

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Nelson Machado do Carmo Júnior

**Uso de sedativos em idosos: preditor de queda e fratura de fêmur entre idosos
atendidos em um ambulatório de geriatria**

Belo Horizonte

2022

Nelson Machado do Carmo Júnior

Uso de sedativos em idosos: preditor de queda e fratura de fêmur entre idosos atendidos em um ambulatório de geriatria

Dissertação apresentação ao Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Mariana Martins Gonzaga do Nascimento

Belo Horizonte

2022

C287u Carmo Júnior, Nelson Machado do.
Uso de sedativos em idosos [recurso eletrônico] : preditor de queda e fratura de fêmur entre idosos atendidos em um ambulatório de geriatria / Nelson Machado do Carmo Júnior. – 2022.
1 recurso eletrônico (38 f. : il.) : pdf

Orientadora: Mariana Martins Gonzaga do Nascimento.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Idosos – Teses. 2. Hipnóticos e sedativos – Teses. 3. Benzodiazepinas – Teses. 4. Fraturas do fêmur – Teses. 5. Estudos longitudinais. 6. Medicamentos – Utilização – Teses. I. Nascimento, Mariana Martins Gonzaga do. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 362.1042



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

USO DE SEDATIVOS: PREDITOR POTENCIAL DE QUEDA E FRATURA DE FÊMUR ENTRE IDOSOS ATENDIDOS EM UM AMBULATÓRIO DE GERIATRIA

NELSON MACHADO DO CARMO JÚNIOR

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 24 de NOVEMBRO de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Mariana Martins Gonzaga do Nascimento - Orientadora (FAFAR-UFMG)
Antônio Ignácio de Loyola Filho (Escola de Enfermagem-UFMG)
Estevão Alves Valle (Clínica Mais 60 Saúde)



Documento assinado eletronicamente por **Estevão Alves Valle, Usuário Externo**, em 25/11/2022, às 07:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Servidor(a)**, em 25/11/2022, às 10:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Ignacio de Loyola Filho, Professor do Magistério Superior**, em 25/11/2022, às 15:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?



[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](#), informando o código verificador **1881825** e o código CRC **49713682**.

Referência: Processo nº 23072.217828/2020-17

SEI nº 1881825

*Terra de cultura viva, Chico Anísio,
Gonzagão, de Renato Aragão,
Ariano e patativa. Gente boa, criativa
Isso só me dá prazer e hoje mais uma vez
eu quero dizer
Muito obrigado ao destino, quanto mais
sou nordestino
Mais tenho orgulho de ser
(Bráulio Bessa)*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e ao universo pela força, sabedoria e perseverança para enfrentar os desafios dos últimos anos até a chegada dessa conquista.

Ao meu pai (Nelson) e a minha mãe (Maria) - *in memoriam* - que com suas ancestralidades me conduziram consciente ou inconscientemente até esse momento. Obrigado pela força e coragem para continuarmos nossa história. Agradeço por todos os ensinamentos que me fizeram chegar até essa etapa. À minha irmã (Andréya) e ao meu sobrinho (Enzzo) pelos momentos de apoio, pelos sorrisos e pela compreensão das ausências nas últimas semanas.

Às minhas avós (Raimundas que tanto amo), pelas rezas e bênçãos. De longe (lá do Maranhão) seguem me protegendo.

Ao João Paulo, pelo companheirismo, paciência e pelas alegrias do último ano. Com você tudo é melhor.

À minha orientadora Profa. Dra. Mariana Gonzaga que com toda sabedoria faz ciência acontecer. Obrigado por ser luz, inspiração, aconchego e evidências desde a primeira aula da residência em 2015. Sem você nada do que está escrito nas próximas linhas seria possível.

A todos do Grupo Mais 60 Saúde, em especial ao Dr. Estevão Valle, a Dra. Daniela Azevedo e a Dra. Daniela Oliveira. Obrigado pela disponibilidade de sempre, pelos ensinamentos e pela acolhida. Tenho muita admiração pelo trabalho que vocês desenvolvem.

