

# Medicamentos potencialmente inapropriados em idosos e que apresentam capacidade de induzir comprometimento cognitivo: prevalência e fatores associados

Aláide Matos SILVA<sup>1</sup> , Laís Lessa PANTUZZA<sup>2</sup> , Adriano Max REIS<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Residência Multiprofissional em Atenção à Saúde do Idoso do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil; <sup>2</sup>Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Autor correspondente: Reis AM, amreis@outlook.com

Data de submissão: 07-03-2025 Data de reapresentação: 05-09-2025 Data de aceite: 26-09-2025

Revisão por pares duplo cego

## Resumo

**Objetivo:** Investigar a prevalência do uso de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos e que podem induzir comprometimento cognitivo (MPIs-cog) e os fatores associados. **Método:** Estudo transversal de abordagem quantitativa. MPIs-cog abrangem fármacos com efeitos anticolinérgicos, sedativos, hipnóticos e outros capazes de provocar *delirium*. Idosos foram entrevistados em ambulatórios de dois hospitais de ensino de Belo Horizonte (MG) e em domicílios da região metropolitana. Dividiu-se as variáveis independentes em sociodemográficas, farmacoterapêuticas e clínico-funcionais. A análise descritiva compreendeu a determinação da frequência de proporção para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis numéricas. Avaliou-se a normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Realizou-se a análise univariada pelo Teste Qui-quadrado de Pearson. Na análise multivariada incluíram-se variáveis com  $p < 0,20$ . No modelo final, permaneceram variáveis com  $p < 0,05$ . **Resultados:** Participaram do estudo 344 idosos, com mediana de idade de 67,5 anos. MPIs-cog foram utilizados por 14,5% dos idosos. O uso de pelo menos um MPI-cog esteve independentemente associado à presença de polifarmácia (OR = 5,84, IC = 2,67–12,80,  $p = 0,00$ ), câncer (OR = 5,07, IC = 2,18–11,76,  $p = 0,00$ ), doenças neuropsiquiátricas (OR = 4,09, IC = 2,03–8,25,  $p = 0,00$ ) e doença reumática (OR = 2,06, IC = 1,04–4,06,  $p = 0,04$ ). **Conclusão:** A prevalência do uso de MPIs-cog foi de 14,5% na amostra investigada e apresentou associação positiva e independente com polifarmácia, câncer, doenças neuropsiquiátricas e doenças reumáticas.

**Palavras-chave:** idoso, declínio cognitivo, farmacoterapia, medicamentos potencialmente inapropriados.

## Potentially inappropriate medication in older adults that have the capacity to induce cognitive impairment: prevalence and associated factors

## Abstract

**Objective:** To investigate the prevalence of use of potentially inappropriate medications for older adults that have the capacity to induce cognitive impairment (PIMs-cog) and associated factors. **Method:** Cross-sectional study with quantitative approach. PIMs-cog include drugs with anticholinergic, sedative, hypnotic effects and others capable of inducing *delirium*. Older adults were interviewed in two outpatient clinics of teaching hospitals in Belo Horizonte and in homes in the metropolitan region. The independent variables were divided into sociodemographic, pharmacotherapeutic and clinical-functional variables. The descriptive analysis included determination of the frequency of proportion for categorical variables and measures of central tendency and dispersion for numerical variables. Normality was assessed by the Shapiro-Wilk test. Univariate analysis was performed by Pearson's chi-square test. Variables with  $p < 0.20$  were included in the multivariate analysis. In the final model, variables with  $p < 0.05$  remained. **Results:** A total of 344 older adults, with a median age of 67.5 years, participated in this study. PIMs-cog was used by 14.5% of older adults. The use of at least one PIM-cog was independently associated with the presence of polypharmacy (OR = 5.84, CI = 2.67–12.80,  $p = 0.00$ ), cancer (OR = 5.07, CI = 2.18–11.76,  $p = 0.00$ ), neuropsychiatric diseases (OR = 4.09, CI = 2.03–8.25,  $p = 0.00$ ) and rheumatic disease (OR = 2.06, CI = 1.04–4.06,  $p = 0.04$ ). **Conclusion:** The prevalence of PIM-cog use was 14.5% in the sample investigated and showed a positive and independent association with polypharmacy, cancer, neuropsychiatric diseases and rheumatic diseases.

**Keywords:** older adults, cognitive impairment, drug therapy, potentially inappropriate medication.



## Introdução

Envelhecer é um processo fisiológico, irreversível e universal – apesar de individualizado e heterogêneo – decorrente do acúmulo de alterações biológicas que levam ao declínio funcional do organismo com o aumento da idade. É o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas<sup>1,2</sup>. À síndrome clínica de redução da reserva fisiológica associada ao envelhecimento dá-se o nome de fragilidade: o indivíduo torna-se mais vulnerável a fatores estressores e mais susceptível a eventos adversos em saúde, inclusive àqueles relacionados com o uso de medicamentos<sup>3,4</sup>. O tratamento medicamentoso pode agravar a fragilidade e contribuir para a ocorrência de *delirium*, quedas, anorexia e comprometimento funcional e cognitivo<sup>3</sup>.

