um total de 684 pacientes com doença de Alzheimer, 46,8% usavam pelo menos um MPI (MONTASTRUC et al., 2013). Quando avaliado o uso de MPI em idosas, foi verificada uma alta prevalência, que aumenta para aquelas com diagnóstico de demência, mas manteve-se constante para as com CCL e estado cognitivo normal.

As orientações devem limitar o uso de MPI e procurar alternativas mais seguras (KOYAMA et al., 2013).

Nos Estados Unidos da América, nos anos de 2009 e 2010, foi avaliado um total de 3,78 milhões de indivíduos com 65 anos ou mais que tiveram diagnóstico de demência. Destes, 1,02 milhão utilizava MPI da classe dos anticolinérgicos, com uma prevalência global de 26,9%. A análise multivariada desses resultados revelou que características como ansiedade, transtornos de humor e pior estado geral de saúde aumentam a probabilidade do uso de MPI anticolinérgicos, enquanto com o aumento da idade (75-84 anos) ocorria uma diminuição do uso desses medicamentos (KACHRU et al., 2015). Esses resultados fornecem evidências de que o uso de MPI, principalmente da classe dos anticolinérgicos, pode ser associado ao risco de comprometimento funcional e de baixo desempenho cognitivo (KOYAMA et al., 2014).

Uma seleção mais cuidadosa dos medicamentos para os idosos pode reduzir esses riscos, mas representa um processo complexo e desafiador. As políticas públicas de saúde devem contemplar as peculiaridades do idoso e, no âmbito da assistência farmacêutica, disponibilizar medicamentos apropriados a esse grupo etário (OLIVEIRA et al., 2011).

### **2.3.3 Medicamentos e saúde mental**

A etiologia do comprometimento cognitivo é multifatorial; entretanto, muitos medicamentos estão implicados no seu desenvolvimento. Os fatores associados com o aumento do risco de desordens cognitivas induzidas por medicamentos em idosos incluem desequilíbrio de neurotransmissores, alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas à idade e polifarmácia, que aumenta a ocorrência de reações adversas e interações medicamentosas (DEVANAND; SCHULTZ, 2011; BELL et al., 2012). Muitos medicamentos podem afetar a cognição ou interagir com estimulantes cognitivos (BISHARA; HARWOOD, 2014).

Alguns neurotransmissores envolvidos na cognição são a acetilcolina, a histamina, o ácido gama-aminobutírico (GABA) e os peptídeos opioides (TANNENBAUM et al., 2012). Os medicamentos com ação anticolinérgica provocam excitação e alteração da atenção, da percepção e da memória. Aqueles que bloqueiam os receptores de histamina do tipo 1 (H1) podem produzir sedação,

perturbações da atenção e desaceleração psicomotora (VAN; VERMEEREN; RIEDEL, 2010; TANNENBAUM et al., 2012). Já os que atuam nos receptores GABA e opioides causam sedação e prejuízo na cognição (MCLACHLAN et al., 2011; TANNENBAUM et al., 2012). Alguns medicamentos podem ter ações em mais de um sistema de neurotransmissores, como também podem apresentar efeitos neurotóxicos (TANNENBAUM et al., 2012).

As principais substâncias responsáveis por desencadear esses efeitos são os benzodiazepínicos, opioides, anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, alguns anti-hipertensivos (reserpina e clonidina) e anticonvulsivantes (PUUSTINEN et al., 2012; WALSH et al., 2016). Uma das classes farmacológicas mais estudadas é a dos benzodiazepínicos, que mediadores químicos que atuam nos receptores ionotrópicos GABA<sub>A</sub>, com ação inibidora sobre múltiplas funções cerebrais (DELL'OSSO; LADER, 2013). Eles reduzem a atenção, alguns aspectos da memória, a velocidade de processamento cerebral e a agilidade motora (BARKER et al., 2004; VERSTER; VOLKERTS; VERBATEN, 2002; TANNENBAUM et al., 2012).

Em diversos países, estudos de prevalência demonstram que a utilização crônica de benzodiazepínicos na população idosa é alta, podendo variar de 3,9 a 35,9% (JOHNELL; FASTBOM, 2009; PRÉVILLE et al., 2011; RIKALA et al., 2011; NORDFJAERN, 2012; BRUNONI et al., 2013). Tal cenário atinge proporções pandêmicas há décadas e constitui um importante problema de saúde pública (NORDFJAERN, 2012), já que o uso crônico desse medicamento constitui um fator de acréscimo de morbidade relacionado ao risco de quedas, intoxicação e piora de sintomas depressivos e cognitivos (BELLEVILLE, 2010; KRIPKE; LANGER; KLINE, 2012; LADER, 2014; RICHARDSON; BENNETT; KENNY, 2015).

Estudos com enfoque na associação entre o uso de benzodiazepínicos e o desenvolvimento de demência em idosos têm demonstrado resultados conflitantes, que ainda precisam ser discutidos. Em alguns, o resultado encontrado é um aumento no risco de demência ou comprometimento cognitivo em usuários de benzodiazepínicos (WU et al., 2009; WU et al., 2011; BILLIOTI DE GAGE et al., 2012; BILLIOTI DE GAGE et al., 2014; IMFELD et al., 2015; GRAY et al., 2016), enquanto em outros, essa associação não é encontrada (VERDOUX; LAGNAOUI; BEGAUD, 2005; LAGNAOUI et al., 2009; BOEUF-CAZOU et al., 2011; MURA et al., 2013; IMFELD et al., 2015).

Um importante estudo prospectivo com 22 anos de seguimento, desenvolvido por Gallacher e colaboradores (2012), demonstrou uma provável relação causal entre o uso de benzodiazepínicos e o desenvolvimento de demência. De forma semelhante, Billioti de Gage e colaboradores (2012) concluíram que o uso de benzodiazepínicos pode aumentar em 50% o risco de demência. Enquanto isso, uma pesquisa recentemente publicada não encontrou nenhum aumento no risco de declínio cognitivo naqueles indivíduos com maior nível de exposição aos benzodiazepínicos (um ano de uso diário). Foram avaliados 3.434 participantes com idade maior ou igual a 65 anos, sem demência no início do estudo, e, após um seguimento médio de 7,3 anos, 797 participantes (23,2%) desenvolveram demência. Esses resultados não sustentam a teoria de que o uso de benzodiazepínicos está relacionado com um risco aumentado de demência ou declínio cognitivo (GRAY et al., 2016).

Outra classe farmacológica estudada é a dos antipsicóticos, que podem causar efeitos adversos anticolinérgicos e extrapiramidais em idosos. Alguns estudos epidemiológicos longitudinais (MCSHANE et al., 1997; ELLUL et al., 2007) e transversais (XIONG et al., 2015) e ensaios clínicos randomizados (BALLARD et al., 2005; VIGEN et al., 2011) têm mostrado que os antipsicóticos precipitam o declínio cognitivo. Além disso, um trabalho realizado em pacientes idosos que já tinham diagnóstico de demência tem advertido contra o uso de antipsicóticos, os quais estariam associados ao aumento da taxa de mortalidade (KUMAGAI; ISEKI, 2012). Em contrapartida, estudos epidemiológicos longitudinais (CABALLERO et al., 2006; LIVINGSTON et al., 2007; ROCCA et al., 2007) e estudos de tratamento de curto prazo (DE DEYN et al., 2005; RAINER et al., 2007; SULTZER et al., 2008) não encontraram essa relação.

Os antidepressivos tricíclicos, por suas propriedades anticolinérgicas, também são considerados cognitivamente deletérios para idosos e têm seu uso determinado como inapropriado para esses indivíduos (AGS, 2015). Os efeitos adversos dos medicamentos anticolinérgicos têm sido amplamente documentados em ambas as populações de pacientes com e sem demência (JESSEN et al., 2010; SITTIRONNARIT et al., 2011). Eles são responsáveis por aumentar a susceptibilidade a arritmias e por propiciar quadros de déficits de memória. Em um estudo foi demonstrado que os idosos com demência faziam maior uso de medicamentos com propriedades anticolinérgicas (GIRON et al., 2001). Já em outra

abordagem, realizada com indivíduos que também utilizavam medicamentos anticolinérgicos, foi verificado que estes foram cinco vezes mais propensos a serem classificados com déficit cognitivo em comparação aos não usuários, apesar de não ter sido detectado um risco aumentado para o desenvolvimento de demência (ANCELIN, 2006).

Nas pessoas com idade avançada, a utilização de analgésicos opioides é alta. O uso dessa classe farmacológica está associado com alterações na cognição e na percepção, principalmente em pacientes com insuficiência renal e desidratação (PERGOLIZZI et al., 2008). Os analgésicos opioides devem ser sempre evitados quando outros recursos alternativos podem ser utilizados para controle da dor crônica em pacientes idosos com deterioração das funções cognitivas. Em um trabalho que avaliou um grupo de 500 pacientes, constatou-se que 30 faziam uso de analgésicos opioides (6%) e, em 23 desses pacientes, o tratamento foi o responsável pela origem dos sintomas cognitivos (BAYON; SAMPEDRO, 2014).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os medicamentos utilizados por pessoas com 55 anos ou mais, cadastradas no PENCE da ESF de Porto Alegre, a ocorrência de polifarmácia, o uso de MPI e a associação com dados sociodemográficos, hábitos de vida, dados de saúde e sinais e sintomas de depressão e déficit cognitivo.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em pessoas com 55 anos ou mais, cadastradas no PENCE da ESF de Porto Alegre:

- descrever o número de medicamentos e a frequência de polifarmácia (Artigo 1);
- verificar se existe associação do número de medicamentos e da polifarmácia com dados sociodemográficos, hábitos de vida e dados de saúde (Artigo 1);
- verificar se existe associação do número de medicamentos e da polifarmácia com sintomas depressivos (Artigo 1);
- verificar se existe associação do número de medicamentos e da polifarmácia com sinais e sintomas de déficit cognitivo (Artigo 1);
- descrever o uso de medicamentos potencialmente inapropriados segundo o critério de Beers (Artigo 2);
- verificar se existe associação do uso de medicamentos potencialmente inapropriados com dados sociodemográficos, hábitos de vida e dados de saúde (Artigo 2);
- verificar se existe associação do uso de medicamentos potencialmente inapropriados com sintomas depressivos (Artigo 2);
- verificar se existe associação do uso de medicamentos potencialmente inapropriados com sinais e sintomas de déficit cognitivo (Artigo 2).

## 4 HIPÓTESES

### 4.1 PRIMEIRA HIPÓTESE

**H<sub>1</sub>:** Existe associação do número de medicamentos e da polifarmácia com dados sociodemográficos, hábitos de vida, dados de saúde e sinais e sintomas depressivos e de déficit cognitivo.

**H<sub>0</sub>:** Não existe associação do número de medicamentos e da polifarmácia com dados sociodemográficos, hábitos de vida, dados de saúde e sinais e sintomas depressivos e de déficit cognitivo.

### 4.2 SEGUNDA HIPÓTESE

**H<sub>1</sub>:** Existe associação do uso de medicamentos potencialmente inapropriados com dados sociodemográficos, hábitos de vida, dados de saúde e sinais e sintomas depressivos e de déficit cognitivo.

**H<sub>0</sub>:** Não existe associação do uso de medicamentos potencialmente inapropriados com dados sociodemográficos, hábitos de vida, dados de saúde e sinais e sintomas depressivos e de déficit cognitivo.

## 5 MÉTODO

### 5.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal de base populacional.

### 5.2 POPULAÇÃO

#### 5.2.1 Descrição da população

A população-alvo do estudo foi de indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos, cadastrados no PENCE da ESF do município de Porto Alegre. Esse programa abrange todos os indivíduos das equipes da ESF da Gerência Distrital Partenon/Lomba do Pinheiro e da região Leste da Gerência Distrital Leste/Nordeste, que correspondem à área de abrangência do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). A estimativa de cadastramento é de aproximadamente 12 mil pessoas, com base nos dados fornecidos pelas Gerências Distritais no final do ano de 2012.

As equipes das ESF incluídas estão relacionadas abaixo:

- Gerência Distrital Partenon/Lomba do Pinheiro, composta por 14 ESF com 29 equipes: ESF Campo da Tuca (três equipes), ESF Ernesto Araújo (três equipes), ESF Esmeralda (duas equipes), ESF Herdeiros (três equipes), ESF Lomba do Pinheiro (duas equipes), ESF Maria da Conceição (uma equipe), ESF Morro da Cruz (duas equipes), ESF Recreio da Divisa (uma equipe), ESF Pitoresca (duas equipes), ESF Santa Helena (duas equipes), ESF Santo Alfredo (três equipes), ESF São Pedro (duas equipes), ESF Vila Vargas (duas equipes) e ESF Viçosa (uma equipe);
- Região Leste da Gerência Distrital Leste/Nordeste, composta por sete ESF com dez equipes: ESF Jardim Carvalho (duas equipes), ESF Laranjeiras (uma equipe), ESF Mato Sampaio (uma equipe), ESF Milta Rodrigues (duas equipes), ESF Tijuca (duas equipes), ESF Vila Brasília (uma equipe) e ESF Vila Pinto (uma equipe).

No período que compreendeu a coleta de dados deste estudo, janeiro de 2013 a dezembro de 2015, foram cadastrados 2.819 indivíduos.

### **5.2.2 Critérios de seleção**

Critérios de inclusão:

- Idade igual ou superior a 55 anos;
- Cadastro em uma das ESF descritas anteriormente;
- Cadastro ativo no PENCE.

Critérios de exclusão:

- Indivíduos cujas informações referentes à utilização de medicamentos não haviam sido fornecidas ou estavam incompletas.

## **5.3 COLETA DE DADOS**

### **5.3.1 Descrição do funcionamento do PENCE**

O PENCE é um programa assistencial, desenvolvido a partir de uma parceria entre a Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre e a PUCRS, para monitoramento e assistência da saúde mental de indivíduos a partir dos 55 anos. O foco do programa é direcionado para o diagnóstico e tratamento precoce de patologias prevalentes e incapacitantes, a demência e a depressão. Esse grupo de pessoas fica à margem de uma assistência adequada, já que o diagnóstico e o tratamento para problemas mentais da maturidade e velhice são universalmente deficitários. O diagnóstico, quando ocorre, é realizado de forma imprecisa e em tempo tardio, nas fases avançadas da demência ou crônicas da depressão, em que o tratamento possui resposta limitada e já se observa considerável perda da saúde orgânica, da funcionalidade, da autonomia e da qualidade de vida.

Para a constituição do PENCE, inicialmente, foi realizada a capacitação dos profissionais de saúde das equipes da ESF (médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e agentes comunitários de saúde), a partir de novembro de 2012, os quais foram habilitados para o acompanhamento e tratamento dos indivíduos identificados com sinais e sintomas depressivos e de déficit cognitivo. Essas

capacitações continuam ocorrendo para atualização dos profissionais que já foram capacitados, bem como para o treinamento de novos profissionais que passam a integrar as equipes da ESF.

A estratégia de assistência à saúde mental compreende o acompanhamento contínuo dos indivíduos acima de 55 anos cadastrados pelos agentes comunitários de saúde no PENCE. A busca ativa realizada por esses profissionais constitui uma estratégia primordial para a captura da população-alvo. No primeiro momento, é aplicado o Questionário Geral do PENCE (APÊNDICE B), que inclui a coleta de dados sociodemográficos, hábitos de vida, dados de saúde e uso de medicamentos. Os agentes comunitários de saúde também aplicam, no cadastramento e periodicamente, como descrito detalhadamente nos próximos parágrafos, um instrumento de rastreio para sinais e sintomas depressivos, o GDS-15 (ANEXO A), e de déficit cognitivo, o Vellore (ANEXO B).

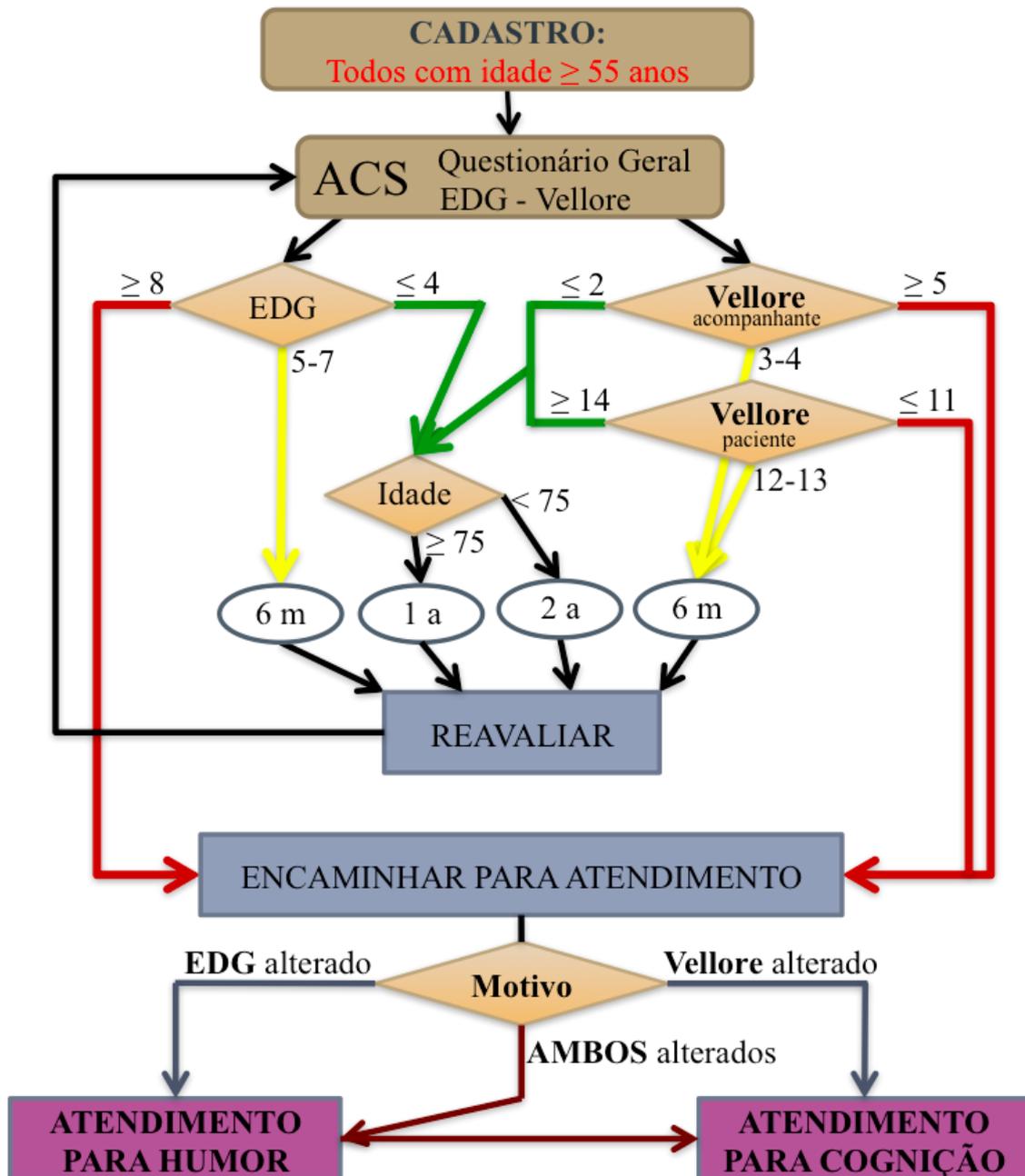
O acompanhamento do humor é realizado através da avaliação do instrumento GDS-15, que é respondido pelo próprio usuário. O indivíduo que apresentar valor normal, ou seja, escore inferior a cinco, realiza novo rastreamento após um ano (aqueles com idade igual ou maior que 75 anos) ou em dois anos (aqueles com idade entre 55 e 75 anos). Quando os valores do GDS-15 estão entre cinco e sete pontos (valores limítrofes), uma nova aplicação deve ser repetida em seis meses. Quando a pontuação no instrumento de triagem de depressão for igual ou superior a oito pontos, ocorre o encaminhamento para avaliação complementar na ESF de referência ou no Ambulatório de Envelhecimento Cerebral do Hospital São Lucas da PUCRS.

Já o acompanhamento da cognição ocorre por meio do instrumento Vellore, que é respondido pelo próprio usuário e por um familiar ou cuidador. O indivíduo com escore normal para o Vellore, ou seja, pontuação do questionário do paciente igual ou superior a 14 pontos e questionário do informante igual ou inferior a dois pontos, repete a avaliação após um ano (aqueles com idade igual ou maior que 75 anos) ou em dois anos (aqueles com idade entre 55 e 75 anos). Quando os valores da avaliação cognitiva estão entre 12 e 13 pontos ou a avaliação com o informante variar entre três e quatro pontos (valores limítrofes), uma nova avaliação é feita em seis meses. O paciente deve ser encaminhado para avaliação complementar na ESF de referência ou agendado para acompanhamento no Ambulatório de Envelhecimento Cerebral do Hospital São Lucas da PUCRS quando os valores do

Vellore forem iguais ou inferiores a 11 pontos na avaliação com o paciente ou iguais ou superiores a cinco pontos na avaliação com o informante.

Os pesquisadores envolvidos no projeto acompanham as avaliações periódicas realizadas pelos agentes comunitários de saúde, assim como a assistência prestada nas ESF. Para tal, são utilizados protocolos de encaminhamento, diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos cadastrados no PENCE.

Fluxograma 1 - Funcionamento do Programa de Envelhecimento Cerebral (PENCE)



### 5.3.2 Rotina de coleta dos dados

O Questionário Geral do PENCE e os instrumentos GDS-15 e Vellore aplicados pelos agentes comunitários de saúde foram enviados mensalmente para o Laboratório de Bioquímica, Genética Molecular e Parasitologia do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS. A equipe de pesquisa, ao receber os instrumentos, fazia uma avaliação do preenchimento e, após, eles eram digitalizados e inseridos no programa TeleForm, quando cada informação era lida, avaliada, verificada, corrigida, se necessário, e exportada para o banco de dados final.

A coleta de dados deste projeto de pesquisa foi realizada por meio de levantamento de dados do prontuário do PENCE.

### 5.3.3 Instrumentos

#### 5.3.3.1 Questionário Geral do PENCE

Esse questionário foi elaborado pelos pesquisadores do PENCE. É um instrumento amplo, com 51 questões, e abrange:

- Dados demográficos (sexo, faixa etária, escolaridade);
- Dados socioeconômicos (estado civil, vive com companheiro, renda pessoal e familiar);
- Hábitos de vida (tabagismo e etilismo);
- Autopercepção de saúde;
- Dados de saúde (doenças autorreferidas);
- Avaliação farmacoterapêutica, que compreende os medicamentos (dose, quantidade, uso contínuo, horário de utilização, quem indicou, tempo de uso, ação esperada), entendimento do receituário médico, utilização de chás como tratamento natural ou caseiro, adesão ao tratamento farmacológico (escala de Morisky) e reações adversas aos medicamentos. As informações referentes ao nome do medicamento e à dose foram obtidas diretamente do prontuário da família e também conferidas na residência do paciente pelo agente comunitário de saúde.

### 5.3.3.2 Escala de Depressão Geriátrica

O GDS é um dos instrumentos mais frequentemente utilizados para o rastreamento de sintomas depressivos em idosos e é amplamente empregado em pesquisas epidemiológicas de psiquiatria geriátrica. Descrita em língua inglesa por Yesavage e colaboradores (1983), a escala original é composta por 30 itens. No GDS não está incluído nenhum item somático, a fim de anular o impacto de comorbidades ou do uso de medicamentos, que são conhecidos por influenciar nas medidas de depressão em idosos (COLASANTI et al. 2010; CAMPBELL et al., 2016). Entre as suas vantagens, podem-se citar perguntas de fácil entendimento, pequena variação nas possibilidades de respostas e possibilidade de ser autoaplicado ou aplicado por um entrevistador treinado.

A partir do GDS, foi desenvolvida uma versão abreviada da escala original, o GDS-15, elaborado por Sheikh e Yesavage (1986) a partir dos itens que mais fortemente se correlacionavam com o diagnóstico de depressão. Esses itens, em conjunto, mostraram boa acurácia diagnóstica, com sensibilidade, especificidade e confiabilidade adequadas. Essa versão reduzida é bastante atraente para rastreamento dos transtornos do humor em ambientes não especializados, pelo seu fácil entendimento e curto tempo de administração (PARADELA; LOURENÇO; VERAS, 2005).

As 15 perguntas que contemplam o instrumento têm respostas simples, negativas ou afirmativas. Recentemente, foi publicada uma revisão sistemática com metanálise que avaliou 32 estudos sobre versões reduzidas do GDS. Para o GDS-15, pode-se concluir que a sensibilidade agrupada foi de 0,89 (IC 95% 0,80-0,94) e a especificidade, de 0,77 (IC 95% 0,65-0,86), no ponto de corte recomendado de cinco (POCKLINGTON et al., 2016).

### 5.3.3.3 Vellore

O instrumento de rastreio cognitivo Vellore foi desenvolvido e validado em 2009 na Índia, em pacientes hospitalizados e da comunidade, com base no DSM-IV e no diagnóstico de demência ajustado para a escolaridade do 10/66 *Dementia Research Group* (10/66 DRG) (PRINCE et al., 2003; PRINCE et al., 2004; STANLEY et al., 2009; 10/66 DRG, 2015). Compreende questões simples e breves, para ser

aplicado em duas etapas, com um informante e em observação direta com o paciente. São avaliados o desempenho nas atividades diárias, os domínios cognitivos de memória, a afasia, a agnosia, a apraxia e a perda de funções executivas (JACOB, 2014). Sua aplicação é destinada a não especialistas, principalmente da atenção primária, e apresenta como principais vantagens aplicação rápida e baixo custo. A OMS e o 10/66 DRG recomendam como estratégia para identificação de demência na comunidade a utilização de escalas de rastreio por agentes comunitários de saúde treinados (OMS, 1990; SHAJI et al., 2002). O Vellore é considerado um instrumento para triagem de demência com baixa sensibilidade e alta especificidade, sendo o único testado em indivíduos idosos de baixa escolaridade, apresentando nível de evidência moderado e com forte recomendação pela OMS (OMS, 2012).

Na versão do paciente, as questões de dois a sete e a nove pontuam zero ou um, enquanto os itens um, oito e dez variam de zero a três, dependendo das respostas corretas. A pontuação total varia de zero a 16, e quanto melhor o desempenho do paciente, mais alto é o seu escore. Na versão do informante, cada resposta positiva representa uma piora no desempenho cognitivo observada pelo familiar e/ou cuidador e a pontuação varia de zero a dez – diferente da etapa com o paciente, a pontuação mais baixa indica menor perda cognitiva.

O instrumento Vellore é uma ferramenta para a abordagem direta do paciente e do cuidador, reforçando o papel do cuidador como agente ativo para supervisionar fatores de risco de vulnerabilidade do idoso. As informações sobre o desempenho nas atividades de vida diária, por não serem influenciadas pela escolaridade, fornecem dados cruciais para a detecção precoce de comprometimento cognitivo na população de baixa escolaridade. Os falsos positivos, geralmente altos na comunidade, diminuem quando são aplicados os instrumentos combinados, versão do paciente e do informante, em situações de baixa prevalência, como na comunidade e na atenção primária. No estudo de validação realizado na Índia, a sensibilidade encontrada foi de 66,7; a especificidade, 95,3; o valor preditivo positivo, 30,5; e o valor preditivo negativo, 98,9; quando comparado ao diagnóstico elaborado pelo DSM-IV em indivíduos da comunidade. Quando comparado aos critérios diagnósticos sugeridos pelo 10/66 DRG, a sensibilidade encontrada foi de 80; a especificidade, 92,0; o valor preditivo positivo, 52,3; e o valor preditivo negativo, 97,7 (STANLEY et al., 2009).

Por ser um instrumento de rastreamento breve, o Vellore tem aplicabilidade em visitas domiciliares por agentes comunitários de saúde ou outro profissional relacionado à saúde para um diagnóstico local e situacional dos indivíduos em situação de risco para o desenvolvimento de declínio cognitivo. Essa ação, vinculada a ESF, permite o planejamento de ações assistenciais, integralizando a equipe de saúde. Atualmente, o instrumento de rastreio cognitivo breve Vellore está disponível gratuitamente na versão em português brasileiro (LOUREIRO; FINGER; GOMES, 2015).

#### **5.3.4 Análise dos medicamentos**

O questionário farmacoterapêutico faz parte do Questionário Geral do PENCE e foi aplicado pelos agentes comunitários de saúde.

Os princípios ativos presentes em cada especialidade farmacêutica foram listados e classificados de acordo com o Sistema de Classificação Anatômico, Terapêutico e Químico (ATC, do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*), de acordo com as diretrizes da OMS (2017).

Os critérios de Beers foram utilizados para verificar a utilização de MPI. Nessa relação estão descritos medicamentos que devem ter seu uso evitado em idosos em geral e, principalmente, naqueles com certas doenças ou síndromes e, ainda, alguns medicamentos que precisam ser prescritos em doses reduzidas ou com precaução, ou devem ser cuidadosamente monitorados. Os critérios de Beers, amplamente utilizados em cuidados geriátricos, educação, pesquisa e desenvolvimento de indicadores de qualidade, são uma das fontes mais consultadas sobre a segurança da prescrição de medicamentos para idosos (AGS, 2015).

### **5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

#### **5.4.1 Variáveis do Artigo 1**

Desfecho:

- Número de medicamentos e polifarmácia.

Fatores em estudo:

- Dados demográficos (sexo, faixa etária e escolaridade);

- Dados socioeconômicos (estado civil, vive com companheiro, renda pessoal e familiar);
- Hábitos de vida (tabagismo e etilismo);
- Autopercepção de saúde;
- Doenças crônicas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, doença coronariana e doença cerebrovascular);
- Presença de sintomas depressivos: escore do instrumento GDS-15 maior ou igual a seis pontos (variável dicotômica);
- Presença de sinais ou sintomas de déficit cognitivo: escore do questionário para o paciente do instrumento Vellore menor ou igual a 11 pontos ou escore do questionário para o informante do instrumento Vellore maior ou igual a cinco pontos (variável dicotômica).

#### **5.4.2 Variáveis do Artigo 2**

Desfecho:

- MPI conforme critérios de Beers.