Aos Farma amigos que fiz nessa jornada como farmacêutico em BH, em especial: Ronara, Kirla e Denyr. Obrigado pelo apoio e acolhida.

A todos do Grupo de Pesquisa "MedFar Real". Tenho certeza que é só o começo. Temos muito trabalho pela frente. A todos que fazem o PPGMAF e a FAFAR-UFMG acontecer. Aprendi tanto nos últimos dois anos com todas as oportunidades que surgiram.

Aos meus amigos de BH em especial ao Hudson, Alexandre, Júnia, Mara, Mariana e Gabriela! Aos residentes da saúde do idoso HRTN/HC, em especial à Pollyanna Freitas, Rafaela Santos, Williane Mendes, Adriane Moreira, Rayane e Carol Matozinhos.

À Dra. Juliana Duarte que sempre me ensina sobre a saúde do idoso. Obrigado por todas as oportunidades.

Aos meus amigos do Maranhão e à UFMA. Saber de onde venho e com quem caminho torna a jornada mais amena e mais alegre. Em especial ao "Departamento": estamos quase lá!

Resumo

O uso de sedativos benzodiazepínicos e sedativos relacionados aos benzodiazepínicos (z-drogas) em geriatria é discutido na literatura por envolver mais riscos que benefícios nessa população, incluindo a ocorrência de quedas e fraturas. O presente estudo tem como objetivo investigar a utilização de sedativos entre idosos atendidos em ambulatório privado de geriatria em Belo Horizonte (MG), bem como sua associação com quedas e fraturas de fêmur. Trata-se de estudo longitudinal, no qual foi descrita a prevalência de uso de benzodiazepínicos e z-drogas entre idosos (60 anos ou mais) e avaliada sua associação com a incidência de queda e fratura por meio de regressão logística. Foram incluídos no estudo 7.821 idosos, com maioria feminina (72,5%), idade média de 77,5 anos e Índice de Vulnerabilidade Clínico Funcional (IVCF-20) médio de 16,5 pontos. A prevalência de uso de sedativos em geral foi de 6,19%, sendo 4,48% de benzodiazepínicos e 1,98% de z-drogas. Os medicamentos sedativos mais utilizados foram clonazepam (29,0%), zolpidem (28,6%) e alprazolam (23,4%). Relatou-se queda para 182 idosos (2,33%), com incidência maior entre usuários de sedativos (4,34; $p=0,002$; $OR=1,94$ ajustada por sexo, idade e IVCF-20) e de benzodiazepínicos (5,14%; $p<0,001$; $OR=2,28$) do que entre não usuários (2,19%). Identificou-se fratura de fêmur em 33 idosos (0,42%), sendo mais frequente entre usuários de sedativos (1,03%; $p=0,032$; $OR=2,57$) e de benzodiazepínicos (1,43%; $p=0,003$; $OR=3,45$) do que entre não usuários (0,38%). Conclui-se que a incidência de quedas e fraturas de fêmur em idosos possui associação com o uso de medicamentos sedativos, em especial os benzodiazepínicos.

Palavras-chave: idosos; hipnóticos e sedativos; benzodiazepinas; acidentes por quedas; fraturas do fêmur; estudos longitudinais.