O comprometimento cognitivo compreende alterações na memória, na linguagem, na atenção, na aprendizagem, no funcionamento executivo ou no processamento visuoespacial e pode ser medido por meio de testes neuropsicológicos. Quanto mais intenso o declínio cognitivo, maior a dependência do indivíduo para a realização de suas atividades, levando à sobrecarga do cuidador, do sistema de saúde e ao aumento das institucionalizações<sup>5-7</sup>.

Crítérios explícitos para identificação de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (MPIs) foram desenvolvidos baseados em métodos de consenso e evidências científicas, resultando, por exemplo, nos critérios AGS/Beers<sup>8</sup> e nas listas STOPP/START<sup>9</sup>. Tais medicamentos apresentam potencial aumentado de causar efeitos adversos devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas específicas da população geriátrica. Destaca-se, também, que MPIs com efeitos importantes no sistema nervoso central podem contribuir para o declínio cognitivo<sup>10-12</sup>. Os medicamentos potencialmente inapropriados para idosos associados ao risco de comprometimento cognitivo (MPIs-cog) abrangem fármacos com efeitos anticolinérgicos, sedativos, hipnóticos e outros capazes de provocar *delirium*<sup>12-13</sup>.

A preservação da cognição é importante para a manutenção da independência e da autonomia dos idosos<sup>5-7,12</sup>. Essa população com frequência utiliza múltiplos medicamentos para os problemas de saúde decorrentes da senilidade<sup>3-5,10,12</sup>. Apesar da efetividade da terapia farmacológica para a recuperação e manutenção da saúde, alguns medicamentos podem interferir na cognição e induzir outros eventos adversos<sup>3,6,8-13</sup>. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo investigar a frequência de utilização de MPI-cog por idosos e os fatores associados.

## Métodos

### Delineamento do Estudo

Estudo transversal, com abordagem quantitativa. Os dados deste trabalho são provenientes do projeto de pesquisa “Desenvolvimento e validação de um instrumento para mensuração de *Medication Literacy* em idosos”<sup>14</sup>.

### Coleta de dados

A população-alvo deste estudo constituiu-se de idosos da comunidade, com 60 anos ou mais, residentes em Belo Horizonte (MG) e cidades da região metropolitana. As entrevistas foram realizadas entre novembro de 2021 e junho de 2022 na sala de espera para atendimento ambulatorial de dois hospitais de ensino de Belo Horizonte ou nas residências dos idosos. Os ambulatórios onde

a pesquisa foi desenvolvida eram especializados em atenção à saúde do idoso, à saúde da mulher e em anticoagulação. As informações foram coletadas a partir do relato dos idosos em entrevistas realizadas por estudantes de graduação em Farmácia previamente treinados. Os dados foram registrados em formulário impresso, elaborado para fins de pesquisa. Em seguida, foram organizados em um banco de dados desenvolvido no software *EpilInfo* versão 7.2.5.0 (*Center for Disease Control and Prevention*, Atlanta, Estados Unidos).

Os idosos foram selecionados por conveniência, por meio de convite, e os critérios de inclusão no estudo foram: possuir idade igual ou superior a 60 anos, utilizar pelo menos um medicamento, ter habilidade para ler (autorrelato) e não possuir deficiências auditivas, visuais ou cognitivas. A presença das referidas deficiências poderia favorecer a ocorrência de vieses relacionados à capacidade de conhecer e relatar os medicamentos utilizados.

### Variável dependente

Uso de pelo menos um MPI-cog.

### Variáveis independentes

**Sociodemográficas:** sexo, estado civil, ocupação (se aposentado ou não), idade (<70 ou ≥70), escolaridade em anos e renda mensal familiar em salários-mínimos.

**Farmacoterapêuticas:** A polifarmácia foi definida como a utilização de cinco ou mais medicamentos<sup>15</sup>. Os MPIs-cog foram definidos segundo Cross et al.<sup>13</sup> e Santos et al.<sup>12</sup>, compreendendo medicamentos anticolinérgicos, sedativos e hipnóticos e outros medicamentos que podem causar *delirium* incluídos nos Critérios de Beers<sup>8</sup> e nas listas STOPP/START<sup>9</sup>.

**Clínico-funcionais:**

- (i) autopercepção de saúde, categorizada em percepção positiva (excelente, muito boa e boa) e negativa (regular, ruim);
- (ii) doenças autorrelatadas, classificadas em hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardíaca (infarto, derrame, arritmia, trombose, angina e doença congestiva), doença reumática, doença neuropsiquiátrica (disfunção do sistema nervoso central ou disfunção psiquiátrica), doença renal crônica, câncer;
- (iii) multimorbidade, definida como a presença de três ou mais doenças e;
- (iv) cognição.