Fatores em estudo:

- Dados demográficos (sexo, faixa etária e escolaridade);
- Dados socioeconômicos (estado civil, vive com companheiro, renda pessoal e familiar);
- Hábitos de vida (tabagismo e etilismo);
- Autopercepção de saúde;
- Doenças crônicas (hipertensão arterial sistêmica, diabete mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, doença coronariana e doença cerebrovascular);
- Número de medicamentos e polifarmácia;
- Presença de sintomas depressivos: escore do instrumento GDS-15 maior ou igual a seis pontos (variável dicotômica);
- Presença de sinais ou sintomas de déficit cognitivo: escore do questionário para o paciente do instrumento Vellore menor ou igual a 11 pontos ou escore

do questionário para o informante do instrumento Vellore maior ou igual a cinco pontos (variável dicotômica).

#### 5.4.3 Cálculo do tamanho amostral

Para o presente estudo, foi projetado um tamanho amostral, baseado no cadastramento realizado, de aproximadamente 3 mil pessoas incluídas no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015.

Para o cálculo do tamanho amostral, foi utilizado o site <http://osse.bii.a-star.edu.sg/calculation1.php>. O nível de significância considerado foi de 0,05, e o poder do estudo, de 80%. Foram calculados tamanhos amostrais para uma diferença de frequência de utilização de determinada classe de medicamento entre dois grupos (sexo masculino ou feminino; com ou sem sinais ou sintomas de depressão ou déficit cognitivo). Desta forma, foram realizados cálculos para uma diferença de frequência, considerando dois grupos com uma proporção de 1:1, 1:3 e 1:10. No Quadro 2, são apresentados os tamanhos amostrais para classes ou medicamentos com uma frequência de ocorrência entre 5 e 50%, com diferença entre os dois grupos de 3 a 9%.

Quadro 2 - Tamanho amostral

Frequência de uso	Tamanho amostral necessário para mostrar uma diferença entre dois grupos com diferentes proporções		
	1:1	1:3	1:10
5%	2118 (diferença 3%)	2824 (diferença 3%)	2629 (diferença 5%)
10%	2070 (diferença 4%)	2760 (diferença 4%)	2977 (diferença 6%)
20%	2188 (diferença 5%)	2917 (diferença 5%)	2700 (diferença 8%)
50%	2170 (diferença 6%)	2893 (diferença 6%)	2901 (diferença 9%)

#### 5.4.4 Abordagem analítica

Os resultados foram exportados do programa TeleForm para o banco de dados final em Excel e analisados através do programa SPSS versão 17. As variáveis foram descritas em frequências, médias e desvios padrões. As associações entre variáveis categóricas foram testadas através do teste qui-quadrado de Pearson. Em casos específicos, foi realizado o teste de tendência linear do qui-quadrado (variáveis ordinais com poucas categorias). Para comparação das médias entre os grupos foi utilizada a análise de variância (*one way ANOVA*).

Na comparação das variáveis dicotômicas com uma variável quantitativa de tamanho amostral grande ou distribuição normal, foi utilizado o teste t de Student (levando-se em consideração a igualdade de variância, testada pelo teste de Levene). Foram considerados significativos valores de  $P < 0,05$ . A análise multivariada foi realizada através da regressão logística multinomial, sendo utilizadas como critério de entrada as variáveis com  $P < 0,20$ . Inicialmente foram incluídas todas as variáveis selecionadas e retiradas uma a uma das com menor associação. Para o modelo final, foram mantidas as variáveis com valores de P independentes inferiores a 5%.

## 5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS (ANEXO C). Este estudo faz parte de um projeto guarda-chuva intitulado “Coorte de Adultos e Idosos do PENCE da ESF de Porto Alegre”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (Parecer nº 826.858) (ANEXO D) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre (Parecer nº 1.003.962) (ANEXO E), atendendo às Diretrizes e Normas Regulamentadoras em Pesquisa, conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012).

Foram respeitados a vontade do indivíduo em participar do estudo e o sigilo das informações coletadas. O material utilizado para coleta de dados está arquivado junto ao prontuário do paciente na ESF a que ele pertence. Os dados desta pesquisa foram inseridos em um banco de dados, constando apenas o número de protocolo de avaliação. A coleta de dados foi realizada através de levantamento dos prontuários preenchidos durante o seguimento no PENCE. Todos os pesquisadores responsáveis pelo estudo assinaram o termo de compromisso para utilização dos dados (APÊNDICE C).

## 6 ARTIGOS CIENTÍFICOS

### ARTIGO 1

Encaminhado para a revista *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (fator de impacto: 2.908) (ANEXO F).

#### **Polypharmacy characteristics of 2,819 Brazilians between 55 and 103 years old – the role of socioeconomic disadvantage and health indicators**

#### **Polypharmacy characteristics of 2,819 Brazilians**

Vanessa Sgnaolin<sup>1</sup>, Eduardo L Nogueira<sup>1</sup>, Paula Engroff<sup>1</sup>, Irenio Gomes<sup>1</sup>, Alfredo Cataldo Neto<sup>1,2</sup>

Biomedical Gerontology Graduate Program, Institute of Geriatrics and Gerontology, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

#### **Corresponding author:**

Vanessa Sgnaolin

Institute of Geriatrics and Gerontology, PUCRS.

Av. Ipiranga, 6690 - Prédio 60 - 3º andar. Zip code: 90610-000 - Porto Alegre, RS, Brazil.

Telephone: (51) 3320.3000 (extension line: 2660)

Fax number: (51) 3320.3000 (extension line: 2660)

e-mail: [vanessasgnaolin@yahoo.com.br](mailto:vanessasgnaolin@yahoo.com.br)

**Keywords:** aged; drugs; pharmacoepidemiology; polypharmacy; public health.

**Key points:**

- The present study proposed a step forward in polypharmacy studies by examining some gaps in the literature: there is a paucity of polypharmacy studies in middle-aged adults, particularly in LMIC, and especially related to two deprivation indicators (i.e., income and literacy level).
- Polypharmacy is common in middle-aged and older populations: polypharmacy (5 drugs or more) was reported in 35.7% of the study sample.
- Poorer and lowest educated older adults showed high frequencies of polypharmacy.
- Factors associated with polypharmacy after adjustment for sociodemographic, lifestyle and health variables were gender, age, education, smoker, alcohol use, self-perceived health, chronic diseases and depression symptoms.

Financial Disclosure: None

The authors declare no conflict of interest regarding the present study. The present form of the manuscript has been approved by all of the authors, and all authors have significantly contributed to the content of the manuscript.

Word Count: 3,008

We declare that the content of our manuscript is original and that it has not been published or accepted for publication, either in whole or in part, in any form. We also declare that no part of the manuscript is currently under consideration for publication elsewhere.

**ABSTRACT**

**Purpose:** To assess the prevalence of polypharmacy and to examine their association with sociodemographic, lifestyle and clinical predictors in a sample of middle-aged and older Brazilians in the context of a predominantly disadvantaged population.

**Methods:** This is a cross-sectional population study of people aged between 55 and 103 years. A total of 2819 respondents registered on the Family Health Strategy, Porto Alegre City, Brazil were interviewed at home in 2013-2015. Polypharmacy was defined as the use of five or more medicines. Clinical conditions and all sociodemographic information (i.e., multidimensional data) were also collected from the “Programa de Envelhecimento Cerebral – PENCE”.

**Results:** The mean age of the population was  $67.0 \pm 8.6$  years, and 68.2% were women. The prevalence of polypharmacy was reported in 35.7% of the population and was the most common drug amount of all age groups, including the younger individuals (55-59 years) (28.1%). Polypharmacy was more frequent in illiterates (38.5%) and very poorly educated people (1-3 years of study) (41.2%). After adjustment for socio-demographic and health variables, women with odds ratio 2.46 (1.71-3.53), 75-79 years old 3.13 (1.68-5.83), 1-3 years of study 2.57 (1.43-4.59), ex-smokers 1.89 (1.29-2.78), poor or very poor self-perceived health 6.43 (3.20-12.90), chronic conditions (cardiovascular-related) and depression symptoms were strongly associated with polypharmacy.

**Conclusions:** The present study proposed a step forward in polypharmacy studies by examining some gaps in the literature related to middle-aged adults and characteristics of deprivation, income and literacy level of the studied population.

## INTRODUCTION

The ageing process in low- and middle-income countries (LMICs) has accelerated with an unprecedented pace; this creates a big challenge for countries and their health care systems. Currently, most of the elderly in the world live in these countries. In 2050, it is expected that there will be a total of 2 billion people aged 60 year and older, and 80% of these will live in LMICs, such as Brazil.<sup>1</sup>

The increasing use of medicines in society is a global phenomenon, and middle-aged (age 45–64 years) and older populations (age >65 years) are the most extensive users of multiple medications.<sup>2,3</sup> Long-term use of medications is an important part of health care therapeutic approaches for many diseases—specially those considered chronic with a growing incidence in late adulthood.<sup>4</sup> Thus, multiple aging-related conditions and diseases may lead individuals to use a variable sum of medications including polypharmacy on a regular basis. Drug use is intended to be beneficial. However, increasing the number of medications exponentially increases the number of combinations of medications, which, in turn, increases the risk of interactions and patient non-adherence, and adverse drug reactions can compromise the expected benefits of medications.<sup>5-7</sup>

Polypharmacy has been largely studied; however, the majority of its predictors and approaching evidence has come from high-income countries (HICs).<sup>8-10</sup> Evidence from LMICs are relatively poor and stem from studies with descriptive epidemiological characteristics or clinically specific samples.<sup>11,12</sup> Many aspects observed in LMICs influence polypharmacy characteristics, and their determinants may diverge from those seen in published literature, which are mostly derived from HICs. Evidence of approaches or research methodologies used to address drug safety is even more limited in LMICs.<sup>13</sup> Currently, no studies address the influence of socioeconomic disadvantages related to these issues.

Socioeconomic disadvantages (SEDs) are commonly found in populations living in LMICs. Characteristics such as poverty, low education, adverse home living conditions (e.g., poor sanitation), neighborhood violence, lower family support (e.g., family disaggregation) and others can adversely affect health. Additionally, deprivation is an obstacle that impedes the access of healthy food and health literacy related to transmitted diseases (e.g., HIV prevention). So, it is expected that a deprivation environment could modify the incidence and prevalence of health conditions, as seen by the profile of drugs that are used to treat them.<sup>14</sup>

To reduce some above-mentioned gaps, this study examined sociodemographic, lifestyle and clinical predictors of polypharmacy. We also discuss the findings in the context of a predominantly disadvantaged sample, specially focusing on illiteracy and poverty.

## METHODS

### *Study design and setting*

This is a cross-sectional study based on multidimensional data collected from the “Programa de Envelhecimento Cerebral - PENCE” between January 2013 and December 2015. PENCE is an initiative that combine efforts focused on improving health care and data regarding all individuals aged 55 years or older registered on the Family Health Strategy (FHS), Porto Alegre City, Brazil.

The FHS is a proactive community public healthcare approach implemented by Brazilian Ministry of Health that is characterized by active and continued health promotion and monitoring at the community level. The FHS prioritizes locations with people living in SED areas and to identify and enroll all locally habitants by dwelling place (geographic-based registration) covered by each family healthcare team.<sup>15-16</sup>

### *Measurements*

#### **Drug use information**

The number of currently used medicines was used as an outcome variable. The cut-off point used to evaluate polypharmacy in our study was five or more medicines; this is most often used in the literature<sup>17</sup> and is known as the optimal discriminating number of concomitant medications associated with geriatric syndromes, functional outcomes and mortality.<sup>18</sup>

To assess a complete pharmacological evaluation, community health workers (CHW) revised all drugs regularly used together with participants (and with their representatives, if necessary) as part of a wide multidimensional evaluation of PENCE to optimize information. If an individual was previously enrolled, a complementary home-visit was conducted to improve or complement information of medical records at the FHS.

Drugs were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system recommended by the World Health Organization.<sup>19</sup>

#### **Health and lifestyle data**

Clinical conditions investigated in the present study were those assessed by CHW in the first home-visit approach, which asked individuals about their current conditions (e.g., "has a doctor told you that you experience the following") and

included the following conditions: hypertension, diabetes, cardiac congestive failure, myocardial infarct, angina pectoris or cerebrovascular disease (all dichotomous). This complemented with a five-item Likert self-perceived health (examined as very good/good vs regular vs bad/very bad). Lifestyle information included smoking patterns (i.e., current, ex, or never) and alcohol use (yes or no).

The presence of depressive symptoms was ascertained using the Geriatric Depression Scale abbreviated (GDS-15), and patients with a GDS score  $\geq 6$  were considered depressed.<sup>20</sup> Cognitive function was obtained from the Vellore Screening Instrument for Dementia,<sup>21</sup> which is composed of 10 cognitive patient test items and 10 informant items. To consider presence of signs or symptoms of cognitive deficit, the questionnaire score for the patient was  $\leq 11$  points or the questionnaire score for the informant  $\geq 5$  points. The classification "normal" or "impaired" was used.

### **Sociodemographic data**

All sociodemographic information were also collected by the same multidimensional protocol by a trained CHW and included the following: sex, age, education level, marital status/living with a partner, individual income and family income. During the study data collection period, the minimum wage was USD280 dollars (equivalent to R\$880 real).

Data on drug specification regarding doses, short- to long-term use, adherence, indication (e.g., physician prescribed, self indicated, commercial and natural medicines and herbs) were all not used, since multi-morbidity data require further analyses and will be addressed in other papers.

### *Statistical analysis*

The variables were described by their frequencies, means and standard deviations. Associations between categorical variables were tested using Pearson's chi-square test. In specific cases, the chi-square test for linear tendency (ordinal variables with few categories) was used. To compare the means between the groups, an analysis of variance (one way ANOVA) was performed. In the comparison to the dichotomous variables with a quantitative variable large sample size or normal distribution, we used the Student *t*-test (taking into account the equality of variance tested by Levene test). To examine independent factors related with polypharmacy and to improve control for confounding variables, a multivariate analysis through

multinomial logistic regression was performed. The model entry criterion for independent variables was  $P < 0.20$  in the univariate analyses. All variables with  $P < 0.05$  remained in the final model. The predetermined level of significance used was  $P < 0.05$ . Confidence intervals of 95% were used for all calculations. Data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS® inc. Chicago, Illinois, version 20).

#### *Ethical considerations*

This study was approved by the Ethical Research Committee of the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (number 826.858) and Porto Alegre Municipal Secretariat of Health (number 1.003.962), according to the Guidelines and Norms Regulating Research of Resolution 466/12 of the National Health Council of the Ministry of Health. The willingness of the individual to participate in the study and the confidentiality of the information collected were respected. All investigators responsible for the study signed the compromise agreement for use of the data.

## RESULTS

### *Characteristics of the study population*

The 2,819 individuals included in the study were between 55 and 103 years of age (mean age,  $67.0 \pm 8.6$  years) and were comprised of mostly females (68.2%). Most of these elderly people had four to seven years of study (36.8%), were married or had a stable union (44.2%) and lived with a partner (51.4%), received less than one minimum salary (48.5%). Also, a little more than half of the families (56.8%) received one to three minimum wages. The prevalence of polypharmacy was 35.7%, and the average number of drugs used was  $3.7 \pm 2.8$  (range, 0-11 drugs).

### *Relationship between number of drugs used and polypharmacy with sociodemographic, lifestyle and health data*

All sociodemographic (Table 1) and health (Table 2) variables were strongly related to polypharmacy. The mean number of drugs prescribed for women ( $3.9 \pm 2.8$ ) is higher than for men ( $3.3 \pm 2.8$ ) in dependent ones ( $P < 0.001$ ).

<INSERT TABLE 1>

<INSERT TABLE 2>

The present study demonstrated that polypharmacy was the most common drug use profile of all age groups, including the younger individuals (55-59 years old) who used 5 or more medicines in 28.1% (versus 23.3% 3-4 medicines, 26.9% 1-2 medicines and 21.7% no medicines). It was also found that the risk of exposure to polypharmacy remains very important with increasing age.

Polypharmacy was mainly associated with illiterates (38.5% versus 25.2% 3-4 medicines, 18.2% 1-2 medicines and 18.2% no medicines) and the very poorly educated (1-3 years of study) (41.2% versus 27.2% 3-4 medicines, 18.0% 1-2 medicines and 13.6% no medicines).

The individual and family income variables were interesting. Although they did not present significant statistical results regarding association the polypharmacy with the number of drugs used, they showed that the majority of the studied population lives in SED areas (58.6% with individual income up to USD 280 and 86.5% with family income up to USD 840).

Individuals aged 75 years and over, those with less than 3 years of schooling, widowers and those who did not live with a partner used five or more drugs more

frequently. However, smokers and drinkers were less exposed to polypharmacy. Regarding self-perception of health, a worse categorization corresponded with a greater number of drugs consumed as well as the presence of chronic diseases and signs and symptoms of depression and cognitive deficits.

Factors associated with polypharmacy in the multivariate analysis are presented in Table 3. They included gender, age, education, smoker, alcohol use, self-perceived health, hypertension, diabetes mellitus, congestive heart failure, coronary disease, cerebrovascular disease and depression symptoms.

<INSERT TABLE 3>

## DISCUSSION

The present study was conducted in a population-based sample of 2,819 SED middle-aged and elderly Brazilians.

### *Main findings*

The comprehensive multidimensional interview showed that polypharmacy is highly prevalent in the present sample in all age groups, including non-elderly adults. Although polypharmacy appears to be particularly relevant starting at middle ages, we found few studies that addressed this phenomenon. One of these is the PROMPT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments) study that defines a set of prescribing criteria and has been developed specifically for use in middle-aged adults.<sup>22</sup> A recent publication of this group has shown that polypharmacy levels were high in middle-aged adults and that polypharmacy is the principal determinant of potentially inappropriate prescribing.<sup>23</sup> Polypharmacy prevalence in Brazilian population studies varies widely, ranging from 14 to 45% in samples aged 60 or greater.<sup>24-25</sup> Only one Brazilian study related to the prescriptions of primary care patients included middle-aged adults and elderly (mean age of 64.1±10.6) populations to investigate frequencies of polypharmacy as a secondary finding; unfortunately, they reported no information regarding socioeconomic conditions, such as income or literacy.<sup>26</sup>

In general, the last several decades have been marked by the availability of numerous efficacious drugs to treat risk factors and many diseases and alleviate symptoms. So, many people have begun to take medicines on a regular basis at younger ages. Therefore, polypharmacy is no more a particularity of aged individuals, but it is in this age group (from the 65 years) that there is a substantial increase in overall prescription rates, especially when we evaluate the use of 5 or more drugs. This remained as an independent risk factor for exposure to polypharmacy in the age group of 65 to 79 years, and it was three times higher for those aged 75 to 79 years. Probably, younger people with a new diagnosis (e.g., hypertension) can control their disease through lifestyle changes, while older people are more likely to use pharmacological treatment.<sup>27</sup> There is also an important correlation with the greater occurrence of health problems, usually chronic and of greater severity in the elderly, that will require a treatment with the use of several medicines<sup>28</sup> and that, in general, they will have a limited survival. Some diagnoses are progressive, and aggravation

and mortality are expected at the highest age. On the other hand, the risk of exposure to polypharmacy did not persist in the elderly (80 years or older). We find no other explanations for this finding; some studies even reported a survival effect or strategy of "deprescribed" and simplification of drug regimens over the long term.<sup>29,30</sup>

We did not find other studies that addressed polypharmacy characteristics in a context of socioeconomic deprivation. Likewise, the context of SED in polypharmacy has been rarely explored worldwide. Some studies indicate association with polypharmacy and both low income and schooling, but the comparative levels of income and school levels are very different from the reality of LMICs. Polypharmacy was more frequent in illiterates and those who were very poorly educated. These individuals may be more exposed to factors related with earlier incidence of chronic diseases due to, for example, poor access to healthy nutrition with high intake of salt and overweight/obesity.<sup>31</sup> Inability to read or understand complex posology is a major obstacle and could contribute to chronic continuous misuse of medicines. Studies in developed HICs found a relationship between polypharmacy and low education levels.<sup>32</sup> However, the comparison of education and income influences on polypharmacy found in previous studies (most in HICs) deserve some careful examination, since comparative group levels of literacy and income are both very different from the reality in most LMICs. A study conducted in Sweden with more than 600,000 individuals found an association between polypharmacy and low education levels.<sup>32</sup> There are several explanations for this observation, which should consider patients' knowledge about their treatment, their health and their expectations. Also, in the most frequent chronic diseases (hypertension, diabetes and dyslipidemia), lifestyle changes are the first form of treatment, and individuals with less education have more difficulty adhering to these recommendations, which may lead to a higher risk of medication use.

In this context, polypharmacy is strongly related to incidence of chronic diseases, which increases considerably in late adulthood.<sup>2</sup> Chronic conditions (cardiovascular-related) and depression symptoms were strongly associated with polypharmacy. In one report, similar to our findings, a Geriatric Depression Scale score higher than 6 was positively correlated with polypharmacy.<sup>33</sup> Although polypharmacy appears to be particularly relevant starting from middle ages, the high frequencies found can be compared to those found in HICs.<sup>5,28,34,35</sup> This is particularly concerning in LMICs, where control of risk factors and early treatment are

less available or effective for a great portion of the population. Aspects related to socioeconomic deprivation may play an important role in the emergence of polypharmacy and chronic conditions.

It is intriguing to note that individuals who never smoked and those who did not drink alcohol had the highest frequencies of exposure to polypharmacy. Also, those who quit smoking had a high risk of multidrug use. In the work of Brekke et al. (2006), one in six former smokers used five or more drugs.<sup>36</sup> One explanation for such results may be because people who became ill began to use medications regularly to quit smoking, while those who remained healthy despite their habit were more likely to continue smoking, had little health information and were more likely to neglect and not use medicines. Another explanation may be that a large proportion of smokers died before reaching the age of 70-74 years, setting up a survival effect.<sup>37</sup> A similar pattern can also be noticed in those who use alcohol. The negative correlation between alcohol use and polypharmacy found in our study was previously described.<sup>36,38</sup> Another reality that we cannot rule out is that smokers and alcohol users with health problems may be among individuals who did not want to answer these questions.

Although we analyzed a large database and were able to provide accurate estimates of drug use patterns by individuals aged 55 years or older in primary healthcare systems, this study has some limitations. The limitations of a cross-sectional and descriptive study should be considered, such as the lack of quality control of the information provided as well as cross-checks between variables. Also, it is impossible to temporally investigate the associated factors. As in the variable chronic self-reported diseases, we may underestimate the prevalence due to memory problems or even lack of diagnosis. Our results apply to the population belonging to FHS, that is, focused on primary health care, and thus may not be representative of the entire Brazilian population.

## **CONCLUSION**

The phenomena of increasing numbers of drug use and polypharmacy was observed worldwide. Recently, studies addressed specific groups and different cultures related to drug use and emphasized the increasing importance of new investigations regarding both drug and polypharmacy. The present study proposed a step forward in polypharmacy studies by examining some gaps in the literature, particularly the paucity of polypharmacy studies in middle-aged adults in LMICs. Also, this study contributed to the discussion on two deprivation indicators: income and literacy level.

### **GENERAL POLYPHARMACY STARTS EARLIER**

The strong associations found reinforce the recognition of the importance of medicine in the healthcare of this population. Our results indicate that polypharmacy is very prevalent in individuals greater than 55 years old that live in the geographic areas covered by the FHS.

### **DEPRIVATION AND VULNERABILITY - POVERTY / ILLITERACY**

Poorer individuals and the lowest educated older adults also showed high frequencies of polypharmacy. However, frequency variations in different deprivation levels should be better addressed in future research. Rates of appropriateness of drug use since non-users may lead healthcare providers and policy makers to adequately address the special needs of the most deprived and vulnerable individuals.

Major investments in age-related health approaches are needed in Brazil and in many other countries with high rates of inequalities and difficulties in healthcare services. A strategy that has developed in our program is an active approach that includes a home-based drug-use review that facilitates access to healthcare and increases the availability of services for the elderly and middle-aged. It is also important to highlight the need for pharmaceutical assistance in the planning of specific interventions to ration prescriptions and to ensure access to quality medicines, especially for the elderly. Since this population has increased substantially in recent decades, the increasing use of drugs along with exposure to polypharmacy need to be monitored.

## REFERENCES

1. WHO. Ageing and health. Fact sheet N°404; September 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/en/> (accessed 9 March 2017).
  2. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many. *Drug Saf* 2016; 39(2): 109-116.
  3. Moriarty F, Hardy C, Bennetta K, et al. Trends in polypharmacy and prescribing appropriateness from 1997 to 2012. *Int J Pharm Pract* 2015; 23(S1): 24-25.
  4. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380(9836): 37-43.
  5. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, et al. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(5): 575-581.
  6. Ramos LR, Tavares NU, Bertoldi AD, et al. Polypharmacy and Polymorbidity in Older Adults in Brazil: a public health challenge. *Rev Saude Publica* 2016; 50(suppl 2): 9s.
  7. Stewart D, Mair A, Wilson M, et al; SIMPATHY consortium. Guidance to manage inappropriate polypharmacy in older people: systematic review and future developments. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(2): 203-213.
  8. Bradley MC, Motterlini N, Padmanabhan S, et al. Potentially inappropriate prescribing among older people in the United Kingdom. *BMC Geriatr* 2014; 14: 72.
  9. Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(6): 535.e1-12.
  10. Herr M, Robine JM, Pinot J, et al. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24(6): 637-646.
  11. Fatti G, Mothibi E, Meintjes G, et al. Antiretroviral treatment outcomes amongst older adults in a large multicentre cohort in South Africa. *PLoS One* 2014; 9(6): e100273.
  12. Wu PY, Chen MY, Hsieh SM, et al. Comorbidities among the HIV-infected patients aged 40 years or older in Taiwan. *PLoS One* 2014; 9(8): e104945.
- 34-43.

13. do Nascimento MM, Mambrini JV, Lima-Costa MF, et al. Potentially inappropriate medications: predictor for mortality in a cohort of community-dwelling older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; [Epub ahead of print].
14. Vathesatogkit P, Batty GD, Woodward M. Socioeconomic disadvantage and disease-specific mortality in Asia: systematic review with meta-analysis of population-based cohort studies. *J Epidemiol Community Health* 2014; 68(4): 375-383.
15. Paim J, Travassos C, Almeida C, et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* 2011; 377(9779): 1778-1797.
16. Macinko J and Harris MJ. Brazil's family health strategy--delivering community-based primary care in a universal health system. *N Engl J Med* 2015; 372(23): 2177-2181.
17. Hovstadius B and Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. *Clin Geriatr Med* 2012; 28: 159-172.
18. Gnjdic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012; 65: 989-995.
19. WHO. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2017; 2016. [https://www.whocc.no/filearchive/publications/2017\\_guidelines\\_web.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/2017_guidelines_web.pdf) (accessed 9 March 2017).
20. Leshner EL and Berryhill JS. Validation of the Geriatric Depression Scale--Short Form among inpatients. *J Clin Psychol* 1994; 50: 256-260.
21. Stanley R, Kuruvilla A, Kumar S, et al. The Vellore screening instruments and strategies for the diagnosis of dementia in the community. *Int Psychogeriatr* 2009; 21(3): 539-547.
22. Cooper JA, Ryan C, Smith SM, et al. The development of the PROMPT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments) criteria. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 484.
23. Cooper JA, Moriarty F, Ryan C, et al. Potentially inappropriate prescribing in two populations with differing socio-economic profiles: a cross-sectional database study using the PROMPT criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(5): 583-591.

24. 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:
25. Carvalho MFC, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, et al. Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo-Estudo SABE. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15(4): 817-827.
26. Teixeira JJ, Crozatti MT, dos Santos CA, et al. Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil. *PLoS One* 2012; 7(10): e47062.
27. Skoog J, Midlöv P, Beckman A, et al. Drugs prescribed by general practitioners according to age, gender and socioeconomic status after adjustment for multimorbidity level. *BMC Fam Pract* 2014; 15: 183.
28. Sinnige J, Braspenning JC, Schellevis FG, et al. Inter-practice variation in polypharmacy prevalence amongst older patients in primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25(9): 1033-1041.
29. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 827-834.
30. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Polypharmacy in a Belgian cohort of community-dwelling oldest old (80+). *Acta Clin Belg* 2016; 71(3): 158-166.
31. Silveira EA, Dalastra L, Pagotto V. Polypharmacy, chronic diseases and nutritional markers in community-dwelling older. *Rev Bras Epidemiol* 2014; 17(4): 818-829.
32. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, et al. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(1): 62-69.
33. Mizokami F, Koide Y, Noro T, et al. Polypharmacy with common diseases in hospitalized elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10(2): 123-128.
34. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, et al. Optimizing elderly pharmacotherapy: polypharmacy vs. undertreatment. Are these two concepts related? *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(2): 199-207.
35. Marković-Peković V and Škrbić R. Long-term drug use and polypharmacy among the elderly population in the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(5): 435-441.

36. Brekke M, Hunskaar S, Straand J. Self-reported drug utilization, health, and lifestyle factors among 70-74 year old community dwelling individuals in Western Norway. The Hordaland Health Study (HUSK). *BMC Public Health* 2006; 6: 121.
37. Ilomäki J, Gnjjidic D, Le Couteur DG, et al. Alcohol consumption and tobacco smoking among community-dwelling older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *Australas J Ageing* 2014; 33(3): 185-192.
38. Wong H, Heuberger R, Logomarsino J, et al. Associations between alcohol use, polypharmacy and falls in older adults. *Nurs Older People* 2016; 28(1): 30-36.

**Table 1.** Number of drugs and polypharmacy according to the sociodemographic variables in the PENCE study (N = 2,819).