Abstract

The use of benzodiazepine sedatives and benzodiazepine-related sedatives (z-drugs) in geriatrics is discussed in the literature because it involves more risks than benefits in this population, including the occurrence of falls and fractures. The present study aims to investigate the use of sedatives among older people attended at a private geriatrics outpatient clinic in Belo Horizonte (MG), as well as its association with falls and femoral fractures. This is a longitudinal study, in which the prevalence of benzodiazepines and z-drugs use among older people was described and their association with the incidence of falls and fractures was evaluated using logistic regression. A total of 7,821 elderly people were included in the study, most of them female (72.5%), mean age of 77.5 years and an average Clinical Functional Vulnerability Index (IVCF-20) of 16.5 points. The prevalence of use of sedatives in general was 6.19%, with 4.48% of benzodiazepines and 1.98% of z-drugs. The most used sedative drugs were clonazepam (29.0%), zolpidem (28.6%) and alprazolam (23.4%). Fall was reported for 182 patients (2.33%), with a higher incidence among sedative users (4.34; $p=0.002$; OR=1.94 adjusted for gender, age and IVCF-20) and benzodiazepines (5.14%; $p<0.001$; OR=2.28) than among non-users (2.19%). Femoral fractures were identified in 33 patients (0.42%), being more frequent among users of sedatives (1.03%; $p=0.032$; OR=2.57) and benzodiazepines (1.43%; $p=0.003$; OR=3.45) than among non-users (0.38%). It is concluded that the incidence of falls and femoral fractures in the elderly is associated with the use of sedative drugs, especially benzodiazepines.

Keywords: aged; hypnotics and sedatives; benzodiazepines; accidental falls; femoral fractures; longitudinal studies.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Tipos de medicamentos sedativos utilizados por idosos atendidos no ambulatório de geriatria..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 2 - Distribuição geral, uso de pelo menos um sedativo, benzodiazepínicos ou z-drogas e incidência de queda ou fratura de fêmur, segundo sexo, idade e IVCF-20 em idosos atendidos no ambulatório de geriatria. . **Erro! Indicador não definido.**3
- Tabela 3 - Avaliação de associação do uso de sedativos (benzodiazepínicos (BZD) ou z-drogas) com a incidência de queda ou fratura de fêmur entre idosos em até 30 dias após admissão no ambulatório de geriatria.....23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo Geral	10
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3.1 Envelhecimento e funcionalidade em geriatria.....	11
3.2 Alterações fisiológicas no paciente idoso e a farmacologia	12
3.3 Medicamentos Potencialmente Inapropriados	14
3.4 Benzodiazepínicos e Sedativos Relacionadas ao Benzodiazepínicos: perfil farmacológico e de segurança	15
3.5 Quedas e fraturas entre idosos e uso de sedativos	17
4 MÉTODOS.....	19
4.1 Delineamento do Estudo	19
4.2 Local de estudo	19
4.3 População de Estudo	19
4.4 Coleta de dados e Variáveis de Estudo	19
4.5 Análise de Dados	20
4.6 Aspectos Éticos e Legais	21
5 RESULTADOS	22
6 DISCUSSÃO	244
CONCLUSÃO.....	288
REFERÊNCIAS	29
APÊNDICE	367

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos constituem as tecnologias em saúde mais importante para prevenção, tratamento e controle de doenças (WONG; CARVALHO, 2006). No entanto, sua utilização também está associada ao desenvolvimento de eventos adversos, sobretudo entre a crescente população geriátrica, que, além de apresentarem mudanças fisiológicas que proporcionam alterações na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos utilizados, geralmente apresenta múltiplas doenças crônicas e utilizam múltiplos medicamentos (BORGES *et al.*, 2015; GOKULA; HOLMES, 2012; JANSEN; BROUWERS, 2012).

O uso de sedativos das classes dos sedativos benzodiazepínicos e sedativos relacionados aos benzodiazepínicos (também denominados “z-drogas”) em geriatria, especificamente, é discutido na literatura por envolver mais riscos que benefícios para essa população, sendo considerados medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para idosos. Esses medicamentos têm sido associados ao aumento na ocorrência de comprometimento cognitivo, delírio, acidentes automobilísticos, quedas e fraturas entre idosos (TAVARES *et al.*, 2021; AGS, 2019).