A mensuração da cognição foi realizada utilizando o instrumento validado “*Cognitive Abilities Screening Instrument – Short Form*” (CASI-S), desenvolvido por Teng et al.<sup>16</sup> e adaptado para o português do Brasil por Damasceno et al.<sup>17</sup>. Segundo o CASI-S, foram considerados com a cognição preservada os idosos que apresentaram escores maiores ou iguais a 23 e, para aqueles com mais de 70 anos, os que apresentaram escores maiores ou iguais a 20.

### Análise estatística

A análise descritiva dos dados compreendeu a determinação da frequência de proporção para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis numéricas. Avaliou-se a normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk.

A análise univariada foi realizada pelo Teste do Qui-quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher, observando as premissas de cada teste, visando determinar a associação entre a utilização de MPI-cog e as variáveis independentes. Na análise multivariada foram incluídas as variáveis com  $p < 0,20$ . Adotou-se a estratégia *Backward* para seleção do modelo. No modelo final, permaneceram as variáveis com valor de  $p < 0,05$ , considerando-se nível de significância de 5%. A avaliação da qualidade do ajuste do modelo foi realizada pelo teste de Hosmer e Lemeshow. O banco de dados foi criado no software *EpiInfo*.

### Aspectos éticos

A pesquisa está de acordo com as Resoluções nº 466/2012 e nº 510/2016 do Ministério da Saúde. O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG (CAAE: 19835219.4.0000.5149). Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo está disponível mediante solicitação à autora. Foram incluídos no estudo apenas os idosos que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## Resultados

Participaram desse estudo 344 idosos, cuja mediana de idade foi 67,5 anos (intervalo inter-quartil – IQR: 8,8) e 39,8% tinham idade  $\geq 70$  anos. As características sociodemográficas, clínico funcionais e farmacoterápicas dos idosos incluídos no estudo estão presentes na Tabela 1.

Com relação às variáveis clínico-funcionais, identificou-se que 176 (51,2%) idosos apresentavam multimorbidade, com mediana de 3 doenças (IQR: 1,0). A doença mais prevalente foi hipertensão arterial (69,8%), seguida de doença cardíaca (41,4%), doença reumática (35,5%), diabetes mellitus (28,7%), doenças neuropsiquiátricas (23,7%), câncer e doença renal crônica (13,0% cada). A grande maioria dos idosos apresentou cognição preservada (80,0%) segundo o CASI-S. Apenas 34,4% relatou autopercepção de saúde como negativa (regular ou ruim).

A mediana de medicamentos utilizados pelos participantes foi 5 (IQR: 3) e 42,7% utilizavam polifarmácia. Os idosos em uso de MPIs-cog totalizaram 14,5% da amostra, sendo que a maior parte (80,0%) utilizava apenas um MPI-cog. Um participante fazia uso de quatro MPIs-cog: diazepam, quetiapina, prometazina e ciclobenzaprina. A Tabela 2 descreve os MPIs-cog em uso pelos idosos incluídos no estudo.

Os medicamentos mais utilizados pelos idosos da amostra são os da classe dos benzodiazepínicos (BZPs) (26,6%). Entretanto, o MPI-cog mais utilizado foi o zolpidem, com oito participantes em uso (12,5%). Entre os anticolinérgicos, há maior prevalência dos antidepressivos tricíclicos (15,6%) e dos antipsicóticos (15,6%), com destaque para a amitriptilina ( $n=6$ ) e o haloperidol ( $n=4$ ), respectivamente. A prednisona foi o corticosteroide utilizado por cinco participantes (7,8%).

A Tabela 3 apresenta as análises univariada e multivariada da associação do uso de MPI-cog pelos idosos e suas características sociodemográficas, clínico-funcionais e farmacoterápicas. O uso de pelo menos um MPI-cog esteve independentemente associado à presença de polifarmácia (OR = 5,84, IC = 2,67–12,80,  $p=0,00$ ), câncer (OR = 5,07, IC = 2,18–11,76,  $p=0,00$ ), doenças neuropsiquiátricas (OR = 4,09, IC = 2,03–8,25,  $p=0,00$ ) e doença reumática (OR = 2,06, IC = 1,04–4,06,  $p=0,04$ ) no modelo final de regressão logística.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas, clínico funcionais e farmacoterápicas dos idosos incluídos no estudo