VARIABLES	POPULATION N (%)	DRUG NUMBER (%)				P	DRUGS		
		0	1 a 2	3 a 4	≥5		M ± SD	CI (95%)	P
Gender									
Male	897 (31.8)	22.7	23.1	24.0	30.2	<0.001*	3.3 ± 2.8	(3.06 - 3.43)	<0.001#
Female	1922 (68.2)	13.8	21.6	26.3	38.2		3.9 ± 2.8	(3.74 - 3.99)	
Age (years)									
55 – 59	631 (22.7)	21.7	26.9	23.3	28.1	<0.001§	3.2 ± 2.8	(2.93 - 3.38)	<0.001&
60 – 64	632 (22.8)	19.1	24.8	25.6	30.4		3.3 ± 2.8	(3.11 - 3.55)	
65 – 69	552 (19.9)	13.9	22.3	25.9	37.9		3.8 ± 2.8	(3.61 - 4.07)	
70 – 74	405 (14.6)	13.3	17.0	28.4	41.2		4.1 ± 2.9	(3.83 - 4.39)	
75 - 79	286 (10.3)	12.9	16.8	27.3	43.0		4.2 ± 2.8	(3.83 - 4.48)	
≥80	272 (9.8)	13.6	18.0	25.4	43.0		4.1 ± 2.7	(3.72 - 4.37)	
Education (years)									
0	314 (11.4)	18.2	18.2	25.2	38.5	<0.001§	3.8 ± 2.9	(3.48 - 4.13)	<0.001&
1 - 3	721 (26.2)	13.6	18.0	27.2	41.2		4.1 ± 2.8	(3.86 - 4.27)	
4 - 7	1011 (36.8)	17.4	21.4	25.6	35.6		3.6 ± 2.8	(3.47 - 3.82)	
≥8	704 (25.6)	17.5	28.8	24.7	29.0		3.3 ± 2.7	(3.08 - 3.48)	
Marital status									
Single	482 (17.6)	20.1	22.8	28.8	28.2	<0.001*	3.3 ± 2.8	(3.07 - 3.57)	<0.001&
Married/stable union	1212 (44.2)	18.0	23.3	24.0	34.7		3.6 ± 2.8	(3.42 - 3.74)	
Divorced	305 (11.1)	17.7	21.6	23.0	37.7		3.7 ± 2.9	(3.38 - 4.04)	
Widowed	743 (27.1)	12.0	19.8	26.8	41.5		4.0 ± 2.8	(3.84 - 4.24)	
Living with partner									
Yes	1320 (51.4)	19.2	22.3	24.6	33.9	0.003*	3.5 ± 2.8	(3.36 - 3.67)	0.004#
No	1249 (48.6)	14.1	21.5	26.8	37.6		3.8 ± 2.8	(3.68 - 3.99)	
Individual income (minimum wage)									
No income	246 (10.1)	20.7	23.6	23.2	32.5	0.918§	3.3 ± 2.7	(2.97 - 3.66)	0.104&
<1	1179 (48.5)	15.0	21.2	27.1	36.7		3.8 ± 2.8	(3.61 - 3.93)	
≥1 - 2	749 (30.8)	18.3	20.6	23.0	38.2		3.8 ± 3.0	(3.56 - 3.99)	
≥2 - 4	223 (9.2)	16.1	23.8	23.8	36.3		3.7 ± 2.8	(3.27 - 4.02)	
≥4	34 (1.4)	17.6	35.3	26.5	20.6		3.0 ± 2.6	(2.13 - 3.93)	
Family income (minimum wage)									
<1	666 (29.7)	16.8	22.7	27.5	33.0	0.115§	3.5 ± 2.7	(3.31 - 3.71)	0.028&
≥1 - 3	1275 (56.8)	15.5	21.8	24.6	38.1		3.8 ± 2.9	(3.66 - 3.97)	
≥3	302 (13.5)	16.6	20.5	22.8	40.1		4.0 ± 3.0	(3.62 - 4.30)	
TOTAL POPULATION	2819 (100)	16.6	22.1	25.6	35.7		3.7 ± 2.8		

\*Pearson's chi-square test; §Chi-square test for linear tendency; #Student t test; &amp;One way ANOVA. M: mean; SD: standard deviation; CI: confidence interval. Minimum wage USD 280.

**Table 2.** Number of drugs and polypharmacy according to the lifestyle and health variables in the PENCE study (N = 2,819).

VARIABLES	POPULATION N (%)	DRUG NUMBER (%)				P	DRUGS		
		0	1 a 2	3 a 4	≥5		M ± SD	CI (95%)	P
Smoker									
No	1167 (43.1)	16.4	21.9	24.6	37.2		3.7 ± 2.9	(3.58 - 3.91)	
Ex-smoker	984 (36.4)	13.4	19.5	26.8	40.2	<0.001*	4.0 ± 2.8	(3.82 - 4.18)	<0.001&
Yes	556 (20.5)	22.7	26.8	24.8	25.7		3.0 ± 2.7	(2.79 - 3.24)	
Alcohol use									
No	2009 (76.5)	14.6	21	26.3	38.1		3.9 ± 2.8	(3.74 - 3.99)	
Yes	616 (23.5)	21.8	24	25.6	28.6	<0.001*	3.1 ± 2.7	(2.92 - 3.34)	<0.001#
Self-perceived health									
Great/Good	1214 (43.5)	24.8	27.8	24.5	22.8		2.7 ± 2.5	(2.60 - 2.88)	
Regular	1320 (47.3)	10.7	18.7	27.1	43.5	<0.001§	4.3 ± 2.8	(4.10 - 4.41)	<0.001&
Poor/Very poor	255 (9.1)	8.2	12.9	23.1	55.7		5.0 ± 3.0	(4.65 - 5.39)	
Hypertension									
No	848 (30.6)	42.6	31.1	16.5	9.8		1.7 ± 2.1	(1.52 - 1.80)	
Yes	1920 (69.4)	4.9	17.8	29.7	47.6	<0.001*	4.6 ± 2.6	(4.47 - 4.71)	<0.001#
Diabetes Mellitus									
No	1898 (70.6)	22	26.3	26.6	25.1		3.0 ± 2.6	(2.86 - 3.09)	
Yes	792 (29.4)	3.3	11.1	22.7	62.9	<0.001*	5.4 ± 2.7	(5.26 - 5.63)	<0.001#
Congestive heart failure									
No	2272 (87.0)	18.8	23.7	26	31.5		3.4 ± 2.7	(3.27 - 3.50)	
Yes	340 (13.0)	2.9	10.9	21.5	64.7	<0.001*	5.7 ± 2.8	(5.37 - 5.97)	<0.001#
Coronary disease									
No	2128 (80.4)	19.5	24.8	26.2	29.5		3.3 ± 2.7	(3.15 - 3.38)	
Yes	519 (19.6)	5.4	10.4	21.4	62.8	<0.001*	5.4 ± 2.9	(5.19 - 5.68)	<0.001#
Cerebrovascular disease									
No	2299 (88.3)	18.5	23.8	25.5	32.2		3.4 ± 2.8	(3.33 - 3.56)	
Yes	304 (11.7)	4.3	8.2	23.7	63.8	<0.001*	5.5 ± 2.7	(5.21 - 5.82)	<0.001#
Geriatric Depression Scale (GDS-15)									
0-5	1855 (66.0)	19.4	24.5	25.1	31.0		3.3 ± 2.7	(3.17 - 3.41)	
≥6	957 (34.0)	10.8	16.8	27.0	45.5	<0.001*	4.4 ± 2.9	(4.26 - 4.63)	<0.001#
Vellore									
Normal	2270 (80.2)	17.4	22.8	25.6	34.4		3.6 ± 2.8	(3.46 - 3.69)	
Impaired	561 (19.8)	12.8	19.4	25.8	41.9	0.002*	4.1 ± 2.8	(3.87 - 4.34)	<0.001#
TOTAL POPULATION	2819 (100)	16.6	22.1	25.6	35.7		3.7 ± 2.8		

\*Pearson's chi-square test; §Chi-square test for linear tendency; #Student t test; &amp;One way ANOVA. M: mean; SD: standard deviation; CI: confidence interval.

**Table 3.** Multivariate analysis of the factors associated with number of drugs and polypharmacy in the PENCE study (N = 2,819).

VARIABLES	DRUG NUMBER								
	1 a 2			3 a 4			≥5		
	OR	CI 95%	P	OR	CI 95%	P	OR	CI 95%	P
Gender									
Male	1			1			1		
Female	1.675	(1.220-2.299)	0.001	1.884	(1.344-2.642)	<0.001	2.458	(1.709 - 3.533)	<0.001
Age (years)									
55 - 59	1			1			1		
60 - 64	0.983	(0.665-1.453)	0.932	1.423	(0.927-2.184)	0.106	1.575	(0.988 - 2.511)	0.056
65 - 69	1.102	(0.716-1.695)	0.659	1.457	(0.915-2.321)	0.113	1.952	(1.192 - 3.198)	0.008
70 - 74	0.820	(0.497-1.355)	0.439	1.585	(0.947-2.652)	0.079	1.945	(1.126 - 3.358)	0.017
75 - 79	1.068	(0.597-1.910)	0.825	2.166	(1.197-3.922)	0.011	3.126	(1.676 - 5.831)	<0.001
≥80	0.808	(0.442-1.476)	0.487	1.242	(0.669-2.303)	0.492	1.766	(0.932 - 3.346)	0.081
Education (years)									
0	1			1			1		
1 - 3	1.812	(1.053-3.119)	0.032	2.668	(1.524-4.670)	0.001	2.566	(1.433 - 4.592)	0.002
4 - 7	1.526	(0.917-2.539)	0.104	1.689	(0.993-2.874)	0.053	1.814	(1.046 - 3.145)	0.034
≥8	2.328	(1.372-3.959)	0.002	2.333	(1.316-4.076)	0.003	2.225	(1.242 - 3.988)	0.007
Smoker									
No	1			1			1		
Ex-smoker	1.441	(1.011-2.055)	0.043	1.963	(1.357-2.840)	<0.001	1.892	(1.287 - 2.780)	0.001
Yes	1.145	(0.796-1.647)	0.465	1.164	(0.786-1.724)	0.449	0.781	(0.508 - 1.199)	0.258
Alcohol use									
No	1			1			1		
Yes	0.826	(0.590-1.158)	0.268	0.78	(0.545-1.116)	0.173	0.674	(0.458 - 0.993)	0.046
Self-perceived health									
Great/Good	1			1			1		
Regular	1.513	(1.108-2.066)	0.009	2.065	(1.491-2.860)	<0.001	2.847	(2.014 - 4.024)	<0.001
Poor/Very poor	1.700	(0.853-3.388)	0.131	3.361	(1.697-6.657)	0.001	6.426	(3.200-12.904)	<0.001
Hypertension									
No	1			1			1		
Yes	5.016	(3.605 - 6.980)	<0.001	13.511	(9.555-19.103)	<0.001	25.456	(17.176-37.727)	<0.001
Diabetes Mellitus									
No	1			1			1		
Yes	2.152	(1.246-3.718)	0.006	3.182	(1.854-5.462)	<0.001	10.439	(6.114-17.825)	<0.001
Congestive heart failure									
No	1			1			1		
Yes	3.038	(1.123-8.221)	0.029	3.114	(1.167-8.309)	0.023	4.844	(1.827-12.841)	0.002
Coronary disease									
No	1			1			1		
Yes	0.944	(0.521-1.712)	0.850	1.338	(0.753-2.376)	0.321	2.83	(1.601-5.000)	<0.001
Cerebrovascular disease									
No	1			1			1		
Yes	1.323	(0.578-3.029)	0.507	2.273	(1.024-5.046)	0.044	3.998	(1.804-8.863)	0.001
Geriatric Depression Scale (GDS-15)									
0-5	1			1			1		
≥6	1.156	(0.787-1.697)	0.460	1.504	(1.016-2.226)	0.041	1.603	(1.066-2.410)	0.023

Regression logistic multinomial. OR: odds ratio; CI: confidence interval.

**ARTIGO 2**

Encaminhado para a revista *Drug Safety* (fator de impacto: 3.206) (ANEXO G).

**Potentially inappropriate medication prevalence and risk factors:  
An analysis of middle-aged and elderly Brazilians**

**PIM among middle-aged and elderly Brazilians**

Vanessa Sgnaolin<sup>1</sup>, Paula Engroff<sup>1</sup>, Natascha Melo Linkievicz<sup>2</sup>, Irenio Gomes<sup>1</sup>,  
Alfredo Cataldo Neto<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Biomedical Gerontology Graduate Program, Institute of Geriatrics and Gerontology of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup>Pharmacy College of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup>Department of Psychiatry Hospital São Lucas of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

**Corresponding author:**

Vanessa Sgnaolin

Institute of Geriatrics and Gerontology, PUCRS.

Av. Ipiranga, 6690 - Prédio 60 - 3º andar.

Zip code: 90610-000 - Porto Alegre, RS, Brazil.

Telephone: (51) 3320.3000 (extension line: 2660)

e-mail: [vanessasgnaolin@yahoo.com.br](mailto:vanessasgnaolin@yahoo.com.br)

**ABSTRACT**

**Purpose:** The aim of this study is, first, to establish the prevalence of and risk factors for consumption of potentially inappropriate medications (PIM) among middle-aged and elderly people in a Brazilian primary health care setting. Second, the study is to investigate the association of PIM classes with signs and symptoms of depression and cognitive deficit.

**Methods:** A cross-sectional population study was performed with 2,350 people, aged between 55 and 103 years, registered with the Family Health Strategy, Porto Alegre City, Brazil. PIM was defined using the updated 2015 Beers criteria. Studied variables were sociodemographic, lifestyle and health, and signs and symptoms of depression and cognitive deficit. PIM and their classes were examined by multinomial regression analyses, controlling for possible confounding variables.

**Results:** The prevalence of PIM was found to be 65.4%. Former and current smokers, regular self-perception of health, use of three or more drugs, and individuals with signs and symptoms of cognitive deficit and depression were significantly associated with PIM. Polypharmacy had the strongest association. The highest PIM class prevalence was observed in individuals with signs and symptoms of cognitive deficit and depression who also used antiarrhythmics, antihistamines and antiadrenergic agents.

**Conclusion:** PIM is prevalent among middle-aged people, a population that was previously under-researched, as well as among elderly people. Cognitive impairment alone or together with depression symptoms were risk factor for a PIM prescription. Knowledge of the pharmacoepidemiology of PIM is an important for the promotion of the rational use of medicines in primary health care.

**KEYWORDS:** potentially inappropriate medication; elderly; prevalence; risk factors; pharmacoepidemiology; public health.

## INTRODUCTION

People worldwide are living longer. Between 2015 and 2050, the proportion of the world's population over 60 years will nearly double from 12% to 22% [1]. The elderly population is one of the most vulnerable in terms of health. One related factor to poor health in the elderly is socioeconomic disadvantage (SED) status. Education, place of residence, health beliefs and behavior, occupation, income, access to health services and the environment in which people live contribute to low health status in the middle-aged and elderly [2].

Aging has a great impact on social and health care policy planning, because there is a growing burden of underlying diseases. Consequently, people use more medications [3]. There are also physiological changes, which impact the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs [4] and result in several consequences for the medication prescription, including a higher rate of adverse effects [5, 6].

One difficulty in prescribing for multimorbid patients is the risk of Potentially Inappropriate Medication (PIM). PIM use, may occur whenever the benefits of using some medications are outweighed by the risks and/or whenever avoidance of drug use in specific settings is suggested by scientific evidence [3]. It is a common problem in older persons, ranging from a prevalence of 11.5% to 62.5% of the elderly population. It is associated with adverse effects, hospitalization, morbidity, mortality and high health services cost [7].

One way to identify PIM prescribing is to use validated screening tools that incorporate explicit prescribing indicators, such as the Beers criteria. The Beers criteria are the most widely used approach to assess the quality of drug prescribing among the elderly [8]. This tool provides a list of PIM or drug classes that should generally be avoided in the treatment of elderly [6]. Several international criteria have been defined with the intent of preventing PIPs in routine clinical practice [9-12].

Traditionally, the focus of PIM has been on older people (especially those  $\geq 65$  years) due to the high prevalence of medication use in this age group and the organic aging process. However, there is evidence that multimorbidity is also prevalent in middle-aged people [13]. As yet, there has been little consideration of PIM in this age group [2].

Depression and cognitive disorders, including dementia, are common in aging [14]. These two common mental status changes in adulthood are highly prevalent

and complicate decisions about medication prescribing [13, 15]. Most research on PIM has focused on the elderly rather than depression and dementia specifically [16, 17]. Barbiturates, phenytoin, and benzodiazepines are some examples of drug classes that cause deterioration of several basic human abilities: concentration, mental energy, mood and memory [15].

PIM use constitutes a public health problem. This study used population-based data to evaluate prescriptions for middle-aged and older Brazilians adults under primary health care. PIM here is based on the definitions of the updated 2015 Beers criteria. The objectives were to determine the prevalence and risk factors of PIM use and the association of PIM classes with the signs and symptoms of depression and cognitive deficit.

## METHODS

### *Setting*

This study involved a subset of patients of the PENCE (Programa de Envelhecimento Cerebral) in Porto Alegre City, Brazil. The collection of data related to this study took place from January 2013 to December 2015 and enrolled individuals registered on the Family Health Strategy (FHS) of the Hospital São Lucas catchment area of Porto Alegre City.

The FHS is a proactive community public health care approach implemented by the Brazilian Ministry of Health. It is characterized by active and continued health promotion and monitoring at the community level. The FHS prioritizes locations with people living in SED and identifies and enrolls all local inhabitants based on their dwelling place (geographic-based registration) covered by each FHS team [18, 19]. For the constitution of PENCE, initially and continuously, the community health agents of the FHS teams were trained to use the research tools.

### *Study Design and Population*

A cross-sectional population-based survey study design was developed to evaluate the association between the presence of PIM and sociodemographic, lifestyle and health predictors, with a focus on the signs and symptoms of depression and cognitive deficit. The target population of the study was individuals of both sexes that were 55 years of age or older. For inclusion in the study, it was necessary that the patients used at least one medication.

### *Determinants*

The primary determinant was the presence of PIM, which was identified using the updated 2015 Beers criteria [6]. To assess a complete pharmacological evaluation, community health workers revised all drugs regularly used together with participants (and with their representatives if necessary) as part of a wide multidimensional evaluation designed “for the PENCE” to optimize information since the first home-visit approach in the registration. If the individual were previously enrolled, a complementary home visit included data to improve or complement information of the medical records at the FHS. Subsequently, drugs were coded

according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system recommended by the World Health Organization [20].

In this study, 48 PIM items were identified, using the updated 2015 Beers criteria, irrespective of disease diagnoses or conditions. Dimenhydrinate, meclizine, meperidine and mineral were not used by any patient. Acetylsalicylic acid and insulin, which are inappropriate only for certain conditions, were not included in this study, because we did not have the information on the dosages and the form of release of these medicines. Medication that is not available in the Brazil was deleted.

The following covariates from the PENCE study were examined as potential risk factors:

- Socioeconomic status (sex, age, education level, marital status/living with a partner, individual and family income; the last measured in relation to the minimum Brazilian wage of USD 280);
- Lifestyle information, including smoking habits (current, ex, or never) and alcohol use (dichotomous);
- Self-perceived health (examined as very good/good vs. regular vs. bad/very bad), number of comorbidities (according to number of chronic diseases by self-report of the patient);
- Number of prescribed drugs being consumed.

The presence of depressive symptoms was ascertained using the Geriatric Depression Scale abbreviate (GDS-15). Patients with a GDS score  $\geq 6$  were considered depressed [21]. Cognitive function was obtained using the Vellore Screening Instrument for Dementia [22], which is composed of 10 cognitive patient test items and 10 informant items. To consider presence of signs or symptoms of cognitive deficit, the questionnaire score for the patient needed to be  $\leq 11$  points or the questionnaire score for the informant needed to be  $\geq 5$  points. Was used the classification "normal" or "impaired".

### *Statistical analysis*

Data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS® Inc. Chicago, Illinois, version 20). The variables were described in terms of frequency, mean and standard deviation. Associations between categorical variables were tested using Pearson's chi-square test. In specific cases, the chi-square test for linear tendency (ordinal variables with few categories) was used. To compare the

means between the groups was used analysis of variance (one way ANOVA). In the comparison of dichotomous variables with a quantitative variable large sample size or normal distribution, we used the Student's *t*-test (taking into account the equality of variance tested by Levene test). To examine independent factors related to polypharmacy and to improve control for confounding variables a multivariate analysis through multinomial logistic regression was performed. The model entry criterion for independent variables was  $P < 0.20$  in the univariate analyses. All variables with  $P < 0.05$  remained in the final model. The predetermined level of significance used was  $P < 0.05$ . Confidence intervals of 95% were used for all calculations.

#### *Ethical considerations*

This study was approved by the Ethical Research Committee of the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (number 826.858) and Porto Alegre Municipal Secretariat of Health (number 1.003.962), according to the Guidelines and Norms Regulating Research of Resolution 466/12 of the National Health Council of the Ministry of Health. The willingness of the individuals to participate in the study and the confidentiality of the information collected were respected. All investigators responsible for the study signed the compromise agreement for use of the data.

## RESULTS

The 2,350 individuals included in the study were aged between 55 and 103 years (mean age,  $67.3 \pm 8.6$  years), and comprised mostly females (70.5%). Most of these elderly people had four to seven years of education (36.7%), were married or in a stable union (43.5%), and lived with a partner (49.9%). More than half received less than the minimum monthly wage (59.1%) and a little more than half of the households (57.2%) received one to three minimum wages.

The prevalence of PIM was 65.4%. Table 1 shows the association between PIM with sociodemographic variables. The presence of PIM was associated with increasing age (70 years or older) and more years of study (8 years or more). It is important to note that at all levels, PIM prevalence was high, even among middle-aged (63.0%) and illiterate (59.6%) individuals. We found an association between lifestyle and health data, and PIM (Table 2). Individuals who did not consume alcohol, who presented a poorer self-perception of health, who had more number of chronic diseases (especially two or more), and who used a larger number of drugs (five or more drugs, classified as polypharmacy), and those with changes in instruments GDS-15, Vellore or both had a higher frequency of PIM use.

To identify factors associated with PIM prescription in prevalent users, multinomial logistic regression analysis was conducted (Table 3). When mutually adjusting for all variables presented in the table, factors associated with PIM prescribing were: being an ex-smoker (OR 1.059; 95% CI 1.001-1.120) or current smoker (OR 1.097; 95% CI 1.016-1.184), regular self-perception of health (OR 1.085; 95% CI 1.019-1.156), taking three or four drugs (OR 1.883; 95% CI 1.648-2.152)--especially those exposed to polypharmacy (OR 2.798; 95% CI 2.478-3.160)--and individuals with instruments Vellore-classified as impaired (OR 1.139; 95% CI 1.034-1.256) and both GDS-15 and Vellore-presented altered results (OR 1.121; 95% CI 1.041-1.208).

Among the 10 drugs which were most frequently prescribed, the study found that the most common was omeprazole (25.5% total population; 39.2% PIM-recipients) followed by glibenclamide (8.9% total population; 13.6% PIM-recipients), and amitriptyline (6.1% total population; 9.3% PIM-recipients) (Table 4).

Table 5 presents the results of the multivariate analysis for the prevalence of PIM use. The results are classified according to their pharmacology class of individuals who exhibit signs and symptoms of depression (GDS-15) and/or cognitive

deficit (Vellore). Individuals with symptoms of depression have a higher risk of used antiadrenergic agents, centrally acting (OR 3.629; 95% CI 1.346-9.783) and antihistamines for systemic use (OR 5.334; 95% CI 1.932-14.726). Antiarrhythmics (class I and III) (OR 11.142; 95% CI 2.581-48.094), anxiolytics (OR 2.833; 95% CI 1.652-4.857), antidepressants (OR 2.275; 95% CI 1.459-3.549) and antihistamines for systemic use (OR 3.564; 95% CI 1.040-12.209) were more prescribed for those with signs and symptoms of both depression and cognitive impairment. The blood glucose lowering drugs (excl. insulin) (OR 0.530; 95% CI 0.309-0.907) were prescribed less for this latter group. This analysis was adjusted by smoker, self-perception health and number of drugs variables.

## DISCUSSION

Our study revealed a PIM very high prevalence rate in community-dwelling middle-age and elderly people, and the rate rose with increasing age. The overall prevalence of inappropriate prescription in elderly people showed wide variations: from 2.9% to 38.5% [23]. In national studies, the prevalence ranged from 20.6% to 48.0% [24-27]. Few studies have been conducted with middle-aged individuals to assess the PIM prevalence. Using the PROMPT criteria, developed specifically for this population, the prevalence of PIM use was 42.9% in the Republic of Ireland and 21.1% in Northern Ireland [28]. Several factors may contribute to this variation. Different countries use different sets of medications due to registration issues. There is, hence, no universal list of medications and criteria for assessing the overall medication use by patients.

If the higher prevalence of PIM observed is related to SED, this relationship could be driven by a number of factors. Lower socioeconomic status and health literacy can have an adverse effect on the quality of patient-doctor communication and the degree of patient involvement in shared decision making. These circumstances, in turn, may potentially impact on the quality of care and the risk of PIM [29, 30]. Poorer health has been reported in SED areas [31], especially in patients with multimorbidity [13, 32] and exposed to polypharmacy [33], with an increased prevalence of long-term conditions including depression, anxiety, pain and coronary heart disease [34]. However, most of these studies were carried out in high-income countries and deserve some careful examination since comparative groups' levels of health literacy and income are very different from those in low- and middle-income countries.

Risks factors for PIM use that remained in the multivariate analysis are, in part, similar to those regularly found in the literature [28, 35]. In some studies, regular self-reported health and being an ex-smoker or current smoker were correlated with use of an increasing number of drugs taken [36, 37], and showed the direct relationship of these variables with the increased frequency of PIM use. The most important factor predicting the probability of PIM use was the polypharmacy; this strong association has also been evident among the middle-aged and older populations [28, 38]. The most likely hypothesis is that each drug used had a certain probability of being inappropriate, thus proportionally increasing a subject's likelihood of undergoing an inappropriate therapy with each additional medication. Similarities

in PIM use between middle-aged and older people may suggest that interventions aimed at improving inappropriate prescribing could include both age groups. Thus far, studies aimed at improving appropriate polypharmacy have been performed mostly in older patients and have shown some evidence of a reduction in PIM [39, 40].

Cognitive impairment alone, or in conjunction with symptoms of depression, was a risk factor for a PIM prescription. Older people with dementia and/or depression symptoms are particularly vulnerable to use of a large number of drugs, their effects and adverse reactions [16, 41]. Prior research in dementia patients has described that PIM may exacerbate cognitive impairment [42, 43], or relied on prescription medication data to calculate PIM rates in dementia patients [44], or sought to demonstrate that PIM use increases the risk of developing dementia [45]. Perhaps there is a bidirectional relationship between PIM and the risk for dementia. It is therefore important to identify and pay attention to PIM use, put the medicine use into perspective and carry out a careful risk-benefit evaluation when considering prescribing to members of this group.

The five most common drugs of PIM used by patients in our sample were omeprazole, glibenclamide, amitriptyline, ibuprofen and diazepam. A recent systematic review and meta-analysis of published studies demonstrated an increased risk of dementia among users of proton pump inhibitors (e.g., omeprazole) and described the possible molecular basis of this association [46]. There is some biological plausibility to the hypothesis that proton pump inhibitors can cross the blood-brain barrier [47]. They may increase both production [48] and degradation [49] of amyloid, at least in animal models, and bind to tau [47]. There is also evidence of reduced levels of B12 and other nutrients among proton pump inhibitors users that could possibly relate to an increased risk of dementia [50]. Prescriptions of high-risk medications expose patients to frequent and severe adverse drug events. Alternative low-risk medications should be prescribed when available. There is, therefore, a need to move towards interventions that can improve the quality of medication prescriptions in all age groups [23].

The patterns of inappropriate prescriptions vary considerably within therapeutic classes. The most frequently reported PIM classes are psychotropic or cardiovascular drugs, since most PIM has been identified in these groups of drugs [23, 51]. Individuals with cognitive impairment and depression symptoms were at

increased risk of using antiarrhythmics, which should not be the first line of treatment of atrial fibrillation in the elderly. Amiodarone was the most widely used medication of this class and is associated with multiple toxicities such as thyroid disorders, QT prolongation and pulmonary disorders [6]. In the management of arrhythmias in the elderly, it is important to evaluate the risk and benefit of amiodarone and, when indicated, it is essential to monitor the process of its use to enable the prevention or early identification of adverse events.

There are previous evidence suggesting that patients with cognitive impairment and dementia have a higher risk for use of antidepressants with anticholinergic properties (e.g., amitriptyline) and anxiolytics (e.g., benzodiazepines) [52, 53]. Amitriptyline, the third most frequent active agent in our analysis, is often used to treat neuropathic pain. However, it is common to use this medication for psychiatric symptoms, such as a depressive mood or insomnia. The use of antidepressants may cause clinically relevant adverse effects due to their anticholinergic activity, and their ability to induce sedation and orthostatic hypotension, and to stimulate the central nervous system [6]. They should be used with caution, due to the damage they can cause in the psychomotor function, increasing the risk of falls and fractures [54]. Benzodiazepines also were often used in older adults for the treatment of insomnia, depression, or anxiety. But in older adults, they may increase sensitivity to benzodiazepines and decrease metabolism of long-acting agents; in general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle crashes in older adults [6]. In addition, they are used often to treat behavioral symptoms of dementia, despite the lack of evidence for their effectiveness [55].

Individuals with only depressive symptoms or with associated cognitive impairment have a greater chance of using medications classified as antihistamines. This finding is particularly worrisome because antihistamines present strong anticholinergic properties and are known to increase the risk of cognitive impairment and falls in older adults [6]. Furthermore, the risk of antihistamine use as a sleep aid may be particularly high in this population given the high prevalence of sleep disturbance in persons with dementia and depression [56]. Unfortunately, despite these risks, the use of non-prescription PIMs is indiscriminate and may go undetected.

We acknowledge that our study has limitations. Our results apply to the population belonging to FHS, that is, focused on those in primary health care, and thus may not be representative of the entire Brazilian population. The PIM pattern in our study is completely influenced by the medications available in the Brazilian Unified Health System (SUS). This is due to the striking characteristic of the studied population being individuals with SED conditions. The SUS list of available medicines is designed for the general population and the specifics of the elderly have not been considered. In order to assess health conditions, we used as a surrogate the data we thought to be the most reliable: the number of medications used, number of chronic diseases, and self-perceived health status. The lack of data on dosage (acetylsalicylic acid) and the form of release (insulin) could underestimate the consumption of PIM, since these were excluded from the analysis. The limitations of a cross-sectional and descriptive study should be considered, such as the lack of quality control of the information provided and the lack of cross-checks between variables, and the impossibility of establishing the temporality of the associated factors. Adjustments concerning the lifestyle and health data factors within the multinomial logistic regression models lessened these differences.