Dentre esses desfechos associados ao uso de sedativos benzodiazepínicos e z-drogas, as quedas e fraturas têm consequências importantes para os idosos, pois contribuem para a perda de confiança, quadros algícos, redução da mobilidade, aumento da dependência, e até mesmo para a mortalidade desses indivíduos. Alguns estudos têm demonstrado o aumento das visitas aos serviços de emergência e internação hospitalar por quedas e fraturas de fêmur associado ao uso de benzodiazepínicos e z-drogas (HAGIYA, *et al.* 2019; ABREU, *et al.*, 2018; MESINOVIC, *et al.*, 2021; DONNELLY, *et al.*, 2017; THORELL, *et al.*, 2014).

Destaca-se que o consumo de benzodiazepínicos vem aumentando na população geriátrica brasileira (AZEVEDO, *et al.*, 2016; ZORZANELLI, *et al.*, 2019; OLIVEIRA, *et al.*, 2020). No entanto, o perfil de consumo de z-drogas pelos idosos ainda é pouco explorado. Dessa forma, torna-se importante compreender o perfil de utilização desses medicamentos, bem como os desfechos relacionados à sua utilização, incluindo quedas e fraturas de fêmur, com o objetivo de aprimorar o cuidado em saúde geriátrico e reduzir danos relacionados ao uso de medicamentos. É nesse contexto que o presente estudo se insere.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar o perfil de utilização de medicamentos sedativos entre idosos atendidos em um ambulatório privado de geriatria em Belo Horizonte, Minas Gerais, bem como sua associação com a ocorrência de quedas ou fraturas de fêmur.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Envelhecimento e funcionalidade em geriatria

O envelhecimento populacional é um fenômeno que está em curso em todo o mundo e traz impactos de formas distintas entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Esses impactos estão associados em como as políticas públicas, demandas econômicas e sociais respondem às mudanças do perfil populacional, requerendo organizações estruturais em vários pontos da economia mundial (SOUZA, MELO, 2017; GIACOMELLI *et al.*, 2016). Esses fatores são importantes para que a população idosa possa viver de forma mais saudável com autonomia e independência (CARVALHO, GARCIA, 2003)

Os gastos com saúde para pessoas idosas são altos, sendo observado um aumento gradativo na taxa de internação a partir da quinta década de vida; na faixa de 80 anos ou mais, essa taxa quadruplica quando comparada à dos 50 anos de idade (BORBA FILHO, 2021; PEREZ, 2008). Portanto, considera-se que o envelhecimento populacional e aumento de longevidade impactam os gastos em saúde, incluindo os custos dos planos de saúde no Brasil (BORBA FILHO, 2021).

O envelhecimento também trouxe muitos desafios para o cuidado em saúde das pessoas idosas, dentre eles a necessidade de aprimorar políticas e programas de saúde voltados a essa população. O Brasil tem avançado muito nas políticas voltadas para as pessoas idosas, mas a velocidade de sua transição demográfica, epidemiológica e social torna necessária uma resposta mais efetiva e eficiente a essas mudanças (VEGA; MORSCH, 2021).

Nesse sentido, podemos destacar o atual programa da Organização Mundial de Saúde (OMS) conhecido como “Envelhecimento Saudável”. É um processo contínuo de otimização da habilidade funcional e de oportunidades para manter e melhorar a saúde física e mental, promovendo independência e qualidade de vida ao longo da vida (OMS, 2020; OMS;OPAS, 2020).

Atualmente, o programa está estruturado nas seguintes ações para promover o envelhecimento saudável: promoção de políticas públicas e alianças para o envelhecimento saudável na Região das Américas; apoiar o desenvolvimento de ambientes amigáveis, adaptados à todas as pessoas idosas; alinhar os sistemas de saúde para que atendam às necessidades específicas das pessoas idosas; desenvolver sistemas sustentáveis e equitativos de prestação de cuidados de longo

prazo; melhorar a mensuração, o monitoramento e a pesquisa sobre envelhecimento (OMS, 2020; OMS, OPAS, 2021).