Características	Valor <sup>1</sup>
<b>Sociodemográficas</b>	
Idade em anos [mediana (intervalo interquartil- IQR)]	67,5 (8,8)
Idade $\geq 70$ anos [n (%)]	137 (39,8)
Sexo: Feminino [n (%)]	229 (66,6)
Estado civil: Sem companheiro [n (%)]	175 (51,3)
Ocupação: Aposentado [n (%)]	204 (59,5)
Escolaridade: 0-8 anos [n (%)]	207 (60,2)
Renda <sup>2</sup> : $\leq 2$ SM [n (%)]	180 (55,2)
<b>Clínico-funcionais</b>	
Multimorbidade [n (%)]	176 (51,2)
Número de doenças [mediana (IQR)]	3 (1,0)
Hipertensão [n (%)]	236 (69,8)
Doença cardíaca [n (%)]	140 (41,4)
Doença reumática [n (%)]	120 (35,5)
Diabetes mellitus [n (%)]	97 (28,7)
Doenças neuropsiquiátricas [n (%)]	80 (23,7)
Câncer [n (%)]	44 (13,0)
Doença renal crônica [n (%)]	44 (13,0)
Cognição: Preservada [n (%)]	278 (80,8)
Percepção de Saúde Autorreferida: Negativa [n (%)]	117 (34,4)
<b>Farmacoterápicas</b>	
Número de medicamentos [mediana (IQR)]	5 (3,0)
Polifarmácia [n (%)]	147 (42,7)
Uso de MPI-cog [n (%)]	50 (14,5)

<sup>1</sup>Total varia de acordo com a pergunta ignorada ( $N \neq 344$ ). <sup>2</sup>Valor do salário-mínimo (SM) vigente no ano do questionário: R\$ 1.100,00

**Tabela 2.** Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos e que possuem capacidade de induzir comprometimento cognitivo (MPIs-cog) por classe de medicamento

MPIs-cog	Idosos em uso [n, (%)]
<b>Anticolinérgicos (n)</b>	<b>31 (48,4)</b>
Antipsicóticos: haloperidol (4); quetiapina (3); risperidona (2); clorpromazina (1)	10 (15,6)
Antidepressivos tricíclicos: amitriptilina (6); nortriptilina (3); imipramina (1)	10 (15,6)
Anti-histamínicos 1ª geração: dexclorfeniramina (2); prometazina (2); difenidramina (1)	5 (7,8)
Antiespasmódicos: butilbrometo de escopolamina (2)	2 (3,1)
Relaxantes musculares: carisoprodo (1), ciclobenzaprina (1)	2 (3,1)
Agentes antiparkinsonianos: biperideno (1)	1 (1,6)
Outros antidepressivos (com atividade anticolinérgica): paroxetina (1)	1 (1,6)
<b>Sedativos e hipnóticos (n)</b>	<b>26 (40,6)</b>
Benzodiazepínicos (BZP): clonazepam (7); diazepam (7); alprazolam (2); bromazepam (1)	17 (26,6)
Hipnóticos não-BZP: zolpidem (8)	8 (12,5)
Barbitúricos: fenobarbital (1)	1 (1,6)
<b>Outros medicamentos que podem causar delirium (n)</b>	<b>7 (10,9)</b>
Corticosteroides sistêmicos: prednisona (5); dexametasona (2)	7 (10,9)

**Tabela 3.** Análise univariada e multivariada da associação do uso de MPI-cog pelos idosos e suas características sociodemográficas, clínico-funcionais e farmacoterápicos

Variáveis	Uso de MPI-cog		Análise univariada <sup>1</sup>		Análise multivariada <sup>2</sup>	
	Sim n (%)	Não n (%)	OR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	OR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
<b>Sexo</b>			1,71 (0,86–3,41)	0,13		
Feminino	38 (16,6)	191 (83,4)				
Masculino	12 (10,4)	103 (89,6)				
<b>Idade</b>			0,60 (0,32–1,16)	0,12		
≥ 70 anos	15 (10,9)	122 (89,1)				
< 70 anos	35 (16,9)	172 (83,1)				
<b>Escolaridade</b>			0,90 (0,49–1,65)	0,73		
0 a 8 anos	29 (14,0)	178 (86,0)				
> 8 anos	21 (15,3)	116 (84,7)				
<b>Renda<sup>3</sup></b>			1,26 (0,66–2,38)	0,49		
Acima 2 SM	27 (15,0)	153 (85,0)				
Até 2 SM	18 (12,3)	128 (87,7)				
<b>Autopercepção de saúde</b>			1,96 (1,06–3,59)	0,03		
Negativa	24 (20,5)	93 (79,5)				
Positiva	26 (11,7)	197 (88,3)				
<b>Cognição</b>			0,78 (0,34–1,74)	0,54		
Déficit cognitivo	8 (12,1)	58 (87,9)				
Cognição preservada	42 (15,1)	236 (84,9)				
<b>Multimorbidade</b>			3,66 (1,72–7,81)	0,00		
Sim	41 (20,1)	163 (79,9)				
Não	9 (6,4)	131 (93,6)				
<b>Polifarmácia</b>			6,99 (3,36–14,54)	0,00	5,84 (2,67–12,80)	0,00
Sim	40 (27,2)	107 (72,8)				
Não	10 (5,1)	187 (94,9)				
<b>Hipertensão</b>			1,13 (0,58–2,20)	0,72		
Sim	36 (15,3)	200 (84,7)				
Não	14 (13,7)	88 (86,3)				
<b>Diabetes mellitus</b>			1,20 (0,63–2,30)	0,58		
Sim	16 (16,5)	81 (83,5)				
Não	34 (14,1)	207 (85,9)				
<b>Doença cardíaca</b>			1,03 (0,56–1,89)	0,93		
Sim	21 (15,0)	119 (85,0)				
Não	29 (14,6)	169 (85,4)				
<b>Doença reumática</b>			2,46 (1,34–4,52)	0,00	2,06 (1,04–4,06)	0,04
Sim	27 (22,5)	93 (77,5)				
Não	23 (10,6)	195 (89,4)				
<b>Doenças neuropsiquiátricas</b>			4,24 (2,26–7,93)	0,00	4,09 (2,03–8,25)	0,00
Sim	25 (31,3)	55 (68,8)				
Não	25 (9,7)	233 (90,3)				
<b>Câncer</b>			3,34 (1,62–6,90)	0,00	5,07 (2,18–11,76)	0,00
Sim	14 (31,8)	30 (68,2)				
Não	36 (12,2)	258 (87,8)				
<b>Doença renal crônica</b>			1,59 (0,71–3,54)	0,26		
Sim	9 (20,5)	35 (79,5)				
Não	41 (13,9)	253 (86,1)				