## **CONCLUSION**

This study has shown that PIM is prevalent in middle-aged people, a population previously under-researched, and elderly people. By targeting the aging population, the middle-aged individuals will be the focus for health provision in the future. The knowledge of the pharmacoepidemiology of PIM is important information for the promotion of the rational use of medicines in primary health care. Cognitive impairment alone, or together with depressive symptoms, was a risk factor for a PIM prescription. Antiarrhythmics (classes I and III), centrally acting antiadrenergics, antihistamines, anxiolytics and antidepressants were the most commonly PIM class used. The prevention and recognition of PIM represent an area of concern in the delivery of healthcare. Conducting medication reviews is a method often recommended to identify and solve PIM, to optimize drug treatment and to improve patient health outcomes. These results could help health professionals and panel experts to plan future Brazilian criteria.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Ageing and health. Fact sheet N°404. 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/en/>.
2. Cooper JA, Ryan C, Smith SM, Wallace E, Bennett K, Cahir C, et al. The development of the PROMPT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments) criteria. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:484.
3. Cojutti P, Arnoldo L, Cattani G, Brusaferrò S, Pea F. Polytherapy and the risk of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) among elderly and very elderly patients in three different settings (hospital, community, long-term care facilities) of the Friuli Venezia Giulia region, Italy: are the very elderly at higher risk of PIPs? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(9):1070-8.
4. Vrdoljak D, Borovac JA. Medication in the elderly - considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Med Acad.* 2015;44(2):159-68.
5. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O. Potentially inappropriate medication use in older patients in Swiss managed care plans: prevalence, determinants and association with hospitalization. *PLoS One.* 2014;9(8):e105425.
6. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American geriatrics society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-46.
7. Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr.* 2011;11:79.
8. Lucchetti G, Lucchetti AL. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;68:55-61.
9. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(31-32):543-51.
10. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M; FORTA authors/expert panel members. Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31(2):131-40.
11. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA., The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(7):861-75.

12. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8.
13. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:37-43.
14. Gutzmann H, Qazi A. Depression associated with dementia. *Z Gerontol Geriatr*. 2015;48(4):305-11.
15. Alic A, Pranjić N, Ramić E. Polypharmacy and decreased cognitive abilities in elderly patients. *Med Arh*. 2011;65(2):102-5.
16. Lee D, Martini N, Moyes S, Hayman K, Zolezzi M, Kerse N. Potentially inappropriate medication use: the Beers' Criteria used among older adults with depressive symptoms. *J Prim Health Care*. 2013;5(3):182-90.
17. Disalvo D, Luckett T, Agar M, Bennett A, Davidson PM. Systems to identify potentially inappropriate prescribing in people with advanced dementia: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2016;16:114.
18. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778-97.
19. Macinko J, Harris MJ. Brazil's family health strategy--delivering community-based primary care in a universal health system. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2177-81.
20. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2017. 2016. Available at: [https://www.whocc.no/filearchive/publications/2017\\_guidelines\\_web.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/2017_guidelines_web.pdf).
21. Leshner EL, Berryhill JS. Validation of the Geriatric Depression Scale--Short Form among inpatients. *J Clin Psychol*. 1994;50:256-60.
22. Stanley R, Kuruvilla A, Kumar S, Gayathri K, Mathews P, Abraham V, et al. The Vellore screening instruments and strategies for the diagnosis of dementia in the community. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(3):539-47.
23. Opondo D, Eslami S, Visscher S, de Rooij SE, Verheij R, Korevaar JC, et al. Inappropriateness of medication prescriptions to elderly patients in the primary care setting: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(8):e43617.

24. Oliveira MG, Amorin WW, Jesus SR, Rodrigues VA, Passos LC. Factors associated with potentially inappropriate medication use by the elderly in the Brazilian primary care setting. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(4):626-32.
25. Faustino CG, Passarelli MCG, Filho WJ. Potentially inappropriate medications among elderly Brazilian outpatients. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(1):19-26.
26. Cassoni TCJ, Corona LP, Romano-Lieber NS, Secoli SR, Duarte YAO, Lebrão ML. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos do Município de São Paulo, Brasil: Estudo SABE. *Cad Saude Publica*. 2014;30(8):1708-20.
27. Lopes LM, Figueiredo TP, Costa SC, Reis AM. Use of potentially inappropriate medications by the elderly at home. *Cien Saude Colet*. 2016;21(11):3429-38.
28. Cooper JA, Moriarty F, Ryan C, Smith SM, Bennett K, Fahey T, et al. Potentially inappropriate prescribing in two populations with differing socio-economic profiles: a cross-sectional database study using the PROMPT criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(5):583-91.
29. Willems S, De Maesschalck S, Deveugele M, Derese A, De Maeseneer J. Socio-economic status of the patient and doctor-patient communication: does it make a difference? *Patient Educ Couns*. 2005;56(2):139-46.
30. Smith SK, Dixon A, Trevena L, Nutbeam D, McCaffery KJ. Exploring patient involvement in healthcare decision making across different education and functional health literacy groups. *Soc Sci Med*. 2009;69(12):1805-12.
31. Mercer SW, Watt GC. The inverse care law: clinical primary care encounters in deprived and affluent areas of Scotland. *Ann Fam Med*. 2007;5:503-10.
32. Charlton J, Rudisill C, Bhattarai N, Gulliford M. Impact of deprivation on occurrence, outcomes and health care costs of people with multiple morbidity. *J Health Serv Res Policy*. 2013;18:215–23.
33. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, Saunders CL, Simpson CR, Abel GA. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):575-81.
34. McLean G, Gunn J, Wyke S, Guthrie B, Watt GC, Blane DN, et al. The influence of socioeconomic deprivation on multimorbidity at different ages: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2014;64(624):e440-7.

35. Bongue B, Naudin F, Laroche ML, Galteau MM, Guy C, Guéguen R, et al. Trends of the potentially inappropriate medication consumption over 10 years in older adults in the East of France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(12):1125-33.
36. Brekke M, Hunskaar S, Straand J. Self-reported drug utilization, health, and lifestyle factors among 70-74 year old community dwelling individuals in Western Norway. The Hordaland Health Study (HUSK). *BMC Public Health.* 2006;6:121.
37. Richardson K, Kenny RA, Bennett K. The effect of free health care on polypharmacy: a comparison of propensity score methods and multivariable regression to account for confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(6):656-65.
38. Bradley MC, Fahey T, Cahir C, Bennett K, O'Reilly D, Parsons C, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a cross-sectional study using the Northern Ireland Enhanced Prescribing Database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(10):1425-33.
39. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD008165.
40. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many. *Drug Saf.* 2016;39(2):109-16.
41. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Ten-year trajectory of potentially inappropriate medications in very old women: importance of cognitive status. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(2):258-63.
42. Weston AL, Weinstein AM, Barton C, Yaffe K. Potentially inappropriate medication use in older adults with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65:318-21.
43. Toscani F, Di Giulio P, Villani D, Giunco F, Brunelli C, Gentile S, et al. Treatments and prescriptions in advanced dementia patients residing in long-term care institutions and at home. *J Palliat Med.* 2013;16(1):31-7.
44. Sönerstam E, Sjölander M, Gustafsson M. An evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 [Epub ahead of print].
45. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between benzodiazepine use and dementia: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;10(5):e0127836.

46. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Ungprasert P. Proton pump inhibitors and risk of dementia. *Ann Transl Med.* 2016;4(12):240.
47. Rojo LE, Alzate-Morales J, Saavedra IN, Davies P, Maccioni RB. Selective interaction of lansoprazole and astemizole with tau polymers: potential new clinical use in diagnosis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(2):573-589.
48. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter LM, Multhaup G, Lleó A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One.* 2013;8(3): e58837.
49. Fallahzadeh MK, Borhani Haghghi A, Namazi MR. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(2):125-6.
50. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013;310(22):2435-42.
51. Schubert I, Küpper-Nybelen J, Ihle P, Thürmann P. Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(7):719-27.
52. Johnell K. Inappropriate drug use in people with cognitive impairment and dementia: A systematic review. *Curr Clin Pharmacol.* 2015;10:178-84.
53. Cross AJ, George J, Woodward MC, Ames D, Brodaty H, Ilomaki J, et al. Potentially inappropriate medications and anticholinergic burden in older people attending memory clinics in Australia. *Drugs Aging.* 2016;33:37-44.
54. Vitry AI, Hoile AP, Gilbert AL, Esterman A, Luszcz MA. The risk of falls and fractures associated with persistent use of psychotropic medications in elderly people. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50(3):e1-e4.
55. Tampi RR, Tampi DJ. Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014;29:565-74.
56. Thorpe JM, Thorpe CT, Kennelty KA, Gellad WF, Schulz R. The impact of family caregivers on potentially inappropriate medication use in noninstitutionalized older adults with dementia. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(4):230-41.

**Table 1.** Potentially Inappropriate Medication (PIM) according to the sociodemographic variables in the PENCE study (N = 2,350).

VARIABLES	POPULATION	PIM-RECIPIENTS		PIM NUMBER	
	N (%)	%	P	M ± SD	P
Gender					
Male	693 (29.5)	66.1	0.672*	2.01 ± 0.95	0.656#
Female	1657 (70.5)	65.2		1.98 ± 1.06	
Age (years)					
55 - 59	494 (21.3)	63.0	0.001 <sup>§</sup>	1.94 ± 1.02	0.663 <sup>&amp;</sup>
60 - 69	986 (42.6)	62.5		2.00 ± 1.08	
70 - 79	600 (25.9)	69.5		2.03 ± 1.02	
≥80	235 (10.2)	72.3		1.96 ± 0.88	
Education (years)					
0	257 (11.2)	59.6	0.005 <sup>§</sup>	2.00 ± 1.08	0.500 <sup>&amp;</sup>
1 - 3	604 (26.3)	64.7		2.05 ± 1.04	
4 - 7	842 (36.7)	66.4		1.95 ± 0.96	
≥8	580 (25.3)	69.3		2.01 ± 1.10	
Marital status					
Single	385 (16.9)	62.3	0.411*	1.91 ± 1.00	0.551 <sup>&amp;</sup>
Married/stable union	994 (43.5)	66.1		1.99 ± 1.01	
Divorced	251 (11.0)	68.5		2.03 ± 1.18	
Widowed	654 (28.6)	65.6		2.03 ± 1.01	
Living with partner					
No	1073 (50.1)	65.5	0.966*	2.00 ± 1.04	0.855 <sup>#</sup>
Yes	1067 (49.9)	65.6		1.99 ± 1.01	
Individual income (minimum wage)					
0	195 (9.6)	62.1	0.477 <sup>§</sup>	1.99 ± 1.02	0.851 <sup>&amp;</sup>
<1	1002 (49.5)	67.8		2.04 ± 1.04	
≥1 - 2	612 (30.2)	67.3		1.99 ± 1.01	
≥2	215 (10.6)	60.0		2.02 ± 1.03	
Family income (minimum wage)					
<1	554 (29.4)	67.0	0.821 <sup>§</sup>	1.99 ± 1.04	0.560 <sup>&amp;</sup>
≥1 - 3	1078 (57.2)	65.8		2.02 ± 1.03	
≥3	252 (13.4)	66.7		2.10 ± 1.06	
TOTAL POPULATION	2350 (100)	65.4		1.99 ± 1.03	

\*Pearson's chi-square test; <sup>§</sup>Chi-square test for linear tendency; <sup>#</sup>Student *t* test; <sup>&</sup>One way ANOVA. M: mean; SD: standard deviation; CI: confidence interval. Minimum wage USD 280,00.

**Table 2.** Potentially Inappropriate Medication (PIM) according to the lifestyle and health variables in the PENCE study (N = 2,350).

VARIABLES	POPULATION	PIM-RECIPIENTS		PIM NUMBER	
	N (%)	%	P	M ± DP	P
Smoker					
No (never)	976 (43.2)	63.8		1.98 ± 1.02	
Ex-smoker	852 (37.7)	68.7	0.072*	2.03 ± 1.03	0.402&
Yes	430 (19.0)	64.2		1.94 ± 1.04	
Alcohol use					
No	1716 (78.1)	67.8		1.99 ± 1.03	
Yes	482 (21.9)	59.8	0.001*	1.97 ± 1.00	0.699#
Self-perceived health					
Great/Good	913 (39.3)	55.0		1.80 ± 0.93	
Regular	1179 (50.7)	70.9	<0.001\$	2.04 ± 1.01	<0.001&
Poor/Very poor	234 (10.1)	78.6		2.29 ± 1.25	
Number of chronic diseases					
0	257 (11.3)	53.7		1.57 ± 0.86	
1	877 (38.4)	53.7		1.72 ± 0.93	
2	623 (27.3)	71.4	<0.001\$	2.07 ± 1.00	<0.001&
≥3	524 (23.0)	84.5		2.37 ± 1.08	
Number of drugs					
1 - 2	623 (26.5)	31.3		1.22 ± 0.45	
3 - 4	721 (30.7)	59.9	<0.001\$	1.60 ± 0.70	<0.001&
≥5 (Polypharmacy)	1006 (42.8)	90.6		2.34 ± 1.09	
Depression and/or cognitive deficit					
Normal	1305 (56.0)	60.1		1.91 ± 0.95	
GDS-15 (A)	548 (23.5)	70.4		2.13 ± 1.15	
Vellore (A)	180 (7.7)	72.2	<0.001*	1.86 ± 0.85	0.001&
GDS-15 (A) + Vellore (A)	296 (12.7)	77.7		2.09 ± 1.12	
TOTAL POPULATION	2350 (100)	65.4		1.99 ± 1.03	

\*Pearson's chi-square test; \$Chi-square test for linear tendency; #Student *t* test; &One way ANOVA. M: mean; SD: standard deviation; CI: confidence interval; GDS: Geriatric Depression Scale (15 items); (A): altered (GDS-15 ≥6 points and Vellore Impaired).

**Table 3.** Multivariate analysis of the factors associated with Potentially Inappropriate Medication (PIM) in the PENCE study (N = 2,350).

VARIABLES	PIM-RECIPIENTS		
	OR	IC 95%	P
Smoker			
No (never)	1		
Ex-smoker	1.059	(1.001 - 1.120)	0.044
Yes	1.097	(1.016 - 1.184)	0.018
Self-perceived health			
Great/Good	1		
Regular	1.085	(1.019 - 1.156)	0.011
Poor/Very poor	1.070	(0.980 - 1.169)	0.130
Number of drugs			
1 - 2	1		
3 - 4	1.883	(1.648 - 2.152)	<0.001
≥5 (Polypharmacy)	2.798	(2.478 - 3.160)	<0.001
Depression and/or cognitive deficit			
Normal	1		
GDS-15 (A)	1.024	(0.960 - 1.091)	0.473
Vellore (A)	1.139	(1.034 - 1.256)	0.009
GDS-15 (A) + Vellore (A)	1.121	(1.041 - 1.208)	0.002

Regression logistic multinomial. OR: odds ratio; CI: confidence interval; GDS: Geriatric Depression Scale (15 items); (A): altered (GDS-15 ≥6 points and Vellore Impaired).

**Table 4.** Prevalence of the potentially inappropriate medication (PIM) according ATC classification by total population and PIM-recipients.

<b>ATC</b>	<b>MEDICATION</b>	<b>N</b>	<b>% POPULATION (2350)</b>	<b>% PIM-RECIPIENTS (1530)</b>
A02BC01	Omeprazole	599	25.5	39.2
A10BB01	Glibenclamide	208	8.9	13.6
N06AA09	Amitriptyline	143	6.1	9.3
M01AE01	Ibuprofen	130	5.5	8.5
N05BA01	Diazepam	102	4.3	6.7
N03AE01	Clonazepam	71	3.0	4.6
C01AA05	Digoxin	50	2.1	3.3
M01AB05	Diclofenac	39	1.7	2.5
N06AA02	Imipramine	37	1.6	2.4
C02CA04	Doxazosin	29	1.2	1.9

PIM: Potentially Inappropriate Medication.

**Table 5.** Prevalence of Potentially Inappropriate Medication (PIM), according to their pharmacology class, among individuals who exhibit signs and symptoms of depression (GDS-15) and/or cognitive deficit (Vellore).

ATC	VARIABLE	NORMAL		GDS-15 (A)		VELLORE(A)		GDS-15 (A) + VELLORE(A)	
		n (%)	n (%)	OR (CI 95%)	n (%)	OR (CI 95%)	n (%)	OR (CI 95%)	
A02B	Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux	305 (38.9)	168 (43.5)	1.088 (0.829 - 1.428)	44 (33.8)	0.746 (0.494 - 1.126)	87 (37.8)	0.915 (0.653 - 1.283)	
A10B	Blood glucose lowering drugs, excl. Insulins	120 (15.3)	52 (25.0)	0.861 (0.590 - 1.259)	15 (11.5)	0.711 (0.391 - 1.294)	21 (9.1)	0.530 (0.309 - 0.907)***	
C01A	Cardiac glycosides	19 (2.4)	18 (4.7)	1.741 (0.861 - 3.521)	5 (3.8)	1.868 (0.674 - 5.181)	7 (3.0)	1.286 (0.489 - 3.383)	
C01B	Antiarrhythmics, class i and iii	3 (0.4)	4 (1.0)	3.590 (0.776 - 16.614)	1 (0.8)	2.098 (0.215 - 20.492)	6 (2.6)	11.142 (2.581 - 48.094)**	
C02A	Antiadrenergic agents, centrally acting	7 (0.9)	11 (2.8)	3.629 (1.346 - 9.783)***	1 (0.8)	0.883 (0.107 - 7.269)	3 (1.3)	1.714 (0.419 - 7.008)	
C02C	Antiadrenergic agents, peripherally acting	17 (2.2)	4 (1.0)	0.497 (0.152 - 1.622)	4 (3.1)	1.486 (0.485 - 4.556)	3 (1.3)	0.591 (0.151 - 2.310)	
M01A	Antiinflammatory and antirheumatic, non-steroids	86 (11.0)	41 (10.6)	0.894 (0.581 - 1.374)	14 (10.8)	0.992 (0.541 - 1.818)	28 (12.2)	1.058 (0.638 - 1.753)	
M03B	Muscle relaxants, centrally acting agents	20 (2.6)	10 (2.6)	0.772 (0.324 - 1.841)	1 (0.8)	0.284 (0.037 - 2.164)	6 (2.6)	0.596 (0.200 - 1.777)	
N03A	Antiepileptics	32 (4.1)	28 (7.3)	1.617 (0.926 - 2.826)	6 (4.6)	1.101 (0.449 - 2.699)	19 (8.3)	1.741 (0.911 - 3.329)	
N05B	Anxiolytics	38 (4.8)	36 (9.3)	1.470 (0.877 - 2.463)	9 (6.9)	1.319 (0.595 - 2.922)	34 (14.8)	2.833 (1.652 - 4.857)*	
N06A	Antidepressants	78 (9.9)	50 (13.0)	1.379 (0.922 - 2.062)	13 (10.0)	0.989 (0.529 - 1.850)	47 (20.4)	2.275 (1.459 - 3.549)*	
R06A	Antihistamines for systemic use	6 (0.8)	15 (3.9)	5.334 (1.932 - 14.726)**	1 (0.8)	0.996 (0.118 - 8.410)	6 (2.6)	3.564 (1.040 - 12.209)***	

OR: odds ratio; CI: confidence interval; GDS-15: Geriatric Depression Scale abbreviate (15 itens). Regression logistic multinomial. As reference was used the patients who did not present any changes in the GDS-15 and Vellore instruments. The p-values were adjusted by the variables of: smoker, self-perceived health, and number of drugs.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É indiscutível a necessidade do sistema público de saúde de atender a demanda crescente da população que está envelhecendo. Pesquisas de qualidade na assistência primária à saúde que avaliem a utilização de medicamentos representam uma importante dimensão a ser considerada. Essa afirmação assenta-se na carência de trabalhos sistemáticos produzidos nesses locais e na elevada importância desse setor como um serviço essencial e uma porta de entrada para grande parcela da população.

É um verdadeiro desafio administrar a terapia adequada, principalmente para os pacientes idosos, pois existe um número enorme de variáveis que podem influenciar significativamente na eficácia, na segurança e nas ações dos medicamentos e ser responsáveis pelo desencadeamento de efeitos adversos. A presença das alterações fisiológicas em decorrência do envelhecimento e a multimorbidade fazem essa população mais susceptível à exposição à polifarmácia. Outra dificuldade é a grande utilização de MPI, que são responsáveis por graves desfechos negativos e estão associados com o aumento da mortalidade. Tais demandas encontradas são de extrema preocupação, mas trazem com elas a exposição de problemas de alta relevância para a saúde pública, podendo ser um ponto de partida para novas ações estratégicas na área dos medicamentos.

O presente estudo propôs ainda um avanço nos estudos de farmacoepidemiologia, examinando algumas lacunas na literatura relacionada a adultos de meia-idade e a características socioeconômicas desfavoráveis de privação de renda e baixo nível de alfabetização.

Outro enfoque dado ao estudo é a associação da polifarmácia e da utilização de MPI pelos indivíduos com sinais e sintomas de depressão e déficit cognitivo. Em geral, ao se comparar dados de saúde e utilização de medicamentos entre indivíduos com demência e depressão de diferentes países, percebe-se a falta de indicadores da população brasileira. A investigação dessas doenças pode tornar-se um importante condutor para políticas preventivas mais eficazes na área de saúde mental, bem como auxiliar no prognóstico dessas complicações.

Foram encontrados resultados importantes que podem contribuir para o conhecimento científico e estimular a busca de maior aprofundamento dos achados ou mesmo a sua replicação em outras instituições. Também se evidencia a

importância e o protagonismo de profissionais da área da saúde, fundamentais na identificação de problemas relacionados ao uso de medicamentos. Almejamos que este conhecimento possa contribuir para o aperfeiçoamento das ações públicas de saúde e, com isso, otimizar e adequar os tratamentos, melhorando a qualidade de vida da população que está envelhecendo.

## 8 CONCLUSÕES

O presente estudo descreve informações farmacoepidemiológicas importantes no âmbito da saúde primária pelo modelo da ESF. A ocorrência de polifarmácia e o uso de MPI e a associação com dados sociodemográficos, hábitos de vida e saúde e sinais e sintomas de depressão e déficit cognitivo foram identificados nos indivíduos de meia-idade e idosos. Nossa população tem como características principais viver em condições socioeconômicas desfavoráveis, principalmente pelas baixas renda e escolaridade observadas. A partir dos achados desta pesquisa, pode-se concluir que:

- A prevalência de polifarmácia foi elevada;
- A polifarmácia está fortemente associada com a maioria dos dados sociodemográficos e hábitos de vida e de saúde;
- O perfil de uso de medicamentos mais comum em todas as faixas etárias foi a polifarmácia, incluindo os indivíduos mais jovens (55-59 anos);
- Fatores relacionados a um maior risco de exposição à polifarmácia incluíram gênero feminino, idade (principalmente na faixa etária dos 75-79 anos), escolaridade, ex-fumantes, autopercepção de saúde regular/má/péssima e presença de doenças crônicas como hipertensão, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, doença coronariana e doença cerebrovascular;
- A presença de sintomas positivos de depressão está associada com um maior risco de polifarmácia;
- O fato de consumir álcool demonstrou-se como protetor para o uso de polifarmácia;
- A prevalência de MPI, avaliados segundo o critério de Beers, foi elevada;
- Em todas as faixas etárias foi observada uma grande prevalência de utilização de MPI, incluindo a dos indivíduos com 55 a 59 anos;
- Indivíduos com mais anos de estudos estão mais expostos ao uso de MPI;
- Hábitos de vida e indicadores de saúde estão associados com uma maior utilização de MPI;
- Um maior risco de utilização de MPI foi observado nos indivíduos ex-fumantes e atuais, com autopercepção de saúde regular, que utilizavam mais de três

medicamentos, principalmente os expostos à polifarmácia e com sinais e sintomas de déficit cognitivo isolado ou em associação com sintomas depressivos;

- O omeprazol, a glibenclamida, a amitriptilina, o ibuprofeno e o diazepam foram os principais MPI relatados;
- Os indivíduos com sinais e sintomas de déficit cognitivo e depressão apresentaram maior risco de utilização de MPI das seguintes classes farmacológicas: antiarrítmicos (classe I e III), ansiolíticos, antidepressivos e anti-histamínicos;
- Nos indivíduos com sintomas de depressão foi verificado um maior risco de utilização de MPI das classes antiadrenérgicos (ação central) e anti-histamínicos.

## REFERÊNCIAS

10/66 DRG. **The 10/66 Dementia Research Group**. 2015. Disponível em: <<http://www.alz.co.uk/1066/>>. Acesso em: 22 fev. 2016.

AGS. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 60, n. 4, p. 616-631, 2012.

AGS. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 63, n. 11, p. 2227-2246, 2015.

AGUIAR, P.M. et al. Avaliação de farmacoterapia de idosos residentes em instituições asilares no nordeste do Brasil. **Lat Am J Pharm**, v. 27, p. 454-459, 2008.

AHRENS, J. Combatting medication errors in home health. **Caring**, v. 22, n. 1, p. 56-59, 2003.

ALBINSKI, R.; KLESZCZEWSKA-ALBIŃSKA, A.; BEDYŃSKA, S. Geriatric Depression Scale (GDS). Validity and reliability of different versions of the scale-review. **Psychiatria Polska**, v. 45, n. 4, p. 555-562, 2011.

ALHAWASSI, T.M. et al. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. **Clinical interventions in aging**, v. 9, p. 2079-2086, 2014.

ANCELIN, M.L. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. **British Medical Journal**, v. 332, n. 7539, p. 455-459, 2006.

APA. American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. Washington: APA, 2013.

ARAÚJO, C.M.C.; MAGALHÃES, S.M.S.; CHAIMOWICZ, F. Uso de Medicamentos Inadequados e Polifarmácia entre Idosos do Programa Saúde da Família. **Lat Am J Pharm**, v. 29, n. 2, p. 178-184, 2010.

ARRUDA, L.M.D.; AVANSI, T.A. Analfabetismo na Terceira Idade: pesquisa do analfabetismo em Sinop-MT. **Revista Eventos Pedagógicos**, v. 5, n. 11, p. 435-442, 2014.

BALLARD, C. et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. **British Medical Journal**, v. 330, n. 7496, p. 874, 2005.

BARKER, M.J. et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. **CNS Drugs**, v. 18, n. 1, p. 37-48, 2004.

BASGER, B.J.; CHEN, T.F.; MOLES, R.J. Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians: Development of a prescribing indicators tool. **Drugs and Aging**, v. 25, n. 9, p. 777-793, 2008.

BAYON, A.R.; SAMPEDRO, F.G. Inappropriate treatments for patients with cognitive decline. **Neurologia**, v. 29, n. 9, p. 523-532, 2014.

BEERS, M.H. et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. **American Medical Association**, v. 151, n. 9, p. 1825-1832, 1991.

BEERS, M.H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. **Archives of Internal Medicine**, v. 157, n. 14, p. 1531-1536, 1997.

BELL, J.S. et al. Anticholinergic and sedative medicines - prescribing considerations for people with dementia. **Australian Family Physician**, v. 41, p. 45-49, 2012.

BELLEVILLE, G. Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the national population health survey. **Canadian Psychiatric Association**, v. 55, n. 9, p. 558-567, 2010.

BENARD-LARIBIERE, A. et al. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 29, n. 1, p. 106-111, 2015.

BERTOLDI, A.D. et al. Perfil sociodemográfico dos usuários de medicamentos no Brasil: resultados da PNAUM 2014. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, suppl. 2, p. 5s, 2016.

BILLIOTI DE GAGE, S. et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. **British Medical Journal**, v. 345, p. e6231, 2012.

BILLIOTI DE GAGE, S. et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. **British Medical Journal**, v. 349, g5205, 2014.

BISHARA, D.; HARWOOD, D. Safe prescribing of physical health medication in patients with dementia. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 29, n. 12, p. 1230-1241, 2014.

BLANCO-REINA, E. et al. Optimizing elderly pharmacotherapy: polypharmacy vs. undertreatment. Are these two concepts related? **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 2, p. 199-207, 2015.

BOEUF-CAZOU, O. et al. Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: the VISAT cohort. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 10, p. 1045-1052, 2011.

BORGES FILHO, J.C. **Fatores associados à demência e ao déficit cognitivo em idosos atendidos pela Estratégia de Saúde da Família no Município de Porto Alegre**. 2013. 127 p. Dissertação (Mestrado em Gerontologia Biomédica) – Instituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

BOTTINO, C.M.C. et al. Differential diagnosis between dementia and psychiatric disorders. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5, n. 4, p. 288-296, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cadernos de Atenção Básica**. Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa. Brasília: Ministério da Saúde. 2007. 192 p. Disponível em: <file:///C:/Users/13190333/Downloads/013-CAB\_19\_Envelhecimento\_Saude\_Pessoa\_Idosa.pdf>. Acesso em: 18 fev. 2016.

\_\_\_\_\_. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012**. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html)>. Acesso em: 1 fev. 2016.

\_\_\_\_\_. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013**. Percepção do Estado de Saúde, Estilo de Vida e Doenças Crônicas. Rio de Janeiro: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, 2014. Disponível em:

<<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>>. Acesso em: 4 out. 2016.

BREKKE M.; HUNSKAAR, S.; STRAAND, J. Self-reported drug utilization, health, and lifestyle factors among 70-74 year old community dwelling individuals in Western Norway. The Hordaland Health Study (HUSK). **BMC Public Health**, v. 6, p. 121, 2006.

BRETANHA, A.F. et al. Sintomas depressivos em idosos residentes em áreas de abrangência das Unidades Básicas de Saúde da zona urbana de Bagé, RS. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2015.

BRUNONI, A.R. et al. Patterns of benzodiazepine and antidepressant use among middle-aged adults. The Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **Journal of Affective Disorders**, v. 151, n. 1, p. 71-77, 2013.

CABALLERO, J. et al. Cognitive effects of atypical antipsychotics in patients with Alzheimer's disease and comorbid psychiatric or behavioral problems: a retrospective study. **Clinical Therapeutics**, v. 28, n. 10, p. 1695-1700, 2006.

CADOGAN, C.A.; RYAN, C.; HUGHES, C.M. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many. **Drug Safety**, v. 39, n. 2, p. 109-116, 2016.

CAHIR, C. et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 5, p. 543-552, 2010.

CAHIR, C. et al. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, p. 201-210, 2014.

CAHIR, C.; MORIARTY, F.; TELJEUR, C. Potentially inappropriate prescribing and vulnerability and hospitalization in older community-dwelling patients. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, p. 1546-1554, 2014.

CAMPBELL, K.E. et al. A comparison of Geriatric Depression Scale scores in older Australian and Japanese women. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, 2016. [Epub ahead of print]

CANÇADO, F.A.X; ALANIS, L.M.; HORTA, M.L. Envelhecimento Cerebral. In: FREITAS, E.V.; PY, L. (Ed). **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 135-152.

CARRERA-LASFUENTES, P. et al. Consumo de medicamentos en población adulta: influencia del autoconsumo. **Atencion primaria**, v. 45, n. 10, p. 528-535, 2013.