Quando falamos sobre o aspecto funcional na pessoa idosa, fazemos uma relação direta com a qualidade de vida dessa população. O conceito de qualidade de vida envolve domínios como capacidade funcional, nível socioeconômico, estado emocional, atividade intelectual, valores culturais e éticos, religiosidade, saúde, ambiente de vida e atividades diárias (IRGARAY, *et al.*, 2009; MAZO *et al.*, 2008; nSPIRDUSO *et al.*, 2001; BOWLING, 2005).

A capacidade funcional é definida como a habilidade do idoso em realizar tarefas que lhe permitam cuidar de si e ter uma vida independente em seu ambiente por meio da realização de atividades básicas de vida diária (AVD). Essa capacidade funcional é medida por escalas específicas e pode nos ajudar a compreender e estratificar o cuidado nesses pacientes (MIN *et al.*, 2009).

A boa funcionalidade em idosos foi pontuada como um importante preditor de fatores associados à autonomia dessa população. Conforme revisão sistemática, foi possível identificar que a baixa funcionalidade do idoso pode influenciar no seu processo de cuidado (GOMES *et al.*, 2021).

Alguns instrumentos avaliam a funcionalidade dos idosos e os estratificam em idosos robustos, idosos em risco de fragilização e idosos frágeis. O Índice de Vulnerabilidade Clínico Funcional (IVCF-20) é um instrumento brasileiro, utilizado como forma de avaliar o estrato funcional desse idoso. Segundo Moraes *et al.* (2020), o IVCF-20 é um índice multidimensional, pois avalia condições consideradas preditoras de declínio funcional e/ou óbito em idosos: a idade, a autopercepção da saúde, as atividades de vida diária — AVDs (três AVDs instrumentais e uma AVD básica), a cognição, o humor/comportamento, a mobilidade (alcance, preensão e pinça; capacidade aeróbica/muscular; marcha e continência esfinteriana), a comunicação (visão e audição) e a presença de comorbidades múltiplas, representadas por polipatologia, polifarmácia e/ou internação recente.

3.2 Alterações fisiológicas no paciente idoso e a farmacologia

As alterações fisiológicas no paciente idoso trazem impactos em questões farmacológicas da sua terapia. O processo de senescência do organismo altera as respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas aos medicamentos, podendo alterar

seus efeitos e aumentar a incidência de seus efeitos adversos. Isso faz com que a segurança da utilização de medicamentos ganhe relevância no cuidado à saúde do idoso (MANGONI; JACKSON, 2003)

Do ponto de vista farmacocinético, a absorção, distribuição, metabolismo e a excreção sofrem modificações com o envelhecimento. A redução da quantidade total de água corporal, por exemplo, torna o paciente idoso mais suscetível aos distúrbios de perda de líquido e maior dificuldade em casos de reposição volêmica. Isso implica em alterações na distribuição de fármacos hidrossolúveis, reduzindo o volume de distribuição dos mesmos. Em sentido inverso, os fármacos lipossolúveis terão maior volume de distribuição devido ao aumento na quantidade de tecido adiposo em idosos, facilitando seu depósito no organismo (OLIVEIRA; CORRADI, 2018).

Outro ponto farmacocinético de destaque é a redução da quantidade e funcionalidade de hepatócitos implicando em declínio no metabolismo de medicamentos. Há também a redução do fluxo sanguíneo renal e alteração na taxa de filtração glomerular, ocasionando efeito prolongado de fármacos com excreção renal (SILVA, SCHMIDT; SILVA, 2012).

Levando em consideração as alterações farmacodinâmicas, podemos destacar que o declínio nos processos homeostáticos implica na modificação na resposta a diversos fármacos. O declínio em processos homeostáticos pode ser percebido, por exemplo: na redução do fluxo sanguíneo cerebral, hipotensão ortostática, disfunções renal e intestinal, dificuldade de termorregulação e alterações metabólicas e resposta imune diminuída (SILVA, SCHMIDT; SILVA, 2012). Ainda destacamos as alterações em receptores alfa e beta adrenérgicos e receptores muscarínicos que estão associadas aos efeitos alterados de medicamentos atuantes nesses, como beta-bloqueadores, beta-agonistas e medicamentos com elevado efeito anticolinérgico (SILVA, SCHMIDT; SILVA, 2012).