<sup>1</sup>Qui-Quadrado. <sup>2</sup>Regressão Logística. <sup>3</sup>Renda mensal familiar medida em salários-mínimos (SM). Teste de Hosmer e Lemeshow: Qui quadrado = 4,33, graus de liberdade = 6, valor *p* = 0,63. OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança 95%.

## Discussão

No presente estudo, a polifarmácia e os diagnósticos de câncer, de doenças neuropsiquiátricas e de doenças reumáticas apresentaram associação positiva e independente com o uso de MPI-cog entre os idosos investigados. Esses resultados fornecem informações importantes para o cuidado ao idoso e chamam a atenção para os riscos associados ao uso de medicamentos nessa fase da vida.

Estudo de farmacovigilância realizado na Coreia do Sul<sup>6</sup> investigou notificações voluntárias de reações adversas relacionadas ao comprometimento cognitivo induzido por medicamentos. As comorbidades mais associadas a esse fenômeno foram câncer e distúrbios neuropsiquiátricos, seguidos por doenças vasculares e distúrbios musculoesqueléticos. Esses achados estão em linha com o presente estudo. Os distúrbios de cognição relacionados ao uso de medicamentos foram principalmente relatados com zolpidem, tramadol e morfina. Vale ressaltar que zolpidem também foi o MPI-cog mais utilizado pelos idosos do estudo. Recomenda-se que o uso desse medicamento por pacientes geriátricos deve ser evitado e, quando alternativas efetivas não estiverem disponíveis, deve ser prescrito por tempo limitado<sup>8,9</sup>. Novas pesquisas, principalmente com delineamento prospectivo, devem ser realizadas para elucidar a qualidade e a força da evidência da associação entre o uso de zolpidem e a indução de comprometimento cognitivo.

A frequência de utilização de pelo menos um MPI-cog variou de 7 a 37,5% em estudos prévios<sup>12,13,18</sup>. As prevalências mais elevadas (21,4% e 37,5%) foram relatadas na Austrália em estudos conduzidos com casuística limitada a pacientes idosos com diagnóstico de comprometimento cognitivo leve ou demência<sup>13,18</sup>. Estudo brasileiro conduzido com uma coorte de servidores de universidades com idade acima de 60 anos apresentou menor frequência de MPI-cog (7%)<sup>12</sup>. No presente estudo, apesar de a utilização de MPI-cog pelos idosos ser superior, foi mais próxima ao estudo brasileiro mencionado que também abrangeu idosos da comunidade, mas portadores de diferentes condições de saúde. Os preditores clínicos de comprometimento cognitivo induzido por medicamentos identificados no estudo coreano de farmacovigilância<sup>6</sup> envolvem dados demográficos do paciente, uso de fármacos que podem causar declínio cognitivo, comorbidades e número de medicamentos usados concomitantemente. Esses fatores podem explicar a variabilidade da frequência de uso de MPI-cog entre os estudos.

A polifarmácia está positivamente associada à utilização de MPI e ao risco de declínio cognitivo<sup>19,20</sup>, o que explica a magnitude da associação entre uso de MPI-cog e polifarmácia identificada entre os idosos investigados. Porém, é importante salientar que nem sempre o uso de múltiplos medicamentos será inadequado. Por isso, deve-se revisar frequentemente a farmacoterapia da população geriátrica, visando assegurar que estão sendo utilizados medicamentos necessários e apropriados à sua condição de saúde.