CARVALHO, M.F.C. et al. Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo - Estudo SABE. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 4, p. 817-827, 2012.

CASTELO, M.S. et al. Validity of the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS) among primary care patients. **International Psychogeriatrics**, v. 22, n. 1, p. 109-113, 2010.

CHANG, C.B. et al. Potentially inappropriate medications in geriatric outpatients with polypharmacy: application of six sets of published explicit criteria. **Br J Clin Pharmacol**, v. 72, n. 3, p. 482-489, 2011.

CHANG, C.B. et al. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 21, n. 12, p. 1269-1279, 2012.

CIULLA, L. et al. Suicide risk in the elderly: data from Brazilian public health care program. **Journal of Affective Disorders**, v. 152-154, p. 513-516, 2014.

COLASANTI, V. et al. Tests for the evaluation of depression in the elderly: a systematic review. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 50, p. 227-230, 2010.

COOPER, C. et al. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Psychiatry**, v. 172, p. 323-334, 2015.

CORRER, C.J. et al. Riscos de problemas relacionados com medicamentos em pacientes de uma instituição geriátrica. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 1, p. 55-62, 2007.

COSTA, K.S.; FRANCISCO, P.M.S.B.; BARROS, M.B.A. Utilização e fontes de obtenção de medicamentos: um estudo de base populacional no Município de

Campinas, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 1, p. e00067814, 2016.

COSTA, SC. Avaliação da prescrição de medicamentos para idosos internados em serviço de clínica médica do sistema único de saúde em um hospital público universitário brasileiro. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

DALA CORTE, R.R.; SILVA, A.A. Contextualizando as síndromes geriátricas. In: MORIGUCHI Y. et al. (Ed). **Entendendo as síndromes geriátricas**. Porto Alegre: EdiPUCRS, 2013. p. 13-26.

DE DEYN, P.P. et al. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: a pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double-blind trials in nursing home residents treated with risperidone. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 107, n. 6, p. 497-508, 2005.

DELAFUENTE, J.C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. **The Consultant Pharmacist**, v. 23, n. 4, p. 324-334, 2008.

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

DEVANAND, D.P.; SCHULTZ, S.K. Consequences of antipsychotic medications for the dementia patient. **The American Journal of Psychiatry**, v. 168, p. 767-769, 2011.

DEVSHI, R. et al. Prevalence of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Individuals with Learning Disabilities. **Diagnostics (Basel)**, v. 5, n. 4, p. 564-576, 2015.

DORSZEWSKA, J. Cell biology of normal brain aging: synaptic plasticity-cell death. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 25, n. 1, p. 25-34, 2013.

DUERDEN, M.; AVERY, T.; PAYNE, R. **Polypharmacy and medicines optimisation: making it safe and sound**. 2013. Disponível em: <[http://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-12/35099-prilozhenie\\_1-3\\_k\\_informacionnomu\\_pismu\\_2.pdf](http://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-12/35099-prilozhenie_1-3_k_informacionnomu_pismu_2.pdf)>. Acesso em: 15 mar. 2017.

DUKART, J.; SCHROETER, M.L.; MUELLER, K. Age correction in dementia – matching to a healthy brain. **Public Library of Science One**, v. 6, n. 7, p. e22193, 2011.

ELLUL, J. et al. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 78, n. 3, p. 233-239, 2007.

ELMSTÅHL, S.; LINDER, H. Polypharmacy and Inappropriate Drug Use among Older People - a Systematic Review. **Healthy Aging & Clinical Care in the Elderly**, v. 5, p. 1-8, 2013.

ENGROFF, P. et al. Iatrogenia. In: MORIGUCHI, Y. et al. (Ed). **Entendendo as Síndromes Geriátricas**. Porto Alegre: EdiPUCRS, 2013. p. 129-146.

FAUSTINO, CG. Medicamentos potencialmente inapropriados prescritos a idosos ambulatoriais. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo 2010.

FICK, D.M. et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 22, p. 2716-2724, 2003.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.

FORNARI, L.H.T. et al. As diversas faces da síndrome demencial: como diagnosticar clinicamente? **Scientia Medica**, v. 20, n. 2, p. 185-193, 2010.

FRIEND, DG. Polypharmacy; multiple-ingredient and shotgun prescriptions. **The New England Journal of Medicine**, v. 260, p. 1015-1018, 1959.

FRIES, A.T.; PEREIRA, D.C. Teorias do envelhecimento humano. **Revista Contexto & Saúde**, v. 10, n. 20, p. 527-514, 2011.

GALLAGHER, P.F.; O'CONNOR, M.N.; O'MAHONY, D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 89, p. 845-854, 2011.

GALLACHER, J. et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 66, n. 10, p. 869-873, 2012.

GALLUCCI, N.J.; TAMELINI, M.G.; FORLENZA, O.V. The Differential Diagnosis of Dementia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 3, p. 119-130, 2005.

GALVÃO, T.F. et al. Medication use in adults living in Brasilia, Brazil: a cross-sectional, population-based study. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 23, n. 5, p. 507-514, 2014.

GANGULI, M. Depression, cognitive impairment and dementia: Why should clinicians care about the web of causation? **Indian Journal of Psychiatry**, v. 51, n. Suppl 1, p. S29-34, 2009.

GIRON, M.S. et al. The appropriateness of drug use in an older nondemented and demented population. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 49, n. 3, p. 277-283, 2001.

GNJIDIC, D. et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 65, p. 989-995, 2012.

GORZONI, M.L.; FABBRI, R.M.A.; PIRES, S.L. Critérios de Beers-Fick e Medicamentos Genéricos no Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 4, p. 353-356, 2008.

GRAY, S.L. et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. **British Medical Association**, v. 352, p. i90, 2016.

GRIMMSMANN, T.; HIMMEL, W. Polypharmacy in primary care practices: an analysis using a large health insurance database. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 18, n. 12, p. 1206-1213, 2009.

GUARALDO, L. et al. Inappropriate medication use among the elderly: A systematic review of administrative databases. **BMC Geriatrics**, v. 11, p. 79, 2011.

GUÉNETTE, L.; MOISAN, J. Elderly people's knowledge of the purpose of their medicines. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v. 9, n. 1, p. 49-57, 2011.

GULLICH, I.; DURO, S.M.S.; CESAR, J.A. Depressão entre idosos: um estudo de base populacional no Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 4, p. 691-701, 2016.

HAIDER, S.I. et al. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 57, n. 1, p. 62-69, 2009.

HILMER, S.N.; GNJIDIC, D.; ABERNETHY, D.R. Pharmacoepidemiology in the postmarketing assessment of the safety and efficacy of drugs in older adults. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 67, p. 181e8, 2012.

HOLT, S.; SCHMIEDL, S.; THURMANN, P.A. Potentially inappropriate medications in the elderly: The PRISCUS list. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 107, n. 31-32, p. 543-551, 2010.

HOVSTADIUS, B.; ASTRAND, B.; PETERSSON G. Assessment of regional variation in polypharmacy. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 19, n. 4, p. 375-383, 2010.

HOVSTADIUS, B.; PETERSSON, G. Factors leading to excessive polypharmacy. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 28, p. 159-172, 2012.

HOWLAND, R.H. Effects of aging on pharmacokinetic and pharmacodynamic drug processes. **Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services**, v. 47, n. 10, p. 15-18, 2009.

HUERTA-RAMÍREZ, R. et al. Diagnosis delay in first episodes of major depression: a study of primary care patients in Spain. **Journal of Affective Disorders**, v. 150, n. 3, p. 1247-1250, 2013.

HUFFENBAECHER P.; VARALLO, F.R.; MASTROIANNI, P.C. Medicamentos inadequados para idosos na estratégia da saúde da família. **Rev Ciênc Ext**, v. 8, n. 3, p. 56-67, 2012.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Indicadores Sociais Municipais**: uma análise dos resultados do universo do Censo Demográfico. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv54598.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2016.

\_\_\_\_\_. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Síntese de indicadores sociais, uma análise das condições de vida da população brasileira**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2012. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv62715.pdf>>. Acesso em: 16 fev. 2016.

\_\_\_\_\_. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estudos e Análises. Informação Demográfica e Socioeconômica número 3. **Mudança demográfica no Brasil no início do século XXI**. Subsídios para projeções da população. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2015. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv93322.pdf>>. Acesso em: 19 fev. 2016.

ILOMÄKI, J. et al. Alcohol consumption and tobacco smoking among community-dwelling older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. **Australasian Journal on Ageing**, v. 33, n. 3, p. 185-192, 2014.

IMFELD, P. et al. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. **Drug safety**, v. 38, n. 10, p. 909-919, 2015.

JACOB, K.S. Dementia assessment: A review of studies from Vellore and perspectives. **The National Medical Journal of India**, v. 27, n. 2, p. 95-98, 2014.

JESSEN, F. et al. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 260, n. 2, p. 111-115, 2010.

JOHNELL, K.; FASTBOM, J. The use of benzodiazepines and related drugs amongst older people in Sweden: associated factors and concomitant use of other psychotropics. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 24, n. 7, p. 731-738, 2009.

JYRKKA, J. et al. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. **Drugs Aging**, v. 26, n. 12, p. 1039-1048, 2009.

KACHRU, N. et al. Potentially inappropriate anticholinergic medication use in older adults with dementia. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 55, n. 6, p. 603-612, 2015.

KANAGARATNAM, L. et al. Adverse drug reactions in elderly patients with cognitive disorders: A systematic review. **Maturitas**, v. 85, p. 56-63, 2016.

KIM, D.S.; HEO, S.I.; LEE, S.H. Development of a list of potentially inappropriate drugs for the Korean elderly using the Delphi method. **Healthcare Informatics Research**, v. 16, n. 4, p. 231-252, 2010.

KITCHING, D. Depression in dementia. **Australian Prescriber**, v. 38, n. 6, p. 209-211, 2015.

KOYAMA, A. et al. Ten-year trajectory of potentially inappropriate medications in very old women: importance of cognitive status. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 61, n. 2, p. 258-263, 2013.

KOYAMA, A. et al. Long-term cognitive and functional effects of potentially inappropriate medications in older women. **The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. 4, p. 423-429, 2014.

KRIPKE, D.F.; LANGER, R.D.; KLINE, L.E. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. **BMJ Open**, v. 2, n. 1, p. e000850, 2012.

KUHN-THIEL, A.M.; WEISS, C.; WEHLING, M. Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) list: A clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. **Drugs and Aging**, v. 31, n. 2, p. 131-140, 2014.

KUMAGAI, R.; ISEKI, E. Psychotropic medication of elderly patients. **Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine**, v. 70, n. 1, p. 140-144, 2012.

LADER, M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 2, p. 295-301, 2014.

LAGNAOUI, R. et al. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. **Age and Ageing**, v. 38, n. 2, p. 226-228, 2009.

LAI, S.W. et al. Association between polypharmacy and dementia in older people: a population-based case-control study in Taiwan. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 12, n. 3, p. 491-498, 2012.

LANGA, K.M.; LEVINE, D.A. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. **Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 23, p. 2551-2561, 2014.

LAROCHE, M.L.; CHARMES, J.P.; MERLE, L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 63, n. 8, p. 725-731, 2007.

LE COUTEUR, D.G.; MCLACHLAN, A.J.; DE CABO, R. Aging, drugs and drug metabolism. **The Journals of Gerontology**. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, v. 67, p. 137e9, 2012.

LIVINGSTON, G. et al. Antipsychotics and cognitive decline in Alzheimer's disease: the LASER-Alzheimer's disease longitudinal study. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 78, n. 1, p. 25-29, 2007.

LOPES, J.M. et al. Associação da depressão com as características sociodemográficas, qualidade do sono e hábitos de vida em idosos do Nordeste brasileiro: estudo seccional de base populacional. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 3, p. 521-531, 2015.

LOUREIRO, F.; FINGER, G.; GOMES, I. Tradução e Adaptação Cultural para o Português Brasileiro do Instrumento para Rastreamento Cognitivo Vellore. **Pan American Journal of Aging Research**, v. 3, n. 2, p. 47-52, 2015.

LOYOLA FILHO, A.I.; UCHOA, E.; LIMA-COSTA, M.F. A population based study on use of medication by the elderly in Greater Metropolitan Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, p. 2657-2667, 2006.

LUCCHETTI, G.; LUCCHETTI, A.L.G. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 68, p. 55-61, 2017.

LUPPA, M. et al. Depression and incident dementia. An 8-year population-based prospective study. **Public Library of Science One**, v. 8, n. 3, p. e59246, 2013.

MAGALHÃES, M.O.C. et al. Risk factors for dementia in a rural area of Northeastern Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 66, n. 2, p. 157-162, 2008.

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

MANFRIM, A.; SCHMIDT, S.L. Diagnóstico diferencial das demências. In: FREITAS, E.V.; PY, L. (Ed). **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 135-152.

MANN, E. et al. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: The Austrian consensus panel list. **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 124, n. 5-6, p. 160-169, 2012.

MARKOVIĆ-PEKOVIĆ, V.; ŠKRBIĆ, R. Long-term drug use and polypharmacy among the elderly population in the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina. **Vojnosanitetski pregled**, v. 73, n. 5, p. 435-441, 2016.

MCLACHLAN, A.J. et al. Clinical pharmacology of analgesic medicines in older people: impact of frailty and cognitive impairment. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, p. 351-364, 2011.

MCSHANE, R. et al. Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow up. **British Medical Journal**, v. 314, n. 7076, p. 266-270, 1997.

MEIER, F. et al. Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 24, n. 2, p. 176-186, 2015.

MIMICA MATANOVIC, S.; VLAHOVIC-PALCEVSKI, V. Potentially inappropriate medications in the elderly: A comprehensive protocol. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 8, p. 1123-1138, 2012.

MONASTERO, R. et al. Heterogeneity in risk factors for cognitive impairment, no dementia: population-based longitudinal study from the Kungsholmen Project. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 15, n. 1, p. 60-69, 2007.

MONTASTRUC, F. et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and

benzodiazepine drugs! **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 8, p. 1589-1597, 2013.

MORAES, E.N.; MORAES, F.L.; LIMA, S.P.P. Características biológicas e psicológicas do envelhecimento. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 20, n. 1, p. 67-73, 2010.

MORGAN, T.K. et al. A national census of medicines use: a 24-hour snapshot of Australians aged 50 years and older. **The Medical Journal of Australia**, v. 196, n. 1, p. 50-53, 2012.

MORTAZAVI, S.S. et al. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. **BMJ Open**, v. 6, n. 3, e010989, 2016.

MOURAO, R.J. et al. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, 2015. [Epub ahead of print].

MRC CFAS. The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Cognitive function and dementia in six areas of England and Wales: The distribution of MMSE and prevalence of GMS organicity level in the MRC CFA Study. **Psychological Medicine**, v. 28, p. 319-335, 1998.

MURA, T. et al. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the Three-city study. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 3, p. 212-223, 2013.

NASCIMENTO, N.M.R. **Estudo comparativo sobre a prevalência de declínio cognitivo entre dois grupos de idosos**. 2008. 57 p. Dissertação (Mestrado em Gerontologia Biomédica) – Instituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

NITRINI, R.C.P. et al. Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil: Avaliação Cognitiva e Funcional. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 63, n. 3-A, p. 720-727, 2005.

NOBILI, A. et al. Drug utilization and polypharmacy in an Italian elderly population: the EPIFARM-Elderly Project. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 20, n. 5, p. 488-496, 2011.

NOGUEIRA, E.L. et al. Screening for depressive symptoms in older adults in the Family Health Strategy, Porto Alegre, Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n. 3, p. 368-377, 2014.

NORDFJAERN, T. A population-based cohort study of anxiety, depression, sleep and alcohol outcomes among benzodiazepine and z-hypnotic users. **Addictive Behaviors**, v. 37, n. 10, p. 1151-1157, 2012.

NORDON, D.G. et al. Perda cognitiva em idosos. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 11, n. 3, p. 5-8, 2009.

O'MAHONY, D. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. **Age and Ageing**, v. 44, n. 2, p. 213-218, 2015.

OLIVEIRA, M.G. et al. Access of Brazilian elders to potentially inappropriate medications. **Revista de Atenção Primária à Saúde**, v. 14, n. 3, p. 258-265, 2011.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Technical Report Nº 498: International Drug Monitoring, The Role of National Centers**. 1972. Disponível em: <<https://www.who-umc.org/media/2680/who-technical-report-498.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2017.

\_\_\_\_\_. Organização Mundial da Saúde. **The introduction of a mental health component into primary health care**. 1990. Disponível em: <[http://www.who.int/mental\\_health/media/en/40.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/en/40.pdf)>. Acesso em: 22 fev. 2016.

\_\_\_\_\_. Organização Mundial da Saúde. **Ageing and Health Technical Report. A glossary of terms for community health care and services for older persons**. 2004. Disponível em: <[http://www.who.int/kobe\\_centre/ageing/ahp\\_vol5\\_glossary.pdf](http://www.who.int/kobe_centre/ageing/ahp_vol5_glossary.pdf)>. Acesso em: 24 fev. 2016.

\_\_\_\_\_. Organização Mundial da Saúde. **Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level: report by the Secretariat**. 2011. Disponível em: <[http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB130/B130\\_9-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB130/B130_9-en.pdf)>. Acesso em: 19 fev. 2017.

\_\_\_\_\_. Organização Mundial da Saúde. **Diagnosis of dementia**. 2012. Disponível em: <<file:///C:/Users/Nessa/Downloads/What%20should%20be%20the%20assessment%20process%20for%20the%20diagnosis%20of%20dementia-.pdf>>. Acesso em: 26 mar. 2017.

\_\_\_\_\_. Organização Mundial da Saúde. **The Global strategy and action plan on ageing and health 2016-2020**. 2015a. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/en/>>. Acesso em: 18 fev. 2017.

\_\_\_\_\_. Organização Mundial da Saúde. **Relatório mundial de envelhecimento e saúde**. 2015b. Disponível em: <<http://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2015/10/OMS-ENVELHECIMENTO-2015-port.pdf>>. Acesso em: 18 fev. 2017.

\_\_\_\_\_. Organização Mundial da Saúde. **Dementia**. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>>. Acesso em: 22 fev. 2017.

\_\_\_\_\_. Organização Mundial da Saúde. **ATC/DDD Index**. 2017. Disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>. Acesso em: 18 fev. 2017.

OSORIO, R. et al. Executive function in patients with late onset depression. **Actas Españolas de Psiquiatria**, v. 37, n. 4, p. 196-199, 2009.

PAPALEO NETTO, M.; PONTE, J.R. Envelhecimento: desafio na transição do século. In: NETTO, M.P. (Ed). **Gerontologia - A velhice e o envelhecimento em visão globalizada**. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 3-12.

PARADELA, E.M.P.; LOURENÇO, R.A.; VERAS, R.P. Validação da escala de depressão geriátrica em um ambulatório geral. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 6, p. 918-923, 2005.

PAYNE, R.A. et al. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, n. 5, p. 575-581, 2014.

PERGOLIZZI, J. et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). **Pain Practice**, v. 8, n. 4, p. 287-313, 2008.

POCKLINGTON, C. et al. The diagnostic accuracy of brief versions of the Geriatric Depression Scale: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, 2016. [Epub ahead of print]

PRÉVILLE, M. et al. Pattern of psychotropic drug use among older adults having a depression or an anxiety disorder: results from the longitudinal ESA study. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 56, n. 6, p. 348-357, 2011.

PRINCE, M. et al. Dementia diagnosis in developing countries: a cross cultural validation study. **Lancet**, v. 361, p. 909-917, 2003.

PRINCE, M. et al. Effects of education and culture on the validity of the Geriatric Mental State and its AGE-CAT algorithm. **British Journal of Psychiatry**, v. 185, p. 429-436, 2004.

PUGH, M.J. et al. Assessing potentially inappropriate prescribing in the elderly veterans affairs population using the HEDIS 2006 quality measure. **Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP**, v. 12, n. 7, p. 537-545, 2006.

PUUSTINEN, J. et al. Use of CNS medications and cognitive decline in the aged: a longitudinal population-based study. **BioMed Central Geriatrics**, v. 11, p. 70, 2011.

PUUSTINEN, J. et al. CNS medications as predictors of precipitous cognitive decline in the cognitively disabled aged: a longitudinal population-based study. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra**, v. 2, n. 1, p. 57-68, 2012.

RAINER, M. et al. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: efficacy, safety and cognitive function. **European Psychiatry**, v. 22, n. 6, p. 395-403, 2007.

RAMAGE-MORIN, P.L. Medication use among senior Canadians. **Health Reports**, v. 20, p. 37-44, 2009.

RAMOS, G.C. et al. Prevalência de sintomas depressivos e fatores associados em idosos no norte de Minas Gerais: um estudo de base populacional. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 64, n. 2, p. 122-131, 2015.

RAMOS, L.R. et al. Polifarmácia e polimorbidade em idosos no Brasil: um desafio em saúde pública. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, p. 9s, 2016. Suplemento n. 2.

RENOM-GUITERAS, A.; MEYER, G.; THURMANN, P. A. The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 7, p. 861-875, 2015.

RICHARDSON, K.; BENNETT, K.; KENNY, R.A. Polypharmacy including falls risk-increasing medications and subsequent falls in community-dwelling middle-aged and older adults. **Age Ageing**, v. 44, n. 1, p. 90-96, 2015.

RIKALA, M. et al. Psychotropic drug use in community-dwelling elderly people-characteristics of persistent and incident users. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 7, p. 731-739, 2011.

RIKER, G.I.; SETTER, S.M. Polypharmacy in older adults at home: what it is and what to do about it-implications for home healthcare and hospice. **Home Healthcare Nurse**, v. 30, p. 474-485, 2012.

ROCCA, P. et al. Risperidone, olanzapine and quetiapine in the treatment of behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: preliminary findings from a naturalistic, retrospective study. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 61, n. 6, p. 622-629, 2007.

ROGNSTAD, S. et al. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients: A modified Delphi study. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**, v. 27, n. 3, p. 153-159, 2009.

ROZENFELD, S.; FONSECA, M.J.M.; ACURCIO, F.A. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. **Pan American Journal of Public Health**, v. 23, p. 34-43, 2008.

SANTI, L.Q. Prescrição: o que levar em conta? In: OPAS/OMS. **Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica**. Brasília, v. 1, n. 14, agosto de 2016.

SECOLI, S.R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 1, p. 136-140, 2010.

SHAJI, K.S. et al. Revealing a hidden problem. An evaluation of a community dementia case-finding program from the Indian 10/66 dementia research network. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 17, p. 222-225, 2002.

SHALINI, M.; JOSHI, M. Study of polypharmacy and associated problems among elderly patients. **Internet Journal of Medical Update**, v. 7, p. 35-39, 2012.

SHEIK, J.; YESAVAGE, J. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. **Clinical Gerontologist**, n. 5, v. 1, p. 165-172, 1986.

SHI, S.; KLOTZ, U. Age-Related Changes in Pharmacokinetics. **Current Drug Metabolism**, v. 12, p. 601-610, 2011.

SINNIGE, J. et al. Inter-practice variation in polypharmacy prevalence amongst older patients in primary care. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 25, n. 9, p. 1033-1041, 2016.

SITTIRONNARIT, G. et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 31, n. 3, p. 173-178, 2011.

SKOOG, J. et al. Drugs prescribed by general practitioners according to age, gender and socioeconomic status after adjustment for multimorbidity level. **BMC Family Practice**, v. 15, p. 183, 2014.

SMITH, D.J. et al. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. **The British Journal of Psychiatry**, v. 199, n. 1, p. 49-56, 2011.

STANLEY, R. et al. The Vellore screening instruments and strategies for the diagnosis of dementia in the community. **International Psychogeriatrics**, v. 21, n. 3, p. 539-547, 2009.

STELLA, F. et al. Anti-dementia medications: current prescriptions in clinical practice and new agents in progress. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 6, n. 4, p. 151-165, 2015.

STINGL, J.C. et al. Individualized versus standardized risk assessment in patients at high risk for adverse drug reactions (IDrug) - study protocol for a pragmatic randomized controlled trial. **BMC Family Practice**, v. 17, p. 49, 2016.

SULTZER, D.L. et. al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. **The American Journal of Psychiatry**, v. 165, n. 7, p. 844-854, 2008.

TANNENBAUM, C. et al. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. **Drugs Aging**, v. 29, p. 639-658, 2012.

TEIXEIRA, I.N.D.A.O.; GUARIENTO, M.E. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 6, p. 2845-2857, 2010.

THYRIAN, J.R. et al. Depressive symptoms and depression in people screened positive for dementia in primary care - results of the Delphi-study. **International Psychogeriatrics**, v. 20, p. 1-9, 2016.

TRIFIRÒ, G.; SPINA, E. Age-related Changes in Pharmacodynamics: Focus on Drugs Acting on Central Nervous and Cardiovascular Systems. **Current Drug Metabolism**, v. 12, p. 611-620, 2011.

TROEN, B. R. The biology of aging. **The Mount Sinai Journal of Medicine**, v. 70, n. 1, p. 3-22, 2003.

ULRICH, L.E.F. et al. Early versus late-onset major depression in the elderly: a comparative study. **Pan American Journal of Aging Research**, v. 1, n. 1, p. 8-15, 2013.

VAN, R.P.; VERMEEREN, A.; RIEDEL, W.J. Cognitive domains affected by histamine H(1)-antagonism in humans: a literature review. **Brain Research Reviews**, v. 64, p. 263-282, 2010.

VAN DER HOOFT, C.S. et al. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria – a population-based cohort study. **Br J Clin Pharmacol**, v. 60, n. 2, p. 137-144, 2005.

VERDOUX, H.; LAGNAOUI, R.; BEGAUD, B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. **Psychological Medicine**, v. 35, n. 3, p. 307-315, 2005.

VERSTER, J.C.; VOLKERTS, E.R.; VERBATEN, M.N. Effects of alprazolam on driving ability, memory functioning and psychomotor performance: a randomized, placebo-controlled study. **Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 2, p. 260-269, 2002.

VIGEN, C.L. et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. **The American Journal of Psychiatry**, v. 168, n. 8, p. 831-839, 2011.

VRDOLJAK, D.; BOROVIAC, J.A. Medication in the elderly - considerations and therapy prescription guidelines. **Acta medica academica**, v. 44, n. 2, p. 159-168, 2015.

WALSH, K.A. et al. Improving the appropriateness of prescribing in older patients: a systematic review and meta-analysis of pharmacists' interventions in secondary care. **Age and Ageing**, v. 45, n. 2, p. 201-209, 2016.

WANG, R. et al. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80+: A Five-Year Follow-Up Study. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. e0142123, 2015.

WEINERT, B.; TIMIRAS, P. Invited review: theories of aging. **Journal of Applied Physiology**, v. 95, n. 4, p. 1706-1716, 2003.

WINIT-WATJANA, W.; SAKULRAT, P.; KESPICHAYAWATTANA, J. Criteria for high-risk medication use in Thai older patients. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 47, n. 1, p. 35-51, 2008.

WONG, H. et al. Associations between alcohol use, polypharmacy and falls in older adults. **Nursing Older People**, v. 28, n. 1, p. 30-36, 2016.

WU, C. S. et al. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 17, n. 7, p. 614-620, 2009.

WU, C. S. et al. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 19, n. 2, p. 151-159, 2011.

WUN, Y.T.; CHAN, C.S.; DICKINSON, J.A. Determinants of physicians' attitude towards prescribing. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 27, n. 1, p. 57-65, 2002.

XIONG, G.L. et al. Antipsychotic Use in a Diverse Population With Dementia: A Retrospective Review of the National Alzheimer's Coordinating Center Database.

**The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 27, n. 4, p. 326-332, 2015.

YESAVAGE, J.A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **Journal of Psychiatric Research**, v. 17, n. 1, p. 37-49, 1983.

ZHAN, C. et al. Potentially Inappropriate Medication Use in the Community-Dwelling Elderly. **JAMA**, v. 286, n. 22, p. 2823-2829, 2001.

## APÊNDICE A - Publicações durante o doutorado

### ARTIGOS PUBLICADOS:

- **Orientadores: Prof. Dr. Alfredo Cataldo Neto e Prof. Dr. Irenio Gomes (requisito para realização da Defesa de Tese)**

SGNAOLIN, V.; ENGROFF, P.; ANDRADE, C.P.; LOUREIRO, F.; NOGUEIRA, E.L.; CATALDO NETO, A.; GOMES, I. Patterns of chronic benzodiazepine use in the elderly. **Arch. Clin. Psychiatry** (QUALIS B1), v. 43, n. 4, p. 79-82, 2016.

---

### Original article

#### Patterns of chronic benzodiazepine use in the elderly

VANESSA SGNAOLIN<sup>1</sup>, PAULA ENGROFF<sup>2</sup>, CAMILA PEREIRA ANDRADE<sup>3</sup>, FERNANDA LOUREIRO<sup>1</sup>, EDUARDO LOPES NOGUEIRA<sup>1,4</sup>, ALFREDO CATALDO NETO<sup>1,4</sup>, IRENIO GOMES<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Post-Graduate Program in Biomedical Gerontology of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Institute of Geriatrics and Gerontology of PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup> Pharmacy College of PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>4</sup> Department of Psychiatry Hospital São Lucas of PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>5</sup> Department of Neurology Hospital São Lucas of PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil.

Submitted: 30/6/2016 – Accepted: 12/9/2016

DOI: 10.1590/0101-40830000000093

#### Abstract

**Background:** In several countries, prevalence studies demonstrate that chronic use of BZD in the elderly population is very high. This scenario has reached pandemic proportions for decades and is an important public health problem. **Objectives:** To examine the independent association between chronic benzodiazepine use in depression, anxiety and bipolar disorder, as well as other clinical and sociodemographic factors. **Methods:** This cross-sectional study was developed from a population-based survey and conducted from March, 2011 to December, 2012 using a random sample of 550 elderly people who were enrolled in the Family Health Strategy in Porto Alegre, Brazil. Data was collected from identifying epidemiological and health data (sociodemographic, self-perception health, self-reported diseases, smoking, alcohol and pharmacotherapeutic evaluation) and from the diagnoses of mood and anxiety disorders. **Results:** Elderly patients diagnosed with depression, anxiety, concomitant depression/anxiety and bipolar disorders, and those who were using antidepressants have a higher risk of benzodiazepine use. Individuals who self-reported drinking alcohol had a lower risk of benzodiazepine use. **Discussion:** Benzodiazepines are often used by the elderly for long periods, which has a direct impact on the treatment of mood and anxiety disorders and on vulnerable groups such as the elderly, who may be unnecessarily taking these drugs.