O cérebro envelhecido também parece ser mais sensível aos efeitos sedativos dos hipnóticos, como os benzodiazepínicos, já que algumas subunidades dos receptores GABA_A, ativados por esses medicamentos, apresentam alterações relacionadas à idade (RISSMAN *et al.* 2007; HEMMETER *et al.*, 2000).

Todas essas alterações associadas ao envelhecimento e aos processos fisiológicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos tornam o uso de medicamentos sedativos complexo em pacientes idosos.

3.3 Medicamentos Potencialmente Inapropriados

Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos (MPI) são aqueles cujos riscos de sua utilização superam os benefícios, mediante existência de opções farmacoterapêuticas mais seguras, conforme evidências disponíveis (AGS, 2019). Os MPI estão fortemente relacionados a desfechos em saúde desfavoráveis, como reações adversas a medicamentos, internação hospitalar e maior morbimortalidade entre os idosos (AGS, 2019; NASCIMENTO *et al.*, 2017).

Dessa forma, a identificação de MPI é uma importante estratégia para a prevenção de eventos adversos entre idosos (AGS, 2019). Para tal, em todo o mundo, foram desenvolvidos critérios e listas de critérios de avaliação de MPI para idosos que visam nortear a prática clínica em geriatria, auxiliando nas decisões em saúde (MAHER *et al.*, 2014).

Entre os critérios explícitos, ou seja, que trazem listas de MPI para auxiliar na sua identificação, podemos destacar o *Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults da American Geriatrics Society* (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2019) e *STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people* do contexto internacional (O'MAHONY *et al.*, 2014); e, no cenário nacional, o Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para idosos (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Há uma importante literatura sobre o tema dos medicamentos inapropriados e sua utilização por pacientes idosos, sobretudo no contexto da atenção primária à saúde ou entre idosos residentes na comunidade (FARIAS *et al.*, 2021; OLIVEIRA, *et al.*, 2021; LIM *et al.*, 2017; OPONDO, *et al.*, 2012; NASCIMENTO *et al.*, 2017; NEVES, *et al.*, 2013; GOMES, *et al.*, 2019; SILVEIRA, *et al.*, 2014). Os benzodiazepínicos, usualmente, estão entre as classes de MPI mais frequentes utilizadas por pacientes idosos no Brasil, variando entre 15% a 25% (NASCIMENTO *et al.*, 2016; NASCIMENTO *et al.*, 2014; COSTA *et al.*, 2017; SGNAOLIN *et al.*, 2020; MOREIRA, *et al.*, 2020; FARIAS, *et al.*, 2021). Esses medicamentos também são frequentemente relacionados à ocorrência de reações adversas a medicamentos (AZEVEDO *et al.*, 2016; ZORZANELLI *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Outra classe de MPI são os sedativos relacionados a benzodiazepínicos, usualmente denominados de “z-drogas”. Estes medicamentos normalmente não figuram entre os MPI mais utilizados em estudos científicos, mas alguns estudos

demonstram frequência considerável da sua utilização. Um estudo retrospectivo com idosos hospitalizados vivendo em Madrid demonstrou a frequência de 2,65% no uso de “z-drogas”. Já a frequência de utilização do zolpidem em idosos, segundo bancos de dados de serviços de saúde variou de 22% a 28,6% (LIN *et al.*, 2014; KANG *et al.*, 2012).