Idosos com câncer frequentemente estão expostos a polifarmácia e ao uso de MPIs-cog, especialmente BZPs, anti-histamínicos de 1ª geração, relaxantes musculares e antiespasmódicos anticolinérgicos<sup>21-23</sup>. A utilização de MPIs-cog pode variar de acordo com o tipo de neoplasia e nem sempre está contraindicada, já que pode ser um importante auxiliar no controle de sintomas como dor, náusea e instabilidades do humor. Idosos com câncer em uso de polifarmácia e de MPIs podem ter maior probabilidade de apresentar comprometimento do estado psicológico, incluindo ansiedade e depressão<sup>23</sup>. Entretanto, MPIs podem aumentar os efeitos adversos da quimioterapia e interferir negativamente na sobrevida, embora as evidências sejam limitadas<sup>22</sup>.

O uso de múltiplos medicamentos por essa população aumenta o risco de interações medicamentosas, de reações adversas e de hospitalizações, enquanto os MPIs podem diminuir a tolerância à terapia oncológica e estão associados ao declínio funcional em idosos. Por isso, é importante avaliar a necessidade e a segurança de cada medicamento no início do tratamento do câncer<sup>24</sup>. Sendo identificado o uso de um MPI-cog, deve-se buscar uma alternativa terapêutica ou reduzir o tempo de uso e monitorar as alterações cognitivas no idoso.

Os psicofármacos ocupam espaço considerável nos critérios explícitos de MPI de AGS/Beers e da lista *STOPP/START* devido à alta carga anticolinérgica e ao risco de quedas, dependência, declínio cognitivo e de mortalidade em idosos<sup>8,9</sup>. A ocorrência de MPI é comum entre pacientes com doenças neuropsiquiátricas<sup>10</sup>. O estudo transversal de Sharma et al.<sup>24</sup> com pacientes idosos de um ambulatório de psiquiatria apontou que mais de 70% utilizavam psicotrópicos potencialmente inapropriados (PPI) de acordo com as duas listas mencionadas anteriormente. Os PPIs mais utilizados foram BZPs de longa duração e antipsicóticos atípicos. No campo da psicogeriatría, faz-se necessário considerar que o envelhecimento favorece o aumento da sensibilidade aos fármacos que atuam diretamente no sistema nervoso central, principalmente os anticolinérgicos<sup>10-12</sup>. A atividade neuronal colinérgica está associada a processos de atenção e de perfusão cerebral. Por isso, tem sido investigada a atuação dos medicamentos anticolinérgicos em alguns domínios cognitivos, como a memória e a linguagem, além de sua associação com demências. O uso concomitante de mais de um medicamento com carga anticolinérgica por um período longo pode causar saturação da antagonização colinérgica no cérebro e, por isso, deve ser feito uso cauteloso dessa classe por idosos<sup>25</sup>.

O aumento da expectativa de vida também favorece o crescimento percentual de idosos com doenças reumáticas. A polifarmácia afeta pelo menos metade dessa população e está associada ao maior risco de morbidade e mortalidade<sup>26,27</sup>. Entre aqueles com artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, é usual o acometimento de dor crônica, ansiedade, depressão e insônia, aumentando as chances de exposição a opioides, antidepressivos, BZPs e hipnóticos não-BZPs<sup>26,27</sup>. Outra classe de MPI-cog muito utilizada por pacientes com doenças reumáticas são os glicocorticoides, havendo forte associação, inclusive, com a polifarmácia. Isso porque esses medicamentos contribuem com comorbidades que também necessitam de tratamento medicamentoso, como hipertensão, diabetes melitus, osteoporose e úlceras gastrointestinais. Além disso, crises de lúpus e o uso prolongado de prednisona podem desencadear ansiedade e insônia, que muitas vezes são tratadas com medicamentos sedativos<sup>27</sup>. Nos casos de artrite reumatoide bem controlados, já existem diretrizes que contraindicam a utilização de glicocorticoides em longo prazo e recomendam sua desprescrição gradual<sup>26</sup>. A terapia prolongada com tais medicamentos está associada à ocorrência de comprometimento cognitivo caracterizado por déficits de memória, de velocidade de processamento mental e de concentração, além de "psicose induzida por esteroides"<sup>28</sup>. Outro aspecto importante é o maior risco de câncer, principalmente de pulmão e linfomas, entre indivíduos com artrite reumatoide<sup>26</sup>. Como mencionado anteriormente, doenças oncológicas também são fatores de risco para o uso de MPI-cog.

Uma das consequências do envelhecimento populacional global será o aumento da ocorrência de comprometimento cognitivo em idosos<sup>6</sup>. A senescência traz consequências cognitivas por si própria em virtude da redução do volume cerebral, da atrofia

das substâncias branca e cinzenta, da redução da neurogênese hipocampal, da hipoperfusão cerebral, da maior permeabilidade da barreira hematoencefálica e de distúrbios nos mecanismos de neurotransmissão<sup>1,2</sup>. O presente estudo contribui para a discussão dos fatores associados a esses fenômenos, com atenção especial à influência dos medicamentos na cognição. Esses efeitos até o momento são subestimados, uma vez que o declínio cognitivo ainda é associado majoritariamente à progressão de doenças de base, e não às reações adversas aos medicamentos<sup>6</sup>. Além disso, o número de MPis em uso pela população idosa pode ser maior do que o estimado, já que as análises são feitas geralmente a partir de medicamentos prescritos, desconsiderando a automedicação<sup>23</sup>.