Sgnaolin V et al. / Arch Clin Psychiatry. 2016;43(4):79-82

**Keywords:** Elderly, anxiety, benzodiazepines, depression, public health.

---

## Patterns of chronic benzodiazepine use in the elderly

VANESSA SGAOLIN<sup>1</sup>, PAULA ENGROFF<sup>2</sup>, CAMILA PEREIRA ANDRADE<sup>3</sup>, FERNANDA LOUREIRO<sup>4</sup>, EDUARDO LOPES NOGUEIRA<sup>4,5</sup>, ALFREDO CATALDO NETO<sup>4,5</sup>, IRENIÓ GOMES<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Post-Graduate Program in Biomedical Gerontology of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup>Institute of Geriatrics and Gerontology of PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup>Pharmacy College of PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>4</sup>Department of Psychiatry Hospital São Lucas of PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>5</sup>Department of Neurology Hospital São Lucas of PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil.

Submitted: 30/5/2016 – Accepted: 12/9/2016

DOI: 10.1590/0104-4201.0000000000000000

### Abstract

**Background:** In several countries, prevalence studies demonstrate that chronic use of BZD in the elderly population is very high. This scenario has reached pandemic proportions for decades and is an important public health problem. **Objectives:** To examine the independent association between chronic benzodiazepine use in depression, anxiety and bipolar disorder, as well as other clinical and sociodemographic factors. **Methods:** This cross-sectional study was developed from a population-based survey and conducted from March, 2011 to December, 2012 using a random sample of 550 elderly people who were enrolled in the Family Health Strategy in Porto Alegre, Brazil. Data was collected from identifying epidemiological and health data (sociodemographic, self-perception health, self-reported diseases, smoking, alcohol and pharmacotherapeutic evaluation) and from the diagnoses of mood and anxiety disorders. **Results:** Elderly patients diagnosed with depression, anxiety, concomitant depression/anxiety and bipolar disorders, and those who were using antidepressants have a higher risk of benzodiazepine use. Individuals who self-reported drinking alcohol had a lower risk of benzodiazepine use. **Discussion:** Benzodiazepines are often used by the elderly for long periods, which has a direct impact on the treatment of mood and anxiety disorders and on vulnerable groups such as the elderly, who may be unnecessarily taking these drugs.

Sgaolin V et al. / Arch Clin Psychiatry. 2016;43(4):79-82

**Keywords:** Elderly, anxiety, benzodiazepines, depression, public health.

### Introduction

Benzodiazepines (BZD) comprise a subgroup of psychotropic drugs that act selectively to allosterically modulate gamma-aminobutyric acid subtype A (GABA<sub>A</sub>) receptor and mediate inhibitory synaptic transmission throughout the central nervous system<sup>1</sup>. They are commonly recommended for a variety of conditions such as anxiety, depression, somatic complaints, insomnia, alcohol withdrawal, delirium and violence and aggressive behavior in psychoses and disorders induced by neuroleptics<sup>2,3</sup>. The therapeutic indication for this group of drugs should be short term and for specific conditions such as those mentioned above.

Elderly people are more likely to use BZD<sup>4</sup>, but they feel less secure and have questionable clinical indications for taking BZD such as nonspecific emotional suffering<sup>5</sup> or a chronic insomnia complaint. In several countries, prevalence studies demonstrate that chronic use of BZD in the elderly population is high, ranging from 3.9% to 35.9%<sup>6-8</sup>. This scenario has reached pandemic proportions for decades and is an important public health problem, because chronic use of this drug results in an increase in morbidity factors related to the risk of falls, intoxication and worsening of depressive symptoms and cognition<sup>9,10</sup>.

Depressive<sup>11,12</sup> and anxiety disorders are frequent in the elderly, constituting an important source of emotional suffering and consequently the increased use of this pharmacological class<sup>8,13</sup>. Newer treatment consensus recommendations for depressive and anxiety disorders do not suggest BZDs as a first-line therapeutic<sup>14,15</sup>. The risk/benefit ratio increases when treating these disorders in the elderly, making the indication for BZD even more unfavorable. This is because of pharmacokinetic and pharmacodynamic changes that occur with aging, which may lead to an increased sensitivity of these individuals to the effects of BZD.

Thus, this study aims to examine the independent association between chronic BZD use in depression, anxiety and bipolar disorders,

as well as other clinical and sociodemographic factors in a sample of elderly people who are enrolled in the Family Health Strategy (FHS).

### Methods

#### Study design

This cross-sectional study was developed from the population-based survey entitled "The multidimensional study of the elderly in the family health strategy in Porto Alegre, Brazil (EMI-SUS)"<sup>16</sup>. The EMI-SUS was conducted from March, 2011 to December, 2012 and enrolled a random sample of elderly people who were participating in the FHS in Porto Alegre (RS/Brazil). Inclusion criteria were age ≥ 60 years and records registered in the FHS.

#### Data collection

The data collection procedure included identifying epidemiological and health data (sociodemographic, self-perception health, self-reported diseases, smoking, alcohol and pharmacotherapeutic evaluation) that were collected by community health agents at the homes of the elderly and during specialized psychiatric evaluation, which was carried out by professionals trained at the Hospital São Lucas of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

The mood disorder (major depression/dysthymia, bipolar) and anxiety diagnosis was made by psychiatrists using the DSM-IV criteria, and following the mental health evaluation protocol of the study<sup>17</sup>. The validated Brazilian version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) was used for evaluating psychiatric diagnoses<sup>18</sup>, and the psychometric properties of the instrument were considered satisfactory to excellent, with a good accuracy for anxiety and mood disorders in primary health care in Brazil<sup>19</sup>.

For pharmacotherapeutic evaluation, the participants were asked to specify all drugs used. In the interview conducted by the

community health agent, this information was confirmed from prescriptions, drug packaging and medical records at the FHS. Drugs were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system recommended by the World Health Organization<sup>20</sup>. In this study, psychotropic medications included were BZD (N05BA, N03AE01), antidepressants (N06A, N06CA01), antiepileptic (N03A), antipsychotics (N05A) and other psychotropic drugs (N04AA02, N04BA01, N05BB01, N06BA07, N06BC01).

### Sample size

The sample size of the study was calculated using a 0.05 significance level. Considering a target population of 22,000 elderly people enrolled by ESF in Porto Alegre, a minimum sample size of 491 elderly people was chosen, considering a 3.5% acceptable error for an expected prevalence of 20.0%.

### Statistical analysis

Data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Inc. Chicago, Illinois, version 17). The variables were described by the frequency, mean and standard deviation. Associations between categorical variables were tested using Pearson's chi-square test. In specific cases, the chi-square test for linear tendency (ordinal variables with few categories) was used. To control for confounding variables and independence of variables, multivariate analysis was performed through Poisson regression.

### Ethical considerations

This study was approved by the Ethical Research Committee of the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (number 10/04967) and Porto Alegre Municipal Department of Health (registration 499/process 001.021434.10.7). All participants were informed of the objectives and research methods and they signed an informed consent form, according to the Guidelines and Norms Regulating Research of Resolution 196/96 of the National Health Council of the Ministry of Health.

### Results

The 550 individuals included in the study were between 60 and 103 years of age (mean age, 68.6 ± 7.2 years), and comprised mostly females (63.1%). Most of these elderly people were married (37.8%), had incomplete primary education (69.1%), a little more than half of the individuals (55.0%) received less than one minimum wage (250 US dollars) and little more than half of the families (55.5%) received less than three minimum wages.

The prevalence of BZD use was 7.3%. This prevalence is compared with sociodemographic variables in Table 1. Those who had been widowed were found to use more BZD (10.8%) while single people used less BZD (1.1%;  $P = 0.044$ ). There were no statistically significant differences in the other sociodemographic variables.

Elders diagnosed with mood disorders represented 38.2% of the total population studied, with depression responsible for 28.8% and anxiety 20.2%. Elderly people without a diagnosis of mood disorder used less BZD (2.2%); however, those with depression (15.5%;  $P < 0.001$ ) and anxiety (10.5%) used BZD more often. Those who self-identified and classified their health as poor/very poor used more BZD (21.2%;  $P = 0.003$ ). Those who drank alcohol had a lower prevalence of use of BZD than those who did not drink alcohol (1.3%,  $P = 0.001$ ; Table 2).

The average number of drugs used was 4.0 ± 2.9 (range, 0-13 drugs). Individuals who used 5 or more drugs showed a high prevalence of BZD use (11.7%,  $P < 0.001$ ). Antidepressants (32.5%;  $P < 0.001$ ), antipsychotics (33.3%;  $P < 0.001$ ) and the antiepileptic (25.0%;  $P = 0.017$ ) were the psychotropic classes that were most frequently used concomitantly with BZD (Table 2).

The final model of multivariate analysis was used to determine which variables were independently associated with the BZD use, and the results are presented in Table 3. Elderly people diagnosed with depression, anxiety, depression and anxiety concomitantly and bipolar disorder, and those who were using antidepressants had a higher risk of using BZD. Individuals who self-reported that they drank alcohol had a lower risk of BZD use.

### Discussion

Large-scale BZD use has been widely accepted worldwide, because these drugs have been considered to be effective as anxiolytics and they are safer than the drugs that were previously available, such as barbiturates. The benefit of a lower toxicity and less potential to develop a chemical dependency contributed to the widespread BZD use over the past decades; this transformed a "benefit" into an important public health problem, especially in the elderly who are typically the main consumers of this type of drug.

The prevalence of BZD use (7.3%) is considered high. Brunoni et al. presented data from six universities located in different Brazilian regions (São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Porto Alegre, Belo Horizonte and Vitória), where they detected a BZD use prevalence of 3.9% (in those 35 to 75 years of age), and older people were the most likely to use BZD (OR 3.48)<sup>21</sup>. The prevalence was even higher (21.7%) in an elderly community sample of residents of the city of Bambuí, Minas Gerais, Brazil<sup>22</sup>. Prevalence rates in other countries ranged from 16% in Australia<sup>23</sup> to 31% in Finland<sup>24</sup> and 36% in Canada. These results are particularly important because there are guidelines that classify the BZD use as inappropriate, particularly because of side effects in the elderly<sup>25</sup>.

**Table 1.** Benzodiazepine (BZD) use compared with sociodemographic variables

Sociodemographic variables	BZD use		P
	No n (%)	Yes n (%)	
Gender			
Female	317 (91.4)	30 (8.6)	0.105 <sup>†</sup>
Male	193 (95.1)	10 (4.9)	
Age (years)			
60-69	315 (92.6)	25 (7.4)	0.875 <sup>†</sup>
70-79	152 (92.7)	12 (7.3)	
80 or more	43 (93.5)	3 (6.5)	
Race			
White	320 (91.2)	31 (8.8)	0.270 <sup>†</sup>
Black	96 (97.0)	3 (3.0)	
Brown	71 (93.4)	5 (6.6)	
Other	15 (93.8)	1 (6.3)	
Marital status			
Married	190 (92.7)	15 (7.3)	0.044 <sup>†</sup>
Widowed	141 (89.2)	17 (10.8) <sup>†,‡</sup>	
Divorced	83 (93.3)	6 (6.7)	
Single	90 (98.9)	1 (1.1) <sup>†,‡,§</sup>	
Education (years)			
0	79 (95.2)	4 (4.8)	0.299 <sup>†</sup>
1-7	341 (91.4)	32 (8.6)	
8 or more	80 (95.2)	4 (4.8)	
Individual income (minimum wage)			
< 1	302 (91.8)	27 (8.2)	0.215 <sup>†</sup>
1 or more	179 (94.7)	10 (5.3)	
Total	510 (92.7)	40 (7.3)	

<sup>†</sup> Pearson chi-square test; superscript numbers show results of residual analyses.

<sup>‡</sup> Chi-square test for linear tendency.

**Table 2.** Benzodiazepines(BZD) use compared with clinical and health variables

Clinical and health variables	BZD		P
	No n (%)	Yes n (%)	
Mood or Anxiety disorder			
No	307 (97.8)	7 (2.2) <sup>4,2</sup>	< 0.001 <sup>1</sup>
Depression	87 (84.5)	16 (15.5) <sup>2A</sup>	
Anxiety	34 (89.5)	4 (10.5)	
Depression and Anxiety	45 (86.5)	7 (13.5)	
Bipolarity	27 (84.4)	5 (15.6)	
Self-perceived health			
Great/Good	183 (94.8)	10 (5.2)	0.003 <sup>1</sup>
Regular	279 (93.6)	19 (6.4)	
Poor/Very poor	41 (78.8)	11 (21.2) <sup>2A</sup>	
Smoker			
No	214 (93.4)	15 (6.6)	0.161 <sup>1</sup>
Yes	183 (93.8)	12 (6.2)	
Ex-smoker	98 (88.3)	13 (11.7)	
Alcohol use			
No	327 (90.8)	33 (9.2)	0.001 <sup>1</sup>
Yes	150 (98.7)	2 (1.3)	
Drug use			
0	74 (100.0)	0 (0.0) <sup>4,2</sup>	< 0.001 <sup>1</sup>
1-2	111 (95.7)	5 (4.3)	
3-4	127 (93.4)	9 (6.6)	
5 or more	196 (88.3)	26 (11.7) <sup>2A</sup>	
Pharmacological classes			
Antidepressants			
No	458 (96.8)	15 (3.2)	< 0.001 <sup>1</sup>
Yes	52 (67.5)	25 (32.5)	
Antipsychotics			
No	498 (93.6)	34 (6.4)	< 0.001 <sup>1</sup>
Yes	12 (66.7)	6 (33.3)	
Antiepileptics			
No	501 (93.1)	37 (6.9)	0.017 <sup>1</sup>
Yes	9 (75.0)	3 (25.0)	
Others psychotropics			
No	494 (92.9)	38 (7.1)	0.524 <sup>1</sup>
Yes	16 (88.9)	2 (11.1)	

<sup>1</sup>Pearson chi-square test; superscript numbers show results of residual analyses.

<sup>2</sup>Chi-square test for linear tendency.

**Table 3.** Final model of multivariate analysis using Poisson regression

Variable	PR	CI 95%	P
Mood or Anxiety disorder			
No	1		
Depression	2.92	1.08-7.85	0.034
Anxiety	7.06	2.44-20.44	< 0.001
Depression and Anxiety	3.51	1.32-9.37	0.012
Bipolarity	3.54	1.04-12.11	0.044
Antidepressants			
No	1		
Yes	8.60	4.14-17.89	< 0.001
Alcohol use			
No	1		
Yes	0.23	0.06-0.94	0.040

PR: prevalence ratio; CI: confidence interval.

The main socio-demographic characteristics related to chronic BZD use were female (8.6%), white (8.6%), widowed (10.8%) and income less than the one minimum wage (8.2%). Only the marital status showed a significant difference, with those who had been widowed using more BZDs. In this group, the majority were women who had depression and used antidepressants, which are factors that are strongly related to BZD use<sup>24</sup>. Previous studies that examined the role of living alone or marital status obtained similar results<sup>13,25</sup>. This finding was not an independent factor that was associated with outcome in a multivariate analysis.

The highest frequency of BZD use is associated with a diagnosis of mood or anxiety disorders, poor self-perceived health, the use of five or more drugs and concomitant use of other psychotropic drugs, particularly antidepressants, antipsychotics and antiepileptics. In a multivariate analysis, the factors that remained were diagnosed with depression (RP: 2.92), anxiety (RP: 7.06), depression and anxiety (RP: 3.51) and bipolar disorder (RP: 3.54). When considering these diagnoses, the elderly person with these psychiatric disorders can be considered very likely to receive BZD. These drugs are indicated for use in various syndromes that present as nonspecific emotional suffering. However, in almost all situations, the BZD use is contraindicated in elderly people<sup>26</sup>, as well as in the general population. BZDs are not indicated for moderate to severe depression, and there is also no evidence to support their use in minor depression<sup>26</sup>. Toxic effects, cognitive dysfunction, risk of worsening depression and fall hazards, among others, will probably outweigh any positive effect of the BZD in the elderly.

According to some authors, the concomitant BZD and antidepressant use can be considered a strategy to increase treatment effectiveness<sup>27</sup>. Short-term use is the most widely accepted use of BZD to treat depression and anxiety, mainly to achieve rapid relief of symptoms at the start of therapy. There is subsequent reduction of the antidepressant dose when it starts to show its effect, thus improving the adherence to antidepressant therapy<sup>28</sup>. The rationale for combination treatment is multidimensional, including neurological bases and clinical factors, because of different pharmacokinetic mechanisms and clinical effects. However, this must be balanced because there is the potential for BZD dependency, and there are antidepressants with anxiolytic/sedative effects that can be used instead of BZDs. This association also raises the issue of polypharmacy, which should be an exception in treating elderly people. In multivariate analysis, antidepressants were most often associated with BZD, showing a high chance of co-prescription (RP: 8.60). Data from a Dutch cohort study of people with depression and anxiety found a milder association between BZD and antidepressants (OR: 3.5)<sup>14</sup>, while another Brazilian study showed a strong association (OR: 7.95)<sup>8</sup>.

BZDs have been reported to be associated with alcohol consumption<sup>24</sup>. This combination is important because of the possibility of mood disorders, excessive sedation, increased risk of falls, memory problems and traffic accidents, especially in the elderly. In contrast, our results showed that older people who used BZD consumed less alcohol. These elderly people potentially should have been instructed not to consume alcohol during treatment.

This study is subject to some limitations, as follows: 1) the cross-sectional design is limited to establishing cause and consequence; 2) while the diagnostic examination is important, overestimation of the diagnosis is recognized in structured interviews based on current diagnostic systems<sup>29</sup>; and 3) the results of the multivariate analysis should be interpreted with caution because of the small absolute number of individuals with diagnoses who were investigated.

In conclusion, BZDs are often used by elderly people over long periods of time. Elderly people who make take multiple drugs, especially antidepressants, are more likely to use BZDs, as are those with a clinical diagnosis of depression, anxiety, depression/anxiety and bipolar disorders. These questions have a direct impact on an increase in morbidity that results from negative effects of psychotropic drug over-prescription and mistreatment of mood and anxiety disorders.

### Acknowledgments

We would like to thank: 1) "Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (Fapergs)" that supported the study with a research grant; 2) "Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior" (Capes), Brazil - Science without Borders program; public notice A\_1/2013 that supported EL Nogueira with a post-doctoral scholarship. Loureiro F was supported by Capes with a post-doctoral scholarship from the "Programa Nacional de Pós-Doutorado" (public notice: Portaria Capes nº 86/2013); 3) "Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre" (SMS/POA), Brazil, for collaboration and non-financial support; and 4) Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS / www.pucrs.br).

### Conflicts of interest and financial disclosure

None was declared.

### References

- Delfosso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry*. 2013;28(1):7-20.
- Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Psychotropic drug prescribing in the United States: extent, costs, and expenditures. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(1):1-3.
- Moylan S, Staples J, Ward SA, Rogerson J, Stein DJ, Berk M. The efficacy and safety of alprazolam versus other benzodiazepines in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(5):647-52.
- Carrasco-Garrido P, Jiménez-García R, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, de Miguel AG. Psychotropics use in the Spanish elderly: predictors and evolution between years 1993 and 2003. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(4):449-57.
- Spanemberg L, Nogueira EL, da Silva CT, Dargel AA, Menezes FS, Cataldo Neto A. High prevalence and prescription of benzodiazepines for elderly: data from psychiatric consultation to patients from an emergency room of a general hospital. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(1):45-50.
- Prévile M, Vasiliadis HM, Bossé C, Dionne PA, Voyer P, Brassard J. Pattern of psychotropic drug use among older adults having a depression or an anxiety disorder: results from the longitudinal ESA study. *Can J Psychiatry*. 2011;56(6):348-57.
- Rikala M, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Psychotropic drug use in community-dwelling elderly people: characteristics of persistent and incident users. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(7):731-9.
- Brunoni AR, Nunes MA, Figueiredo R, Barreto SM, da Fonseca Mde J, Lotufo PA, et al. Patterns of benzodiazepine and antidepressant use among middle-aged adults. The Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *J Affect Disord*. 2013;151(1):71-7.
- Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):295-301.
- Richardson K, Bennett K, Kenny RA. Polypharmacy including falls risk-increasing medications and subsequent falls in community-dwelling middle-aged and older adults. *Age Ageing*. 2015;44:90-6.
- Barcelos-Ferreira R, Izbicki R, Steffens DC, Bottino CM. Depressive morbidity and gender in community-dwelling Brazilian elderly: systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(5):712-26.
- Nogueira EL, Rubin LL, Giacobbo SS, Gomes I, Cataldo Neto A. Rastreamento de sintomas depressivos em idosos na Estratégia Saúde da Família, Porto Alegre. *Rev Saúde Pública*. 2014;48(3):368-77.
- Manthey L, van Veen T, Giltay EJ, Stoop JE, Neven AK, Penninx BW, et al. Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(2):263-72.
- Lader M. Benzodiazepines revisited - will we ever learn? *Addiction*. 2011;106(12):2086-109.
- Lai IC, Wang MT, Wu BJ, Wu HH, Lian PW. The use of benzodiazepine monotherapy for major depression before and after implementation of guidelines for benzodiazepine use. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(5):577-84.
- Gomes I, Nogueira EL, Engroff P, Ely LS, Schwanke CHA, De Carli GA, et al. The multidimensional study of the elderly in the family health strategy in Porto Alegre, Brazil (EMI-SUS). *Pan Am J Aging Res*. 2013;1(1):20-4.
- Nogueira EL, Moretti PF, Ribeiro Junior FP, Diefenthaler EC, Cataldo Neto A, Engroff P, et al. The Mental Health Research Protocol of the Multidimensional Study of the Elderly in the Family Health Strategy in Porto Alegre, Brazil (EMI-SUS). *Pan Am J Aging Res*. 2014;2(1):29-34.
- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(3):106-15.
- de Azevedo Marques JM, Zuairi AW. Validity and applicability of the Mini International Neuropsychiatric Interview administered by family medicine residents in primary health care in Brazil. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(4):303-10.
- World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2015. Oslo: World Health Organization; 2014.
- Alvarenga JM, Loyola Filho AI, Firmo JOA, Lima-Costa ME, Uchoa E. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambuí Health and Aging Study (BHAS). *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(1):7-11.
- Windle A, Elliot E, Duszynski K, Moore V. Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. *Aust N Z J Public Health*. 2007;31(4):379-81.
- 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.
- Sonnenberg CM, Bierman EJ, Deeg DJ, Comijs HC, van Tilburg W, Beekman AT. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47(2):293-301.
- Gray SL, Eggen AE, Blough D, Buchner D, LaCroix AZ. Benzodiazepine use in older adults enrolled in a health maintenance organization. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11(5):568-76.
- Barbui C, Cipriani A, Patel V, Ayuso-Mateos JL, van Ommeren M. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2011;198(1):11-6.
- Pfeiffer PN, Ganoczy D, Zivin K, Valenstein M. Benzodiazepines and adequacy of initial antidepressant treatment for depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(3):360-4.
- Weisberg RB, Dyck I, Culpepper L, Keller MB. Psychiatric treatment in primary care patients with anxiety disorders: a comparison of care received from primary care providers and psychiatrists. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):276-82.
- Maj M. "Psychiatric comorbidity": an artefact of current diagnostic systems? *Br J Psychiatry*. 2005;186:182-4.

- **Orientador: Prof. Dr. Irenio Gomes**

SILVA, A.R.; SGNAOLIN, V.; NOGUEIRA, E.L.; LOUREIRO, F.; ENGROFF, P; GOMES, I. Doenças crônicas não transmissíveis e fatores sociodemográficos associados a sintomas de depressão em idosos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria** (QUALIS B1).

**(Carta de aceite do Jornal Brasileiro de Psiquiatria)**

● **Jornal Brasileiro de Psiquiatria** <em@editorialmanager.com>  
Para Vanessa Sgnaolin

Mar 14 em 3:57 AM ★

Ref: Ms. No. JBP-D-16-00066R1  
Doenças crônicas não transmissíveis e fatores sociodemográficos associados à sintomas de depressão em idosos  
Jornal Brasileiro de Psiquiatria

Dear Mrs Sgnaolin,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in Jornal Brasileiro de Psiquiatria.

You will be contacted by our production team soon.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

Leonardo F Fontenelle, M.D., Ph.D.  
Editor-in-Chief  
Jornal Brasileiro de Psiquiatria

- **Orientador: Prof. Dr. Irenio Gomes**

SILVA, A.B.; ENGROFF, P.; SGNAOLIN, V.; ELY, L.S.; GOMES, I. Prevalência de diabetes mellitus e adesão medicamentosa em idosos da Estratégia Saúde da Família de Porto Alegre. **Cadernos Saúde Coletiva** (QUALIS B3), v. 24, n. 3, p. 308-316, 2016.

DOI: 10.1590/1414-462X201600030017

## Artigo Original

## Prevalência de diabetes *mellitus* e adesão medicamentosa em idosos da Estratégia Saúde da Família de Porto Alegre/RS

Prevalence of diabetes *mellitus* and medication adherence in elderly of the Family Health Program in Porto Alegre

Aline Bueno da Silva<sup>1</sup>, Paula Engroff<sup>1</sup>, Vanessa Sgnaolin<sup>1</sup>,  
Luísa Scheer Ely<sup>2</sup>, Irenio Gomes<sup>1</sup>

**Resumo**

**Introdução:** Com o envelhecimento populacional, há o aparecimento de doenças crônicas incapacitantes, entre as quais se destaca a diabetes *mellitus* (DM). O objetivo do estudo é descrever a prevalência de DM em idosos da Estratégia Saúde da Família (ESF) de Porto Alegre, no Estado do Rio Grande do Sul, de acordo com o tratamento, a adesão medicamentosa e variáveis sociodemográficas e de saúde. **Métodos:** Estudo transversal, realizado em indivíduos acima de 60 anos. Os dados foram coletados por instrumento (dados sociodemográficos, condições de saúde, hábitos de vida e informações de medicamentos). A adesão medicamentosa foi avaliada pela escala de Morisky. **Resultados:** Foram analisados 763 idosos, com idade média de 69,1±7,5 anos, dos quais 63,7% eram do sexo feminino. A prevalência de DM foi de 23,5%, principalmente nas mulheres (27,2%), na faixa etária de 60 a 79 anos (24,6%), nos viúvos (28,4%) e nos que relataram ter cuidador (27,6%). Nas variáveis de saúde, idosos com maior índice de massa corporal (IMC) e aqueles com doença cardíaca apresentaram maior prevalência de DM. A metformina foi o hipoglicemiante que apresentou maior frequência de uso (76,5%). **Conclusão:** A atenção ao idoso diabético vem crescendo nas ESF, por isso este estudo contribuirá para o desenvolvimento de estratégias para melhor atenção a essa população.

**Palavras-chave:** diabetes *mellitus*; adesão à medicação; idoso.

- **Orientadores: Prof. Dr. Geraldo Atílio De Carli e Prof. Dr. Irenio Gomes VENTURINI, C.D.; ENGROFF, P.; SGAOLIN, V.; EL KIK, R.M.; MORRONE, F.B.; GOMES, I.; DECARLI, G.A.** Consumo de nutrientes em idosos residentes em Porto Alegre (RS), Brasil: um estudo de base populacional. **Revista Ciência e Saúde Coletiva** (QUALIS A2), v. 20, p. 3701-3711, 2015.

DOI: 10.1590/1413-812320152012.01432015

3701

ARTIGO ARTICLE

### Consumo de nutrientes em idosos residentes em Porto Alegre (RS), Brasil: um estudo de base populacional

Consumption of nutrients among the elderly living in Porto Alegre in the State of Rio Grande do Sul, Brazil: a population-based study

Carina Duarte Venturini <sup>1</sup>  
 Paula Engroff <sup>2</sup>  
 Vanessa Sgnaolin <sup>2</sup>  
 Raquel Milani El Kik <sup>2</sup>  
 Fernanda Bueno Morrone <sup>2</sup>  
 Irenio Gomes da Silva Filho <sup>2</sup>  
 Geraldo Atílio De Carli <sup>2</sup>

**Abstract** A cross-sectional, population-based study was conducted on a random sample of 427 elderly individuals living in Porto Alegre, Brazil, to establish the nutrient consumption profile and verify its association with sociodemographic and health variables. Dietary intake was assessed using the 24-hour Food Recall Survey and the Dietetic Research Investigation technique. Seventy percent of the elderly respondents were women: 48.5% were between 60 and 69 years old; 68.8% had less than 8 years of schooling; 39% had a family income of between 2 and 5 minimum wages and 58.4% took no physical exercise. Hypertension was the most prevalent disease among the elderly and 54.9% were underweight. Men consumed more calories, protein, fiber, minerals and vitamins than women. Carbohydrate and calcium intake increases with advancing age, while zinc intake decreases. Physical exercise increased the intake of calories, magnesium, potassium and phosphorus. The higher the schooling the greater the intake of vitamins B6 and B12; the higher the family income, the greater the consumption of vitamin B6 and folic acid. The results show that there are nutritional deficiencies in the daily diet of the Brazilian elderly population, especially among women and individuals over 80 years of age.

**Key words** Nutrition of the elderly, Aging, Nutrients, Nutritional deficiencies

**Resumo** Para descrever o perfil de consumo de nutrientes e verificar a sua associação com as variáveis sociodemográficas e de saúde, desenvolveu-se um estudo transversal, de base populacional em uma amostra aleatória de 427 idosos residentes em Porto Alegre, Brasil. O consumo alimentar foi avaliado através do Inquérito Recordatório de 24 Horas e Investigação da História Dietética. Dos idosos entrevistados, 70% eram mulheres; 48,5% possuíam entre 60 e 69 anos; 68,8% possuíam menos de 8 anos de escolaridade; 39,0%, renda familiar entre 2 e 5 salários mínimos; e 58,4% não praticava exercício físico. A hipertensão foi a doença mais prevalente, e 54,9% dos idosos estavam abaixo do peso. Os homens consumiam mais calorias, proteínas, fibras, minerais e vitaminas do que as mulheres. O consumo de carboidrato e cálcio aumentou conforme o avanço da idade, assim como diminuiu a ingestão de zinco. A prática de exercício físico elevou o consumo de calorias, magnésio, potássio e fósforo. Quanto maior a escolaridade, maior é o consumo de vitaminas B6 e B12; quanto maior a renda familiar, maior o consumo de vitamina B6 e ácido fólico. Os resultados demonstram que há deficiências nutricionais na alimentação diária da nossa população de idosos, principalmente entre as mulheres e os indivíduos acima de 80 anos.