A utilização de MPis-cog pode ser um fator modificável no risco de declínio cognitivo em idosos. Entretanto, estudos observacionais, como este, não permitem afirmar relações causais. Para isso, são necessários estudos clínicos randomizados e/ou estudos observacionais prospectivos. O viés de seleção contribui para as limitações deste estudo, uma vez que idosos atendidos em ambulatorios podem apresentar situações clínicas mais complexas e usar mais medicamentos, incluindo MPis-cog. Há também o viés de memória, já que a relação de medicamentos em uso pelos idosos foi autorreferida e não houve validação cruzada com prontuários ou prescrições médicas, o que pode fragilizar a precisão dos dados de exposição aos MPis-cog. Também não foram coletadas informações sobre o tempo de uso e a posologia da terapia farmacológica, incluindo se o medicamento era de uso contínuo ou apenas quando necessário. É importante destacar que o estudo foi realizado em dois ambulatorios na cidade de Belo Horizonte e nas residências de idosos de uma única região metropolitana do país. Portanto, não é possível generalizar os achados para a população geral.

Diversos estudos têm apontado o potencial de diferentes classes de medicamentos aumentarem o risco de comprometimento cognitivo, tais como antiparkinsonianos<sup>6,11</sup>, antineoplásicos<sup>5,6</sup>, estatinas<sup>5,6</sup>, corticosteroides<sup>28</sup>, inibidores de bombas de prótons<sup>5,29,30</sup>, opioides<sup>5,6,11</sup>, antiepilépticos<sup>5,11,30</sup> e antimicrobianos<sup>5,31</sup>.

Portanto, fica evidente que a lista de fármacos MPI-cog mensura parcialmente os medicamentos com chance de declínio cognitivo pois é centrada naqueles potencialmente inapropriados. Emerge a necessidade do desenvolvimento de instrumentos de mensuração da utilização de fármacos de diferentes classes farmacológicas cujas evidências de elevar a chance de distúrbios cognitivos tenham sido demonstradas em estudos clínicos de qualidade.

## Conclusão

A frequência de uso de MPis-cog foi de 14,5% na amostra investigada e apresentou associação positiva e independente com polifarmácia, câncer, doenças neuropsiquiátricas e doenças reumáticas. Este trabalho contribui para a discussão dos fatores associados ao declínio cognitivo em idosos. Mais estudos são necessários para a investigação do papel dos medicamentos nesse processo.

## Financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

## Colaborações

AMS: concepção do projeto; análise e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica. LLNP: concepção do projeto; análise e interpretação dos dados; AMMR: concepção do projeto; análise e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica. Os autores aprovam a versão final desse artigo e se responsabilizam pelas informações nele contidas.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses relacionados a este artigo.

## Referências

1. Dziechciaż M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. *Ann Agric Environ Med*. 2014;21(4):835-838. doi:10.5604/12321966.1129943
2. Kritsilis M, V Rizou S, Koutsoudaki PN, et al. Ageing, Cellular Senescence and Neurodegenerative Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2937. doi:10.3390/ijms19102937
3. Randles MA, O'Mahony D, Gallagher PF. Frailty and Potentially Inappropriate Prescribing in Older People with Polypharmacy: A Bi-Directional Relationship?. *Drugs Aging*. 2022;39(8):597-606. doi:10.1007/s40266-022-00952-z
4. Reallon E, Chavent B, Gervais F, et al. Medication exposure and frailty in older community-dwelling patients: a cross-sectional study. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(2):508-514. doi:10.1007/s11096-020-01007-2
5. Do D, Schnittker J. Utilization of Medications With Cognitive Impairment Side Effects and the Implications for Older Adults' Cognitive Function. *J Aging Health*. 2020;32(9):1165-1177. doi:10.1177/0898264319895842
6. Sunwoo Y, Eom SH, Yun JS, et al. Real-World Data-Derived Pharmacovigilance on Drug-Induced Cognitive Impairment Utilizing a Nationwide Spontaneous Adverse Reporting System. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(7):1028. doi:10.3390/medicina60071028
7. Taylor-Rowan M, Kraia O, Kolliopoulou C, et al. Anticholinergic burden for prediction of cognitive decline or neuropsychiatric symptoms in older adults with mild cognitive impairment or dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD015196. doi:10.1002/14651858.CD015196.pub2em

8. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2023;71(7):2052-2081. doi:10.1111/jgs.18372
9. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. Eur Geriatr Med. 2023;14(4):625-632. doi:10.1007/s41999-023-00777-y
10. Hefner G, Hahn M, Toto S, et al. Potentially inappropriate medication in older psychiatric patients. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(3):331-339. doi:10.1007/s00228-020-03012-w
11. Kristensson JH, Zahirovic I, Londo E, et al. Medications causing potential cognitive impairment are common in nursing home dementia units - A cross-sectional study. Explor Res Clin Soc Pharm. 2021;3:100054. doi:10.1016/j.rcsop.2021.100054
12. Dos Santos ANM, Farias-Itao DS, Benseñor IM, et al. Potentially inappropriate medications and cognitive performance: cross-sectional results from the ELSA-Brasil study. Eur J Clin Pharmacol. 2023;79(7):927-934. doi:10.1007/s00228-023-03504-5
13. Cross AJ, George J, Woodward MC, et al. Potentially Inappropriate Medication, Anticholinergic Burden, and Mortality in People Attending Memory Clinics. J Alzheimers Dis. 2017;60(2):349-358. doi:10.3233/JAD-170265
14. Pantuzza LLN. Desenvolvimento e validação de um instrumento para mensuração do *Medication Literacy* em idosos [tese]. UFMG: Belo Horizonte;2022.
15. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017;17(1):230. doi:10.1186/s12877-017-0621-2
16. Teng EL, Hasegawa K, Homma A, et al. The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): a practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. Int Psychogeriatr. 1994;6(1):45-62. doi:10.1017/s1041610294001602
17. Damasceno A, Delicio AM, Mazo DF, et al. Validation of the Brazilian version of mini-test CASI-S. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(2B):416-421. doi:10.1590/s0004-282x2005000300010
18. Cross AJ, George J, Woodward MC, et al. Potentially Inappropriate Medications and Anticholinergic Burden in Older People Attending Memory Clinics in Australia. Drugs Aging. 2016;33(1):37-44. doi:10.1007/s40266-015-0332-3
19. Caçador C, Teixeira-Lemos E, Oliveira J, et al. The prevalence of polypharmacy and potentially inappropriate medications and its relationship with cognitive status in Portuguese institutionalized older adults: a cross-sectional study. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(5):2637. doi:10.3390/ijerph19052637
20. Niikawa H, Okamura T, Ito K, et al. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. Geriatr Gerontol Int. 2017;17(9):1286-1293. doi:10.1111/ggi.12862
21. Bandidwattanawong C, Rattanaserikulchai P, Jetsadavanit N. Polypharmacy and potentially-inappropriate medications are prevalent in the elderly cancer patients receiving systemic cancer therapy and they co-relate with adverse outcomes. BMC Geriatr. 2023;23(1):775. doi:10.1186/s12877-023-04471-3
22. Ozkan M, Karahan I, Yalcin S, et al. Effects of Potentially Inappropriate Medications in Older Patients with Gastrointestinal System Cancer. Medeni Med J. 2023;38(4):284-290. doi:10.4274/MMJ.galenos.2023.03063
23. Ramsdale E, Ramsdale E, Mohamed M, Yu V, et al. Polypharmacy, potentially inappropriate medications, and drug-drug interactions in vulnerable older adults with advanced cancer initiating cancer treatment. Oncologist. 2022;27(7):e580-e588. doi:10.1093/oncolo/oyac053
24. Sharma R, Bansal P, Sharma A, et al. Prevalence and predictors of Potentially Inappropriate Psychotropic Medication in older adults with psychiatric illness. Asian J Psychiatr. 2021;66:102872. doi:10.1016/j.ajp.2021.102872
25. Hong CT, Chan L, Wu D, et al. Antiparkinsonism anticholinergics increase dementia risk in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2019;65:224-229. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.06.022
26. Lee J, Singh N, Gray SL, et al. Optimizing Medication Use in Older Adults With Rheumatic Musculoskeletal Diseases: Deprescribing as an Approach When Less May Be More. ACR Open Rheumatol. 2022;4(12):1031-1041. doi:10.1002/acr.2.11503
27. Séguin DJ, Peschken CA, Dolovich C, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older adults with systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023;75(2):356-364. doi:10.1002/acr.24766
28. De Alcubierre D, Ferrari D, Mauro G, et al. Glucocorticoids and cognitive function: a walkthrough in endogenous and exogenous alterations. J Endocrinol Invest. 2023;46(10):1961-1982. doi:10.1007/s40618-023-02091-7
29. Khan Z, Mehan S, Saifi MA, et al. Proton Pump Inhibitors and Cognitive Health: Review on Unraveling the Dementia Connection and Co-morbid Risks. Curr Alzheimer Res. 2024;20(11):739-757. doi:10.2174/0115672050289946240223050737
30. Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L, et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. BMJ Open. 2016;6(11):e012177. Published 2016 Nov 30. doi:10.1136/bmjopen-2016-012177
31. Zerah L, Bihan K, Kohler S, et al. Iatrogenesis and neurological manifestations in the elderly. Rev Neurol (Paris). 2020;176(9):710-723. doi:10.1016/j.neurol.2019.11.010