**Palavras-chave** Nutrição do idoso, Envelhecimento, Nutrientes, Deficiências nutricionais

<sup>1</sup> Força Aérea Brasileira, Hospital de Aeronáutica de Canoas. Av. A 100, Centro. 92310010 Canoas RS Brasil. carinaventurini@terra.com.br

<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

- **Orientadores: Prof. Dr. Geraldo Atílio De Carli e Prof. Dr. Irenio Gomes**  
SGNAOLIN, V.; ENGROFF, P.; ELY, L.S.; SCHNEIDER, R.H.; SCHWANKE, C.H.A.; GOMES, I.; MORRONE, F.B.; DECARLI, G.A. Hematological parameters and prevalence of anemia among free-living elderly in south Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (QUALIS B1)**, v. 35, p. 115-118, 2013.

## Original Article

### Hematological parameters and prevalence of anemia among free-living elderly in south Brazil

Vanessa Sgnaolin  
Paula Engroff  
Luísa Scheer Ely  
Rodolfo Herberto Schneider  
Carla Helena Augustin Schwanke  
Irenio Gomes  
Fernanda Bueno Morrone  
Geraldo Atílio de Carli

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul • PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil

Conflict-of-interest disclosure:  
The authors declare no competing financial interest

Submitted: 9/18/2012  
Accepted: 10/31/2012

Corresponding author:  
Geraldo Atílio De Carli  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Instituto de Geriatria e Gerontologia –  
Hospital São Lucas / PUCRS  
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar, Jarlém Botânico  
90610-000 Porto Alegre, RS, Brazil  
Phone: (55 51) 3320-3000  
gdecarli@portoweb.com.br

www.rbhh.org or www.scielo.br/rbhh

DOI: 10.5581/1516-8484.20130032

*Objective:* The aims of this study were to analyze the hematological parameters, the prevalence of anemia and the association between anemia and socioeconomic conditions in an elderly community-based population.

*Methods:* A population-based study was performed as part of the Multidimensional Study of the Elderly in Porto Alegre, Brazil (EMIPPOA). An initial total of 1058 community residents aged 60 years and older were interviewed. Of these, 392 agreed to have a physical evaluation and a blood sample was taken from each. The hematological parameters analyzed in the blood samples included the hemoglobin concentration, mean cell volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) and red cell distribution width (RDW). The association between the variables and the diagnosis of anemia was assessed using the chi-squared test and a multiple logistic regression model.

*Results:* The overall prevalence of anemia was 12.8%. Anemia was present in 13.7% of women and in 10.4% of men. Normocytic normochromic anemia without anisocytosis was the most common type of anemia (46%). The assessment of erythrocyte morphology showed significant differences between anemic and non-anemic individuals (microcytosis = 12% vs. 1.5%, hypochromia = 40% vs. 8.8%, and anisocytosis = 26% vs. 7%). In the analysis of socioeconomic conditions, significant differences were found in respect to age and race.

*Conclusion:* The prevalence of anemia increases with age and is associated with race, microcytosis, hypochromia and anisocytosis. Anemia is not a condition that should be associated only with the aging process, as it may be due to pathological conditions that occur most frequently in this age group. As a result, a diagnosis of anemia warrants adequate clinical attention.

**Keywords:** Anemia; Hematology; Erythrocyte indices; Socioeconomic factors; Aging; Humans; Aged; Brazil

#### Introduction

The aging process is related to a progressive decline in the functional reserves of multiple organ systems, which increases the probability of dysfunction and disease<sup>(1)</sup>. Hematopoietic modulation can become unstable with aging. Peripheral blood alterations include discrete and isolated elevations in the erythrocyte sedimentation rate, mild lymphocytopenia without clinical and laboratory manifestations, decreased mean hemoglobin and hematocrit concentrations, a slight increase in erythrocyte mean cell volume (MCV) and an increase in red cell osmotic fragility<sup>(2)</sup>.

According to the World Health Organization (WHO), anemia is defined as a condition in which the hemoglobin content is below normal. This situation occurs because of different pathophysiological mechanisms.

The reduction in the hemoglobin concentration is considered pathologic when the value is lower than 13 g/dL for men and 12 g/dL for women<sup>(3)</sup>. Anemia is considered a common problem in the elderly. The incidence of anemia increases with age and is associated with high risks of mortality and morbidity and a drop in the quality of life<sup>(4-6)</sup>. The reported prevalence of anemia is between 8% to 44% in the elderly, especially in over 60-year-old men<sup>(7)</sup>. The most prevalent types of anemia are due to nutritional deficiencies (malnutrition and iron, vitamin B12 and folic acid deficiencies) and chronic diseases (such as cancer, kidney disease and congestive heart failure)<sup>(8-10)</sup>. Nevertheless, the frequency of anemia of undetermined etiology constitutes 14-17% of all cases in the elderly<sup>(1)</sup>.

In order to characterize the type of anemia and formulate a differential diagnosis, the work-up should include physical exams and laboratory tests, such as evaluations of hematocrit, hemoglobin and red blood cell indices. The red blood cell indices should include the cell count, MCV, mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) and red cell distribution width (RDW)<sup>(11)</sup>. In fact, the hemoglobin concentration is the parameter that is most commonly used as an indicator of the pathophysiological consequences of anemia<sup>(3)</sup>. However, this variable is not very specific or sensitive. Hemoglobin levels can be altered in different pathologic conditions, such as infectious and inflammatory processes, hemorrhage, protein-caloric malnutrition, associated to medications and smoking<sup>(12)</sup>. Another important parameter

- **Orientador: Prof. Dr. Geraldo Atílio De Carli**

BUFFON, P.L.; SGNAOLIN, V.; ENGROFF, P.; VIEGAS, K.; DECARLI, G.A. Prevalência e caracterização da anemia em idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia** (QUALIS B1), v. 18, p. 373-384, 2015.

<http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14033>

| 373

## Prevalência e caracterização da anemia em idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família

*Prevalence and characterization of anemia in elderly served by the Family Health Strategy*

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

Pedro Luis Dinon Buffon<sup>1</sup>  
Vanessa Sgnaolin<sup>1</sup>  
Paula Engroff<sup>2</sup>  
Karin Viegas<sup>3</sup>  
Geraldo Atílio De Carli<sup>1</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de anemia em idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família do município de Porto Alegre-RS, Brasil, relacionando com as condições socioeconômicas e de saúde. **Métodos:** Estudo transversal exploratório observacional, no qual se realizaram coletas de informações epidemiológicas e de sangue. Os parâmetros hematológicos avaliados foram concentração de hemoglobina, volume corpuscular médio, concentração de hemoglobina corpuscular média e amplitude de distribuição das hemácias. **Resultados:** Foram avaliados 556 idosos. A prevalência de anemia, avaliada pela dosagem de hemoglobina, foi de 8,8%, representando 10,1% para os homens e 8,1% para as mulheres. A anemia normocítica e normocrômica foi o tipo de anemia mais comumente encontrada (34,0%), sugestiva de doença crônica. Além disso, a prevalência de anemia normocítica e hipocrômica foi de 32,0%, sugerindo anemia por doença crônica nas fases iniciais de deficiência de ferro. Na análise das condições socioeconômicas e de saúde, diferenças significativas foram encontradas entre faixa etária, cor, escolaridade, presença ou não de cuidador principal, internação hospitalar, doenças da tireoide, relato de fraqueza e utilização de antiânemicos. **Conclusão:** Foi observada baixa prevalência de anemia nos idosos de Porto Alegre-RS. Inúmeros são os fatores desencadeantes dos baixos níveis de hemoglobina. Faixa etária, cor, renda mensal familiar, escolaridade, cuidados e doenças associadas são relevantes para influenciar nesse acontecimento. A anemia não deve ser considerada uma condição associada ao processo de envelhecimento, mas sim às inúmeras doenças, que são frequentes nessa população e, portanto, merece atenção clínica adequada.

**Palavras-chave:** Anemia. Idoso. Inquérito Epidemiológico. Índices de Eritrócitos. Fatores Socioeconômicos.

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Instituto de Geriatria e Gerontologia, Programa de Pós-graduação em Gerontologia Biomédica. Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Hospital São Lucas, Instituto de Geriatria e Gerontologia, Laboratório de Bioquímica, Genética Molecular e Parasitologia. Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Faculdade de Enfermagem. Porto Alegre, RS, Brasil.

- **Orientador: Prof. Dr. Geraldo Atílio De Carli**  
SGNAOLIN, V.; SGNAOLIN, V.; ENGROFF, P.; DECARLI, G.A.; FIGUEIREDO, A.E.P.L. Avaliação dos medicamentos utilizados e possíveis interações medicamentosas em doentes renais crônicos. **Scientia Medica** (QUALIS B2), v. 24, n. 4, p. 329-335, 2014.

## Avaliação dos medicamentos utilizados e possíveis interações medicamentosas em doentes renais crônicos

*Assessment of used medications and drug-drug interactions among chronic renal failure patients*

Vanessa Sgnaolin<sup>1</sup>, Valéria Sgnaolin<sup>2</sup>, Paula Engroff<sup>3</sup>, Geraldo Atílio DeCarli<sup>4</sup>, Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

<sup>2</sup>Serviço de Medicina Interna, Hospital Nossa Senhora da Conceição (GHC).

<sup>3</sup>Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS.

<sup>4</sup>Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS.

<sup>5</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Enfermagem, Fisioterapia e Nutrição, PUCRS.

### RESUMO

**Objetivos:** Descrever os medicamentos mais frequentemente utilizados por pacientes em hemodiálise e identificar potenciais interações medicamentosas entre os mesmos.

**Métodos:** Estudo transversal realizado em uma unidade hospitalar de hemodiálise. Cada combinação de medicamentos prescritos foi analisada no programa Micromedex©2014 *Truven Health Analytics* (Michigan, Estados Unidos), para identificação de potenciais interações medicamentosas e classificação de acordo com a gravidade.

**Resultados:** Foram incluídos 65 pacientes. A média de idade foi de 59,1±14,7 anos e 50,8% eram mulheres. A ocorrência de polifarmácia foi de 87,7%, com média de 6,3±3,1 medicamentos por paciente, sendo os mais frequentes o carbonato de cálcio (n=55, 84,6%) e a eritropoetina (n=47, 72,3%). A prevalência de potenciais interações medicamentosas foi de 56,9%, com mediana de uma interação por paciente, e a maioria foi classificada como moderada (49,1%), sendo as mais frequentes atenolol/carbonato de cálcio (n=9, 8,0%) e ferro/carbonato de cálcio (n=9, 8,0%). A presença de potenciais interações medicamentosas moderadas ou importantes e o número destas associaram-se com a quantidade de medicamentos utilizados por paciente (p<0,001).

**Conclusões:** A prevalência de potenciais interações medicamentosas nos pacientes em hemodiálise foi elevada e esteve intimamente ligada ao número de medicamentos utilizados por cada paciente. A população com doença renal crônica necessita do uso de vários medicamentos, portanto é importante a seleção cuidadosa de alternativas terapêuticas, através da assistência farmacêutica, para o uso eficaz, racional e seguro de medicamentos.

**DESCRIPTORES:** INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOS; INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA; UNIDADES HOSPITALARES DE HEMODIÁLISE.

### ABSTRACT

**Aims:** To describe the drugs most frequently used by patients in hemodialysis and to identify potential drug-drug interactions.

**Methods:** Cross-sectional study conducted in a hospital hemodialysis unit. Each combination of drugs prescription was analyzed in Micromedex©2014 *Truven Health Analytics* (Michigan, United States), to identify potential drug-drug interactions and classify them according to severity.

**Results:** Sixty-five patients were included. The mean age was 59.1±14.7 years and 50.8% were women. The occurrence of polypharmacy was 87.7%, with average of 6.3±3.1 medications/patient, the most frequent being calcium carbonate (n=55, 84.6%) and erythropoietin (n=47, 72.3%). The prevalence of potential drug-drug interactions was 56.9%, with median of one interaction per patient, and most were classified as moderate (49.1%) being the most frequent atenolol/calcium carbonate (n=9, 8.0%) and iron/calcium carbonate (n=9, 8.0%). The presence and number of potential moderate or important drug-drug interactions were significantly associated with the number of drugs used by the patient (P<0.001).

**Conclusions:** The prevalence of potential drug-drug interactions was high and closely linked to the number of drugs used by each patient. The population with chronic kidney disease requires the use of various drugs, therefore the careful selection of therapeutic alternatives through pharmaceutical assistance is important for effective, rational and safe use of medicines.

**KEY WORDS:** DRUG INTERACTIONS; RENAL INSUFFICIENCY, CHRONIC; HEMODIALYSIS UNITS, HOSPITAL.

- **Outras publicações**

SCHERER, P.S.; MORAES, D.; MUNHOZ, T.P.; SGAOLIN, V. New red blood cell and reticulocyte parameters and reference values for healthy individuals and in chronic kidney disease. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial** (QUALIS B1), v. 51, n. 2, p. 77-84, 2015.

ORIGINAL ARTICLE

J Bras Patol Med Lab, v. 51, n. 2, p. 77-84, April 2015

## New red blood cell and reticulocyte parameters and reference values for healthy individuals and in chronic kidney disease

*Novos parâmetros e valores de referência eritrocitários e reticulocitários normais e na doença renal crônica*

Patrícia S. Scherer<sup>1</sup>; Daniela Moraes<sup>2</sup>; Terezinha P. Munhoz<sup>1,3</sup>; Vanessa Sgnaolin<sup>4</sup>

1. Hospital São Lucas de Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); 2. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde (FEPPS); 3. Faculdade de Farmácia, PUCRS; 4. Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS.

### ABSTRACT

**Introduction:** The importance of local references values has been well described in the literature; this is because the characteristics of the population may influence the laboratory tests. **Objective:** To establish the reference range for traditional and extended red blood cell parameters and reticulocyte indices in order to investigate its application in patients with chronic kidney disease (CKD). **Materials and methods:** 249 blood donors (125 males and 124 females) were selected to establish the reference values. The hemodialysis sample consisted of 62 patients with terminal CKD (48 male and 14 female). All analyzes were performed using the Sysmex XE-5000 automated hematology analyzer. **Results:** Differences between reference values was observed in relation to gender: red blood cells (RBC), hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), percentage of hyperchromic red blood cells (%HYPER), percentage of microcytosis (%MICRO), percentage of macrocytosis (%MACRO), absolute reticulocyte count (RET), reticulocyte hemoglobin content (RET-He), immature reticulocyte fraction (IFR), low fluorescence reticulocytes (LFR), medium fluorescence reticulocytes (MFR), and high fluorescence reticulocytes (HFR). Individuals with CKD presented RBC, HGB, HCT, MCHC, red cell distribution width expressed as coefficient of variation (RDW-CV), percentage of hypochromic red blood cells (%HYPO), percentage of reticulocytes (RET%), RET (female group), IFR, LFR, MFR, and HFR results compatible with the anemic state, which can be observed in 91.8% of patients. All studied parameters were in the area under the curve (AUC) > 0.4. In male group, %HYPO (AUC: 0.806) and IFR (AUC: 0.762) presented higher AUC values, while female group presented %HYPO (AUC: 0.806), %HYPER (AUC: 0.815), and IFR (AUC: 0.660). **Conclusion:** The medical advancement, the development of new techniques and hematological parameters have revealed important information about functional integrity of bone marrow, diagnosis of anemia and recombinant human erythropoietin monitoring therapy used in hemodialysis patients.

**Key words:** reference values; red blood cell indices; reticulocytes; chronic renal failure.

10.5935/1676-2444.20150014

- **Outras publicações**

GUADAGNIN, A.M.P.; SGNAOLIN, V. Identificação de problemas relacionados aos medicamentos em idosos atendidos em um laboratório de análises clínicas.

**PAJAR**, v. 2, n. 1, p. 23-28, 2014.

PAJAR 2014 volume 2 number 1 pages 23-28  
<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/pajar/>

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



ORIGINAL ARTICLE

Open Access

## Identificação de problemas relacionados aos medicamentos em idosos atendidos em um laboratório de análises clínicas

### *Identification of drug-related problems in the elderly attended in a clinical analysis laboratory*

Angela Maria Piva Guadagnin<sup>a</sup>, Vanessa Sgnaolin<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Farmacêutica Especialista em Diagnóstico Laboratorial, Faculdade de Farmácia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.  
 <angelampiva@yahoo.com.br>

<sup>b</sup> Farmacêutica, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.  
 <vanessasgnaolin@yahoo.com.br>

#### ARTICLE INFO

**Article history**  
 Received: 11/12/2014  
 Accepted: 17/01/2015

**Correspondent Author**  
 Vanessa Sgnaolin  
 Laboratório de Bioquímica, Genética Molecular e Parasitologia  
 Instituto de Geriatria e Gerontologia  
 Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
 Av. Ipiranga 6690, 3º andar  
 90610-000 Porto Alegre, RS, Brasil  
 <vanessasgnaolin@yahoo.com.br>

© 2014 All rights reserved

**Editors**  
 Alfredo Cataldo Neto  
 Irenio Gomes

#### RESUMO

**Objetivo:** Quantificar e classificar os problemas relacionados aos medicamentos e avaliar a utilização dos medicamentos potencialmente inapropriados em idosos. **Métodos:** Estudo observacional, descritivo e transversal. Realizado em Laboratório de Análises Clínicas com indivíduos acima de 60 anos, utilizando continuamente 2 ou mais medicamentos. Os problemas relacionados aos medicamentos foram avaliados e classificados seguindo Segundo Consenso de Granada. As possíveis interações medicamentosas foram avaliadas e classificadas de acordo com a Base de Dados MICROMEDEX®. A utilização de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos foi avaliada conforme o Critério de Beers. **Resultados:** Os 38 idosos incluídos no estudo eram predominantemente do sexo feminino (71,1%) e com idade média de 73,4±9,3 anos. Dentre as doenças crônicas relatadas as mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (65,8%); doenças endócrinas (65,8%), principalmente diabetes mellitus (36,8%), dislipidemia (28,9%) e doença da tireóide (21,0%); e transtornos mentais (28,9%). A média de medicamentos utilizados pelos idosos foi de 6,5±2,8. A ocorrência de polifarmácia foi 71,1%. A prevalência de problemas relacionados aos medicamentos foi 86,8 %, com média de 3,7 e um total de 141. Os medicamentos identificados como potencialmente inapropriados para idosos foram utilizados por 44,7% dos participantes do estudo. **Conclusão:** Considerando que a perda da funcionalidade celular, molecular e fisiológica dos tecidos ou órgãos ocorrida no processo de envelhecimento pode impactar na absorção, distribuição e eliminação de fármacos, a população geriátrica apresenta uma grande necessidade de acompanhamento farmacológico, visando à redução dos problemas relacionados aos medicamentos e o monitoramento e/ou diminuição do uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos.

**DESCRITORES:** Idoso. Farmacoterapia. Erros de Medicação.

- **Outras publicações**

SGNAOLIN, V.; PEREIRA, T.C.B.; BOGO, M.R.; ZANIN, R.; BATTASTINI, A.M.O.; MORRONE, F.B.; CAMPOS, M.M. Functional and molecular characterization of kinin B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> receptors in human bladder cancer: implication of the PI3K $\gamma$  pathway. *Investigational New Drugs* (Impact Factor 2.919), v. 31, p. 812-822, 2013.

*Invest New Drugs* (2013) 31:812–822  
DOI 10.1007/s10637-012-9907-6

---

PRECLINICAL STUDIES

## Functional and molecular characterization of kinin B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> receptors in human bladder cancer: implication of the PI3K $\gamma$ pathway

V. Sgnaolin · T. C. B. Pereira · M. R. Bogo · R. Zanin ·  
A. M. O. Battastini · F. B. Morrone · M. M. Campos

Received: 15 August 2012 / Accepted: 13 November 2012 / Published online: 7 December 2012  
© Springer Science+Business Media New York 2012

**Summary** Kinins and their receptors have been recently implicated in cancer. Using functional and molecular approaches, we investigated the relevance of kinin B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> receptors in bladder cancer. Functional studies were conducted using bladder cancer cell lines, and human biopsies were employed for molecular studies. Both B<sub>1</sub> des-Arg<sup>9</sup>-BK and B<sub>2</sub> BK receptor agonists stimulated the proliferation of grade 3-derived T24 bladder cancer cells. Furthermore, treatment with B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> receptor antagonists (SSR240612 and HOE140) markedly inhibited the proliferation of T24 cells. Only higher concentrations of BK increased the proliferation of the grade 1 bladder cancer cell line RT4, while des-Arg<sup>9</sup>-BK completely failed to induce its proliferation. Real-time PCR

revealed that the mRNA expression of kinin receptors, particularly B<sub>1</sub> receptors, was increased in T24 cells relative to RT4 cells. Data from bladder cancer human biopsies revealed that B<sub>1</sub> receptor expression was increased in all tumor samples and under conditions of chronic inflammation. We also show novel evidence demonstrating that the pharmacological inhibition of PI3K $\gamma$  (phosphatidylinositol 3-kinase) with AS252424, concentration-dependently reduced T24 cell proliferation induced by BK or des-Arg<sup>9</sup>-BK. Finally, the incubation of T24 cells with kinin agonists led to a marked activation of the PI3K/AKT and ERK 1/2 signaling pathways, whereas p38 MAP kinase remained unaffected. Kinin receptors, especially B<sub>1</sub> receptors, appear to be implicated in bladder cancer progression. It is tempting to suggest that selective kinin antagonists might represent potential alternative therapies for bladder cancer.

---

V. Sgnaolin · T. C. B. Pereira · M. R. Bogo · M. M. Campos (✉)  
Prostgraduate Program in Medicine and Health Sciences,  
Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul,  
Avenida Ipiranga, 6681, Partenon,  
90619-900, Porto Alegre, RS, Brazil  
e-mail: camposmartha@yahoo.com

M. M. Campos  
e-mail: maria.campos@pucrs.br

R. Zanin  
Institute of Toxicology and Pharmacology, Pontificia Universidade  
Católica do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 6681, Partenon,  
90619-900, Porto Alegre, RS, Brazil

A. M. O. Battastini  
Department of Biochemistry, Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Ramiro Bracellos Street, 2600, Santana,  
Porto Alegre, Brazil

F. B. Morrone  
Prostgraduate Program in Medicine and Health Sciences, PUCRS,  
Porto Alegre, Brazil

**Keywords** Kinins · B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> receptors · T24 and RT4  
bladder cancer cells · Human biopsies · PI3K $\gamma$  ·  
MAP kinases

### Introduction

Bladder cancer is the ninth leading cause of death from cancer and represents the fourth most common cancer type in men (the ratio of affected men to affected women is 3:1). Approximately 80,000 new cases of bladder cancer and almost 15,000 deaths from this tumor were estimated in the United States in 2010 [1]. Of newly diagnosed bladder cancer patients, approximately 70 % to 80 % will present with the non-muscle-invasive form of the disease. Despite endoscopic and intravesical treatments, 50 to 70 % of these cancers will recur, and 10 to 30 % will progress to the muscle-invasive form of the disease [2, 3]. Most recurrences

## CAPÍTULOS PUBLICADOS

- **Orientador: Prof. Dr. Alfredo Cataldo Neto**

SGNAOLIN, V.; ELY, L.S.; ENGROFF, P. Envelhecimento e uso de psicofármacos. In: CATALDO NETO, A. et al. (Org.). **Atualizações em Geriatria e Gerontologia VI: Envelhecimento e Saúde Mental**. 6ª ed. Porto Alegre: ediPUCRS, 2016.

MENTA, C.; SGNAOLIN, V.; CATALDO NETO, A. Ansiedade em idosos. In: CATALDO NETO, A. et al. (Org.). **Atualizações em Geriatria e Gerontologia VI: Envelhecimento e Saúde Mental**. 6ª ed. Porto Alegre: ediPUCRS, 2016.

MELLO, E.F.; SGNAOLIN, V.; CATALDO NETO, A. Transtorno de estresse pós-traumático em idosos. In: CATALDO NETO, A. et al. (Org.). **Atualizações em Geriatria e Gerontologia VI: Envelhecimento e Saúde Mental**. 6ª ed. Porto Alegre: ediPUCRS, 2016.

- **Orientador: Prof. Dr. Geraldo Attílio De Carli**

ENGROFF, P.; VENTURINI, C.D.; ELY, L.S.; SGNAOLIN, V.; TERRA, N.L.; MORIGUCHI, Y.; DECARLI, G.A. Iatrogenia. In: Moriguchi, Y. et al. (Org.). **Entendendo as Síndromes Geriátricas**. 1ª ed. Porto Alegre: ediPUCRS, 2013, v. 1, p. 1-188.

## APÊNDICE B - Questionário Geral do Programa de Envelhecimento Cerebral (PENGE)

  
 57120

ID:  5

**QUESTIONÁRIO GERAL**  
PENGE – PROGRAMA DE ENVELHECIMENTO CEREBRAL  
SMS – PUCRS

Nome

ESF  Data de nascimento  /  /

Endereço

Bairro  Telefone  Celular

Pessoa para contato (familiar, cuidador, outro)

Telefone  Celular  Data da entrevista  /  / 2 0

Nº do prontuário da família  ACS

**DADOS DEMOGRÁFICOS**

1. Sexo  masculino  feminino

2. Cor/raça  branca  preta  parda  oriental  índio  NR (não respondeu)

3. Estado civil: (no papel):  
 solteiro(a)  em união estável  viúvo(a)  
 casado(a)  divorciado(a)/desquitado(a)  NR (não respondeu)

4. Atualmente vive com companheiro(a)?  
 sim Há quanto tempo (anos)?    não  NR (não respondeu)

**DADOS DE ESCOLARIDADE**

5. Sabe ler?  sim  não  NR (não respondeu)

6. Sabe escrever?  sim  somente assina o nome  não  NR (não respondeu)

7. Utiliza leitura ou escrita no dia a dia (lê jornal, revista; anota recados, faz palavras cruzadas, etc)?  
 sim  não  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)?  
 direita (destro)  usa os dois lados sem preferência (ambidestro)  
 esquerda (canhoto)  NR (não respondeu)

9. Frequentou escola?  
 sim **COMPLETOU** até que série?  não  NR (não respondeu)

Primário	<input type="checkbox"/> 1ª série	Ginásio	<input type="checkbox"/> 5ª série	Científico	<input type="checkbox"/> 1º série	Supletivo	<input type="checkbox"/> 1º grau
	<input type="checkbox"/> 2ª série		<input type="checkbox"/> 6ª série		<input type="checkbox"/> 2º série		<input type="checkbox"/> 2º grau
	<input type="checkbox"/> 3ª série		<input type="checkbox"/> 7ª série		<input type="checkbox"/> 3º série		
	<input type="checkbox"/> 4ª série		<input type="checkbox"/> 8ª série				

10. Frequentou curso superior?  
 sim Incompleto?  Completo?  Qual curso?   
 não  NR (não respondeu)





57120

5

**ESPIRITUALIDADE / RELIGIÃO**

22. Qual a sua religião?
- católica
  - evangélica (anglicana, episcopal, luterana, batista, pente-costal, adventista, testemunha de jeóva, outra)
  - espírita (kardecista)
  - judaica (israelita)
  - afro-brasileira (umbanda, candomblé)
  - outra (budista, xintoísta, maometana, esotérica, etc)
  - não tem religião definida, mas tem suas próprias crenças (agnóstico)
  - não tem religião ou crença (ateu)
  - NR (não respondeu)
23. É praticante de sua religião ou sua crença/fé? (pode ser em casa)
- sim     não     NR (não respondeu)

**IMPRESSÃO GERAL DA SAÚDE**

24. Em geral o(a) Sr(a), diria que sua saúde é:
- ótima     boa     regular     má     péssima     NR (não respondeu)
25. Tem dificuldade para controlar a urina ou para urinar?
- sim     não     NR (não respondeu)
- 25.1. Porque tem dificuldade para controlar a urina? (PODE MARCAR MAIS QUE UMA OPÇÃO)
- não consegue prender (tem vontade de urinar e corre para o banheiro ou a urina sai sozinha)
  - perde urina quando ri ou tosse ou faz algum esforço
  - não sente vontade de urinar e a urina sai sem nenhum controle
  - tem dificuldade para conseguir urinar (a urina não sai facilmente quando tem vontade)
  - a urina sai fraca (sem um jato forte)
  - sente que a urina não saiu totalmente (sente que ainda fica urina na bexiga)
  - usa sonda para conseguir urinar
  - NR (não respondeu)
26. Nos últimos 12 meses, teve alguma queda (no chão quando estava em pé, sentado ou deitado)?
- sim Quantas vezes caiu?  1x     2x     3x     4x     5x     mais do que 5x
  - não
  - NR (não respondeu)
27. Se SIM, quebrou algum osso devido à queda?
- sim Qual?
  - não
  - NR (não respondeu)

**DADOS DE SAÚDE: DOENÇAS**

28. ALGUM MÉDICO já lhe disse que você tem ou teve alguma dessas doenças?

DOENÇAS	SIM	NÃO	NR
Hipertensão arterial (pressão alta)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiência cardíaca congestiva (coração grande)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infarto do miocárdio (infarto do coração)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angina do peito (do coração)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doença cerebrovascular (AVC, derrame)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Câncer Qual? <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outras. Especificar 1: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Especificar 2: <input type="text"/>			
Especificar 3: <input type="text"/>			



57120

5

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

29. Consegue ficar de pé?  
 sim  não  NR (não respondeu)
30. Tem dificuldade para andar?  
 sim  não  NR (não respondeu)
31. Tem fraqueza (falta de força) nas pernas?  
 sim  não  NR (não respondeu)
32. Tem falta de equilíbrio quando fica em pé ou caminha?  
 sim  não  NR (não respondeu)
33. Tem problema articular no quadril ou no joelho que dificulta o caminhar?  
 sim  não  NR (não respondeu)
34. Tem muita dor quando tenta ficar de pé ou caminhar?  
 sim  não  NR (não respondeu)

**DADOS DE SAÚDE: FUMO (TABAGISMO)**

35. Tem o hábito de fumar cigarro?  
 sim Há quantos anos?    
 Nº médio de cigarros por dia:    
 Pretende parar?  sim  não
- não atualmente, mas já fumou  
 Parou de fumar há:        
○ dia  
○ mês  
○ ano  
 Motivo:  vontade  problema de saúde  pressão familiares/amigos  outros  
 Fumou durante quantos anos?    
 Nº médio de cigarros por dia:    
 não, nunca fumou  
 NR (não respondeu)

**DADOS DE SAÚDE: ÁLCOOL**

36. O senhor(a) consome algum tipo de bebida alcoólica?  
 sim  não (NUNCA)  NR (não respondeu)
37. Se SIM, quais os tipos de bebidas alcoólicas que o senhor(a) consome? E a dose ingerida? (marcar mais de uma opção, se for o caso)
- |   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> vinho tinto        | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> copos<br><input type="checkbox"/> cálices<br><input type="checkbox"/> garrafas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> vinho branco       | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> copos<br><input type="checkbox"/> cálices<br><input type="checkbox"/> garrafas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> cerveja com álcool | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> copos<br><input type="checkbox"/> cálices<br><input type="checkbox"/> garrafas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> cachaça            | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> copos<br><input type="checkbox"/> cálices<br><input type="checkbox"/> garrafas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> vodca              | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> copos<br><input type="checkbox"/> cálices<br><input type="checkbox"/> garrafas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> uísque             | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> copos<br><input type="checkbox"/> cálices<br><input type="checkbox"/> garrafas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> caipirinha         | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> copos<br><input type="checkbox"/> cálices<br><input type="checkbox"/> garrafas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> outro              | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> copos<br><input type="checkbox"/> cálices<br><input type="checkbox"/> garrafas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
38. Alguma vez sua família, seus amigos, seu médico ou seu sacerdote comentou ou sugeriu que estava bebendo demais?  
 sim  não  NR (não respondeu)
39. Alguma vez o senhor(a) tentou deixar de beber, mas não conseguiu?  
 sim  não  NR (não respondeu)
40. O senhor(a) já teve dificuldades no trabalho por causa da bebida? (ex: faltar ao trabalho ou estudo)  
 sim  não  NR (não respondeu)
41. O senhor(a) tem se envolvido em brigas ou já foi preso por estar embriagado?  
 sim  não  NR (não respondeu)
42. O senhor(a) já pensou alguma vez que estava bebendo demais?  
 sim  não  NR (não respondeu)



57120

5

DADOS DE SAÚDE: MEDICAMENTOS, SUPLEMENTOS, FITOTERÁPICOS

43. O (A) senhor(a) utiliza **MEDICAMENTOS**? (revisar os medicamentos em uso atual junto com o idoso ou familiar)

sim (preencher na tabela abaixo os medicamentos em uso)

não

1. Medicamento:

Dose (mg):  Quantos por dia?  Usa sempre?  sim  não

Horário:  manhã  tarde  noite

Toma com líquido?  água  leite  café  chá  outro

Tempo de uso:   dia  
 mês  
 ano

Indicação (quem indicou?)  médico  balconista da farmácia  vizinho(a)

familiar  auto-indicação  outra

Pra que serve (motivo do uso)?

2. Medicamento:

Dose (mg):  Quantos por dia?  Usa sempre?  sim  não

Horário:  manhã  tarde  noite

Toma com líquido?  água  leite  café  chá  outro

Tempo de uso:   dia  
 mês  
 ano

Indicação (quem indicou?)  médico  balconista da farmácia  vizinho(a)

familiar  auto-indicação  outra

Pra que serve (motivo do uso)?

3. Medicamento:

Dose (mg):  Quantos por dia?  Usa sempre?  sim  não

Horário:  manhã  tarde  noite

Toma com líquido?  água  leite  café  chá  outro

Tempo de uso:   dia  
 mês  
 ano

Indicação (quem indicou?)  médico  balconista da farmácia  vizinho(a)

familiar  auto-indicação  outra

Pra que serve (motivo do uso)?

4. Medicamento:

Dose (mg):  Quantos por dia?  Usa sempre?  sim  não

Horário:  manhã  tarde  noite

Toma com líquido?  água  leite  café  chá  outro

Tempo de uso:   dia  
 mês  
 ano

Indicação (quem indicou?)  médico  balconista da farmácia  vizinho(a)

familiar  auto-indicação  outra

Pra que serve (motivo do uso)?

5. Medicamento:

Dose (mg):  Quantos por dia?  Usa sempre?  sim  não

Horário:  manhã  tarde  noite

Toma com líquido?  água  leite  café  chá  outro

Tempo de uso:   dia  
 mês  
 ano

Indicação (quem indicou?)  médico  balconista da farmácia  vizinho(a)

familiar  auto-indicação  outra

Pra que serve (motivo do uso)?



5

6. Medicamento:
- Dose (mg):  Quantos por dia?  Usa sempre?  sim  não
- Horário:  manhã  tarde  noite
- Toma com líquido?  água  leite  café  chá  outro
- Indicação (quem indicou?)  médico  balconista da farmácia  vizinho(a)
- familiar  auto-indicação  outra
- Tempo de uso:   dia  mês  ano
- Pra que serve (motivo do uso)?
7. Medicamento:
- Dose (mg):  Quantos por dia?  Usa sempre?  sim  não
- Horário:  manhã  tarde  noite
- Toma com líquido?  água  leite  café  chá  outro
- Indicação (quem indicou?)  médico  balconista da farmácia  vizinho(a)
- familiar  auto-indicação  outra
- Tempo de uso:   dia  mês  ano
- Pra que serve (motivo do uso)?
8. Medicamento:
- Dose (mg):  Quantos por dia?  Usa sempre?  sim  não
- Horário:  manhã  tarde  noite
- Toma com líquido?  água  leite  café  chá  outro
- Indicação (quem indicou?)  médico  balconista da farmácia  vizinho(a)
- familiar  auto-indicação  outra
- Tempo de uso:   dia  mês  ano
- Pra que serve (motivo do uso)?
9. Medicamento:
- Dose (mg):  Quantos por dia?  Usa sempre?  sim  não
- Horário:  manhã  tarde  noite
- Toma com líquido?  água  leite  café  chá  outro
- Indicação (quem indicou?)  médico  balconista da farmácia  vizinho(a)
- familiar  auto-indicação  outra
- Tempo de uso:   dia  mês  ano
- Pra que serve (motivo do uso)?
10. Medicamento:
- Dose (mg):  Quantos por dia?  Usa sempre?  sim  não
- Horário:  manhã  tarde  noite
- Toma com líquido?  água  leite  café  chá  outro
- Indicação (quem indicou?)  médico  balconista da farmácia  vizinho(a)
- familiar  auto-indicação  outra
- Tempo de uso:   dia  mês  ano
- Pra que serve (motivo do uso)?
11. Medicamento:
- Dose (mg):  Quantos por dia?  Usa sempre?  sim  não
- Horário:  manhã  tarde  noite
- Toma com líquido?  água  leite  café  chá  outro
- Indicação (quem indicou?)  médico  balconista da farmácia  vizinho(a)
- familiar  auto-indicação  outra
- Tempo de uso:   dia  mês  ano
- Pra que serve (motivo do uso)?



57120

5

44. O(A) Sr(a) entende o que está escrito na sua receita?

- sim  não  NR (não respondeu)

45. Você costuma utilizar algum CHÁ como tratamento natural ou caseiro?

- sim Quais e para qual tratamento?

Chá 1:	<input type="text"/>	Para qual tratamento?	<input type="text"/>
Chá 2:	<input type="text"/>	Para qual tratamento?	<input type="text"/>
Chá 3:	<input type="text"/>	Para qual tratamento?	<input type="text"/>
Chá 4:	<input type="text"/>	Para qual tratamento?	<input type="text"/>

- não

**ADESÃO AO TRATAMENTO (MORISKY)**

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

- sim  não Qual(s) medicamento(s)?

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

- sim  não Qual(s) medicamento(s)?

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

- sim  não Qual(s) medicamento(s)?

49. 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)

- sim  não Qual(s) medicamento(s)?

O que sentiu?

**REAÇÕES/EFEITOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS**

50. Sente algo quando toma os medicamentos:

- sim  não

Nome do Medicamento	Data da reação	Sintomas	Como foi tratada
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

51. OBSERVAÇÕES:

## APÊNDICE C - Termo de compromisso para utilização dos dados



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

### TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Título do Projeto/Relato de Caso

**COORTE DE ADULTOS E IDOSOS DO PROGRAMA DE ENVELHECIMENTO CEREBRAL (PENCE) DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA DE PORTO ALEGRE**

Os autores do projeto de pesquisa/relato de caso se comprometem a manter o sigilo dos dados coletados nos prontuários do Programa de Envelhecimento Cerebral da Estratégia Saúde da Família de Porto Alegre, referentes aos participantes da pesquisa intitulada "COORTE DE ADULTOS E IDOSOS DO PROGRAMA DE ENVELHECIMENTO CEREBRAL (PENCE) DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA DE PORTO ALEGRE". Os pesquisadores concordam, igualmente, que tais informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos participantes.

Porto Alegre, 30 de julho de 2014

Autores do Projeto/ Relato de Caso	
Nome	Assinatura
Irenio Gomes da Silva Filho	
Alfredo Cataldo Neto	
Eduardo Lopes Nogueira	
Paula Engroff	
Fernanda Loureiro	
Vanessa Sgnaolin	



## ANEXO B - Vellore



57120

ID: 

5

**PENCE** - PROGRAMA DE ENVELHECIMENTO CEREBRAL  
Secretaria Municipal de Saúde – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

**INSTRUMENTO DE TRIAGEM PARA DEMÊNCIA - VELLORE**

Nome

Nº do cadastro ESF

Data da entrevista

 /  / 20 

Equipe ESF

**QUESTÕES PARA O INFORMANTE**

O informante pode ser uma pessoa próxima que seja capaz de responder a questão 6. Pode ser: familiar, acompanhante ou profissional da saúde (ACS, enfermeira, psicóloga social, etc.)

Especificar o informante (ex: esposo, filha, ACS, etc):

1) "Ele/ela esquece com frequência de coisas que aconteceram recentemente?"

 Sim  Não

2) "Ele/ela tem problemas para lembrar onde guarda as coisas?"

 Sim  Não

3) "Ele/ela tem dificuldade com frequência para encontrar as palavras certas ou ele/ela usa palavras erradas em uma conversa?"

 Sim  Não

4) "Ele/ela tem dificuldade com frequência para entender o que é dito para ele/ela?"

 Sim  Não

5) "Ele /ela tem dificuldade com frequência para se vestir adequadamente?"

 Sim  Não

6) "Ele/ela urina em local apropriado?"

 Sim  Não

7) "Ele/ela tem dificuldade em reconhecer rostos familiares?"

 Sim  Não

8) "Ele/ela tem dificuldade em reconhecer objetos familiares, como uma chave, um pente ou uma colher?"

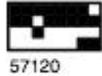
 Sim  Não

9) "Ele/ela consegue ir ao mercado para fazer compras como antigamente?"

 Sim  Não

10) "Ele/ela alguma vez já se perdeu na cidade?"

 Sim  Não



57120

5

### QUESTÕES PARA O PACIENTE

"Sr(a)\_\_\_\_\_. Agora vamos fazer uma avaliação importante para a memória e outras perguntas de tarefas que o Sr(a) faz no seu dia-a-dia. Eu vou fazer as perguntas lendo como elas estão escritas aqui e preciso que o Sr(a) tenha bastante atenção. Tudo bem? Podemos começar com a primeira pergunta?"

**1)"Fui ao mercado e trouxe uma banana, uma cadeira e uma moeda. O Sr(a) pode me dizer o que eu trouxe do mercado?"**

Número de acertos:  nenhuma palavra  1 palavra  2 palavras  3 palavras

"Eu quero que o (a) Sr(a) grave as três coisas que eu trouxe do mercado porque eu vou pedir para o Sr(a) se lembrar mais tarde."

**2)"Olhe para o meu rosto e faça exatamente o que eu fizer."  
(o instrutor fecha os olhos por dois segundos e depois os abre).**

Conseguiu fazer corretamente:  Sim  Não

**3)"O(A) sr(a) pode me dizer uma frase sobre a sua casa?"**

Disse corretamente (mínimo: sujeito, verbo e complemento verbal) :  Sim  Não

**4)"O(A) sr(a) pode me mostrar como o(a) Sr(a) acende a luz?"**

Conseguiu fazer corretamente:  Sim  Não

**5)"O(A) sr(a) pode me mostrar como o(a) Sr(a) penteia seu cabelo?"**

Conseguiu fazer corretamente:  Sim  Não

**6)Mostre ao entrevistado uma chave e pergunte: "O(a) Sr(a) pode me dizer o que é isto?"**

Disse corretamente:  Sim  Não

**7)"Feche os olhos. Eu vou colocar um objeto na sua mão. Pode me dizer o que o(a) Sr(a) tem na sua mão? (Entregar uma CANETA)**

Disse corretamente:  Sim  Não

**8)"O(A) Sr(a) pode pegar este papel com sua mão direita, dobrar ele ao meio e colocar em cima da mesa, do lado esquerdo?"**

Número de acertos:  nenhum comando  1 comando  2 comandos  3 comandos

**9) "O(A) Sr(a) pode abrir este cadeado?"**

Fez corretamente:  Sim  Não

**10)"O(A) Sr(a) pode lembrar as três coisas que eu trouxe do mercado?"**

Número de acertos:  nenhuma palavra  1 palavra  2 palavras  3 palavras

**ANEXO C - Aprovação da Comissão Científica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul**



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

Porto Alegre, 18 de outubro de 2013.

Senhor Pesquisador: VANESSA SGNAOLIN,

A Comissão Científica do IGG apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa **"O uso de medicamentos como fator de risco ou proteção para comprometimento cognitivo leve, demência e depressão em idosos atendidos pela 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.

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 D - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS**



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PENCE - Programa de Envelhecimento Cerebral

**Pesquisador:** IRENIO GOMES DA SILVA FILHO

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 30828914.5.0000.5336

**Instituição Proponente:** UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

**Patrocinador Principal:** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 826.858

**Data da Relatoria:** 23/10/2014

#### Apresentação do Projeto:

Esse projeto faz parte de uma parceria com a Secretaria Municipal de Saúde (SMS) que irá permitir acompanhar a saúde mental de aproximadamente 12.000 pessoas com 55 anos ou mais cadastrados na Estratégia de Saúde da Família (ESF) das áreas de abrangência do Hospital São Lucas. Esta parceria para a assistência já está estabelecida e em andamento, conforme descrito após o referencial teórico (item 4 deste projeto). O projeto de pesquisa, aqui apresentado, se propõe a utilizar os dados que serão gerados nessa assistência, complementado com algumas coletas mais específicas. A partir desta experiência será escrito um manual para implementação desse tipo de parceria Universidade/ Serviço Público para assistência integrada à Saúde Mental do Idoso, que poderá ser aplicado para toda a ESF de Porto Alegre e de outros municípios.

Trata-se da principal linha de pesquisa dos dois Professores proponentes no Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, com participação de residentes da Psiquiatria, que desenvolvem seus trabalhos de conclusão de curso, de residentes da neurologia, de bolsistas de iniciação científica e inúmeros mestrandos e doutorandos.

Como resultado, um dos subprojetos foi contemplado em um edital do Programa Ciência Sem

Endereço: Av. Piranga, 6681, prédio 40, sala 505  
 Bairro: Partenon CEP: 90.619-900  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puocs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Contato: 51 3320-3345

Fronteiras,

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Geral

Criar e implementar um modelo de atenção à saúde mental para indivíduos a partir dos 55 anos, integrando todos os níveis, desde a atenção primária até a terciária, criando um fluxo continuado de capacitação, suporte, assistência e pesquisa, com transferência de conhecimento da Universidade/Hospital Universitário (centro terciário) para a rede básica ESF/Porto Alegre.

4.3.2. Objetivos Específicos

- Capacitar e oferecer suporte sistemático à ESF para o diagnóstico precoce e acompanhamento de indivíduos com déficit cognitivo ou distúrbio do humor;
- Elaborar e implementar protocolos de acompanhamento de idosos com problemas de saúde mental;
- Apoiar o aperfeiçoamento do sistema de referência e contra-referência através do uso de uma metodologia de transferência de conhecimento, e do monitoramento dos rastreamentos e avaliações estabelecendo níveis estratificados de detecção e assistência de problemas cognitivos ou de humor;
- Criar um banco de dados para a utilização na pesquisa científica e no meio acadêmico, visando a produção e disseminação nos meios científicos e do conhecimento obtido;

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Subprojeto 3 - coleta de sangue: No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele. Complicações dessa coleta são raras e geralmente de pequeno porte. Se houver pequena perda de sangue da veia no local da punção geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias.

Benefícios:

O PENCE será importante para o planejamento público de saúde no Brasil, o conhecimento da frequência

Endereço: Av. Piranga, 6681, prédio 40, sala 505  
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puocs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Codificação do Parecer: 826.858

de doenças mentais nos idosos, os fatores de risco que possam ajudar em programas de prevenção e as manifestações iniciais dessas doenças que permitam a realização de um diagnóstico precoce. Acreditamos que os resultados desse projeto venham contribuir para o aperfeiçoamento das ações públicas de saúde e, com isso, contribuam a um menor custo, diagnóstico mais acurado e uma melhor qualidade de vida para a população que está envelhecendo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevantes desde o ponto de vista clínico e científico

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os pesquisadores apresentaram todos os termos de apresentação obrigatória

**Recomendações:**

Aprovar

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Avaliação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Incluir a rubrica do participante e do pesquisador em todas as folhas do TCLE

Endereço: Av. Piranga, 6681, prédio 40, sala 505  
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Contato: 051 3320-8588

PORTO ALEGRE, 10 de Outubro de 2014

---

**Assinado por:**  
**Rodolfo Herberto Schneider**  
**(Coordenador)**

Endereço: Av. Piranga, 6681, prédio 40, sala 505  
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puers.br

## ANEXO E - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PENCE - Programa de Envelhecimento Cerebral

**Pesquisador:** IRENIO GOMES DA SILVA FILHO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 30828914.5.3001.5338

**Instituição Proponente:** UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

**Patrocinador Principal:** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.003.962

**Data da Relatoria:** 27/10/2014

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de coorte, de base populacional. Estudos transversais serão também realizados utilizando a população em acompanhamento. A população alvo do estudo é de indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos, cadastrados na ESF do município de Porto Alegre. Para este projeto, serão convidados a participar todos os idosos de todas as equipes da ESF da região Leste da GD Leste/Nordeste e da GD Lomba do Pinheiro/Partenon, que correspondem à área de abrangência do Hospital São Lucas da PUCRS. A estimativa de alcance atual é de aproximadamente 12.000 pessoas. Essa estimativa de número de cadastrados foi fornecida pelas respectivas GDs no final de 2012.

A proposta do projeto é fazer uma parceria com a Secretaria Municipal de Saúde (SMS) que irá permitir acompanhar a saúde mental de aproximadamente 12.000 pessoas com 55 anos ou mais cadastrados na Estratégia de Saúde da Família (ESF) das áreas de abrangência do

Hospital São Lucas. Esta parceria para a assistência já está estabelecida e em andamento, conforme descrito após o referencial teórico (item 4 deste projeto). O projeto de pesquisa, propõe a utilização dos dados que serão gerados nessa assistência, complementado com algumas coletas mais específicas. A partir desta experiência será escrito um manual para implementação desse tipo de parceria Universidade/ Serviço Público para assistência integrada à Saúde Mental do Idoso, que poderá ser aplicado para

Endereço: Rua Capitão Montanha, 27 - 7º andar  
 Bairro: Centro Histórico CEP: 90.010-040  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3289-5517 Fax: (51)3289-2453 E-mail: cep\_sms@hotmail.com



Codificação do Parecer: 1.003.962

toda a ESF de Porto Alegre e de outros municípios.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo primário:

Verificar a influência das características de personalidade e apego no desenvolvimento, manifestação clínica e prognóstico dos transtornos cognitivos.

Objetivos secundários:

- 1) Estimar a presença de sinais e sintomas comportamentais e psicológicos em pacientes com declínio cognitivo;
- 2) Examinar as características da personalidade e sua associação com estilo de apego em relação aos baixos níveis de escolaridade;
- 3) Comparar pacientes com declínio cognitivo, com e sem sinais e sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD) com controles idosos cognitivamente saudáveis, quanto à sua personalidade pré-mórbida e estilo de apego;
- 4) Verificar a associação entre as características de personalidade e estilos de apego com biomarcadores relacionados ao estresse e a neurobiologia do apego.
- 5) Estimar a presença de sinais e sintomas comportamentais e psicológicos em pacientes com declínio cognitivo;
- 6) Examinar as características da personalidade e sua associação com estilo de apego em relação aos baixos níveis de escolaridade;
- 7) Comparar pacientes com declínio cognitivo, com e sem sinais e sintomas comportamentais e psicológicos da demência com controles idosos cognitivamente saudáveis, quanto à sua personalidade pré-mórbida e estilo de apego.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Subprojeto 3 - coleta de sangue: No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele. Complicações dessa coleta são raras e geralmente de pequeno porte. Se houver pequena perda de sangue da veia no local da punção geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias.

Benefícios: O PENCE será importante para o planejamento público de saúde no Brasil, o conhecimento da frequência de doenças mentais nos idosos, os fatores de risco que possam ajudar em programas de prevenção e as manifestações iniciais dessas doenças que permitam a realização de um diagnóstico precoce. Acreditamos que os resultados desse projeto venham contribuir para o aperfeiçoamento das ações públicas de saúde e, com isso, contribuam a um

Endereço: Rua Capitão Montanha, 27 - 7º andar  
 Bairro: Centro Histórico CEP: 90.010-040  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3289-5517 Fax: (51)3289-2453 E-mail: cep\_sms@hotmail.com



Codificação do Parecer: 1.003.962

menor custo, diagnóstico mais acurado e uma melhor qualidade de vida para a população que está envelhecendo.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Instituição Proponente: UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA(PUCRS)

Área: Instituto de Gerontologia e Geriatria

Equipe de pesquisadores: Paula Engroff, Vanessa Sgnaolin; Alfredo Cataldo Neto, Eduardo Lopes Nogueira, Fernanda Soares Loureiro

Número de Participantes: 12000 (pessoas acima de 55 anos cadastradas nas ESFs)

Cronograma dos dados:

- Subprojeto 1: Maio 2015 a agosto 2015
- Subprojeto 2: Maio 2015 a maio 2017
- Subprojeto 3: Maio 2015 a 2017
- Subprojeto 4: maio 2015 a dezembro 2015

Local de realização do estudo: unidades de ESF da GD Partenon/Lomba do Pinheiro.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos obrigatórios apresentados.

#### **Recomendações:**

Recomendamos formalizar a cooperação técnica existente entre PUCRS e SMS, tendo em vista as especificidades do projeto, pois envolve assistência e não apenas pesquisa.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Foram identificadas as seguintes pendências:

1)É necessário que a parceria referida entre a PUCRS e a SMS seja formalizada através de instrumento de cooperação técnica, em vista das responsabilidades e atribuições de cada uma das instituições nesse projeto. Solicita-se esclarecer e anexar documento.

Resposta do pesquisador: Em relação ao instrumento de cooperação técnica, segundo informação de José Mario Neves da SMS: "...Temos um Termo de Cooperação Técnica (TCT) firmado com a PUC que estabelece no seu objeto: "realização de estágio, de práticas curriculares e de outras modalidades de ensino em serviço, pesquisa e extensão nos níveis de graduação e de pós-graduação de interesse mútuo."...". Conforme foi

Endereço: Rua Capitão Montanha, 27 - 7º andar  
 Bairro: Centro Histórico CEP: 90.010-040  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3289-5517 Fax: (51)3289-2453 E-mail: cep\_sms@hotmail.com



Conteúdo do Parecer: 1.003.962

anexado ao projeto, o Programa Assistencial é do conhecimento e concordância da Rede Básica e já está em funcionamento há mais de um ano. Acreditamos que isso é suficiente para a aprovação do CEP. De qualquer forma, vamos providenciar um termo específico para este Programa, que iremos encaminhar assim que estiver elaborado e assinado.

Análise: Pendência atendida.

2) O documento Projeto PENCE\_24\_09\_2014.pdf apresenta a proposta do estudo com diversos sub-projetos. No entanto, os demais documentos referem-se apenas ao sub-projeto 3. Solicita-se esclarecer se já houve a tramitação de outros sub-projetos e os respectivos números de CAAEs. Solicitamos que sejam sempre referidos os demais sub-projetos e seu vínculo ao projeto geral, quando da sua submissão ao CEP SMSPA.

Resposta do pesquisador: O Projeto encaminhado é um projeto guarda-chuva e já está aprovado pelo CEP da PUCRS como tal. O Subprojeto 3 e uma parte da validação de instrumentos diagnósticos do Subprojeto 2 são os únicos que irão coletar dados prospectivamente e por isto, são os que possuem TCLE. Os demais subprojetos farão análises dos prontuários já existentes, são retrospectivos, e existe um termo de confidencialidade dos pesquisadores anexados ao projeto. Este projeto guardachuva, com todos os seus subprojetos, está sendo enviado ao CEP SMSPA de uma única vez.

Análise: Pendência atendida.

3) Em relação ao orçamento do estudo, solicita-se orçamento detalhado, com a previsão de ressarcimentos das despesas de transporte para os idosos e acompanhante, conforme previsto na Resolução CNS 466 de 2012.

Resposta do pesquisador: Como descrito acima, todos os subprojetos, exceto o 3 e parte do 2, são retrospectivos, com dados dos prontuários e portanto, sem custos. Os pacientes incluídos nos Subprojetos 2 e 3 são convidados a participarem da pesquisa quando são atendidos no Hospital São Lucas, encaminhados para consulta pelo Programa, independente de fazerem parte de pesquisa. Não há, portanto, custo com deslocamento. São idosos que vêm ao Hospital para se consultarem.

Endereço: Rua Capitão Montanha, 27 - 7º andar  
 Bairro: Centro Histórico CEP: 90.010-040  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3289-5517 Fax: (51)3289-2453 E-mail: cep\_sms@hotmail.com



Correspondência do Parecer: 1.003.962

Análise: Pendência atendida.

4) O cronograma deve ser readaptado, uma vez que a coleta só pode iniciar após a emissão do parecer favorável do CEP SMSPA.

Resposta do pesquisador: O Cronograma foi revisado.

Análise: Pendência atendida.

5) Em relação ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE):

a) No documento deve constar os dados de identificação do CEP/SMSPA com a apresentação das formas de contato (telefone, e-mail, endereço).

b) O TCLE deve informar o local onde serão realizadas as entrevistas e a coleta de sangue, assim como a frequência com que ocorrerão.

c) É importante declarar no TCLE e no projeto a existência de riscos, mesmo que mínimos, conforme preconizado na Resolução 466 de 2012 da CONEP. Também deverá haver indicação das ações realizadas pelo pesquisador para minimizar os riscos decorrentes de sua intervenção, para o participante da pesquisa.

d) Deve constar no TCLE e no projeto a presença de ressarcimento de transporte aos participantes, caso ocorra deslocamento para fins da pesquisa.

e) No TCLE também deverá estar claramente explicado ao participante que não há obrigatoriedade de participar da pesquisa e que caso ele não queira participar ou decida se afastar após algum período, não haverá prejuízo às atividades de assistência em saúde ao qual tem direito.

Solicita-se adequar o TCLE conforme esses itens destacados.

Resposta do pesquisador: Acrescentamos o Contato do CEP SMSPA nos TCLE. Os demais itens, exceto ressarcimento de transporte, que não vai existir, já estão bem esclarecidos nos

Termos encaminhados e, inclusive, não podemos modificá-los, pois já estão aprovados pelo CEP PUCRS.

Análise: Pendência parcialmente atendida. O pesquisador e equipe deverão esclarecer, no processo de consentimento, os aspectos fundamentais de riscos decorrentes do estudo, assim como a possibilidade de não participar do estudo, sem prejuízo dos serviços de assistência que são disponibilizados na PUCRS.

Endereço: Rua Capitão Montanha, 27 - 7º andar  
 Bairro: Centro Histórico CEP: 90.010-040  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3289-5517 Fax: (51)3289-2453 E-mail: cep\_sms@hotmail.com



**SECRETARIA MUNICIPAL DE  
SAÚDE DE PORTO ALEGRE/  
SMSPA**



Continuação do Parecer: 1.003.962

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Apresentar o Parecer de Aprovação do CEP SMSPA na Gerência Distrital PLP antes do início da pesquisa.

Enviar relatórios semestrais e final, ao término do estudo, para o CEP SMSPA.

PORTO ALEGRE, 30 de Março de 2015

**Assinado por:**

**MARIA MERCEDES DE ALMEIDA BENDATI  
(Coordenador)**

Endereço: Rua Capitão Montanha, 27 - 7º andar  
 Bairro: Centro Histórico CEP: 90.010-040  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3289-5517 Fax: (51)3289-2453 E-mail: cep\_sms@hotmail.com

## ANEXO F - Submissão Artigo 1 para a revista *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*

### Submission Confirmation

---



Thank you for your submission

---

**Submitted to**  
Pharmacoepidemiology and Drug Safety

**Manuscript ID**  
PDS-17-0232

**Title**  
Polypharmacy characteristics of 2,819 Brazilians between 55 and 103 years old – the role of socioeconomic disadvantage and health indicators

**Authors**  
SGNAOLIN, VANESSA  
Nogueira, Eduardo  
Engroff, Paula  
Gomes, Irenio  
Cataldo Neto, Alfredo

**Date Submitted**  
07-Jun-2017

---

## ANEXO G - Submissão Artigo 2 para a revista Drug Safety

DRSA-D-17-00258 - Submission Confirmation

---

**Drug Safety** <em@editorialmanager.com>

Jun 20 em 7:07 PM

Para Vanessa Sgnaolin

Dear Dr Sgnaolin,

Thank you for submitting your manuscript,  
"Potentially inappropriate medication prevalence and risk factors: An analysis of middle-aged and elderly Brazilians", to Drug Safety

The submission id is: DRSA-D-17-00258  
Please refer to this number in any future correspondence.

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

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

Your username is: vanessasgnaolin

Your password is: available at this link [http://drsa.edmgr.com/Default.aspx?pg=accountFinder.aspx&firstname=Vanessa&lastname=Sgnaolin&email\\_address=vanessasgnaolin@yahoo.com.br](http://drsa.edmgr.com/Default.aspx?pg=accountFinder.aspx&firstname=Vanessa&lastname=Sgnaolin&email_address=vanessasgnaolin@yahoo.com.br)

With kind regards,

Adis Journals, Editorial Office



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Pró-Reitoria Acadêmica  
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar  
Porto Alegre - RS - Brasil  
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564  
E-mail: [proacad@pucrs.br](mailto:proacad@pucrs.br)  
Site: [www.pucrs.br/proacad](http://www.pucrs.br/proacad)