De acordo com o critério de Beers e STOPP, benzodiazepínicos e z-drogas são medicamentos que estão associados ao aumento na ocorrência de comprometimento cognitivo, demência, delírio, acidentes automobilísticos, sedação prolongada, confusão, prejuízo ao equilíbrio, quedas e fraturas entre idosos (AGS, 2019; O'MAHONY *et al.*, 2014). É necessário, portanto, garantir a segurança de sua utilização no contexto da geriatria.

3.4 Benzodiazepínicos e Sedativos Relacionadas ao Benzodiazepínicos: perfil farmacológico e de segurança

Os benzodiazepínicos configuram uma classe de psicofármacos com propriedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes e de relaxamento muscular (XI; CHASE, 2009; HEMMETER *et al.*, 2000). Esses medicamentos atuam por modulação alostérica positiva (PAM) aumento do íon cloreto induzido por fluxo através dos receptores GABA_A (SIEGHART, 1995). Os receptores GABA_A são canais iônicos controlados por ligantes pentaméricos, e a maioria destes receptores são compostos por subunidades α , β e γ (SIEGHART, 2015). Esses medicamentos ligam-se a diferentes subunidades do receptor GABA_A potencializando o complexo receptor de benzodiazepina-GABA_A (DAMGEN; LUDDENS, 1999; DAVIES *et al.*, 2000; SMITH *et al.*, 2001).

Outra classe de medicamentos utilizada devido aos seus efeitos sedativos, hipnóticos e ansiolíticos são os sedativos relacionados a benzodiazepínicos (XI ; CHASE, 2009; HEMMETER *et al.*, 2000). A farmacodinâmica do zolpidem é caracterizada pela ligação seletiva ao sítio modulador ω 1 no α -subunidade do receptor GABA_A. Isso significa efeitos hipnosedativos seletivo, resultando em menor efeito miorrelaxante, propriedades anticonvulsivantes e ansiolíticas (GREENBLATT; ROTH, 2012).

Essas classes de sedativos são utilizadas com frequência na farmacoterapia de transtornos de ansiedade e do sono, apesar de, muitas vezes, não serem

fármacos de primeira escolha para seu manejo e seu uso ser recomendado apenas por períodos curtos (ISMP, 2020). Especificamente entre idosos, também são medicamentos amplamente prescritos para o tratamento da insônia e ansiedade, inclusive em situações de uso prolongado, apesar da sua relação risco-benefício desfavorável (GLASS *et al.*, 2005; ISLAM *et al.*, 2016; LUCCHETTI, *et al.*, 2017; LUCCHETTA, *et al.*, 2018; DONNELLY *et al.*, 2017; AIRAGNES *et al.*, 2016; WEIß *et al.*, 2019).

Os efeitos adversos farmacológicos dos benzodiazepínicos no SNC incluem confusão, sonolência e síncope. Essas alterações podem, por sua vez, contribuir para um maior risco de quedas, fraturas, incapacidades e hospitalizações que podem levar à fragilidade em idosos (WALTERS *et al.*, 2000; MARKOTA *et al.*, 2016; STERKE *et al.*, 2008). Evidências também sugerem uma associação de benzodiazepínicos com um risco aumentado de comprometimento cognitivo (MARTINOT *et al.*, 2018).

O uso crônico de benzodiazepínicos, por sua vez, pode precipitar vários distúrbios fisiológicos, incluindo desregulação imunológica, inflamação de baixo grau e alteração nas respostas ao estresse do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (MARTINOT *et al.*, 2018). Monócitos e neutrófilos polimorfonucleares expressam um grande número de receptores benzodiazepínicos periféricos que podem modular seu desenvolvimento e regular as funções imunológicas de quimiotaxia e fagocitose (COLLARD *et al.*, 2012; CANAT *et al.*, 1993). A superexpressão de receptores benzodiazepínicos periféricos na microglia cerebral também pode contribuir para a inflamação crônica. Além disso, o uso crônico de benzodiazepínicos pode prejudicar as respostas ao estresse e à inflamação por meio da ativação de receptores centrais e periféricos de GABA, o que pode levar à fragilidade (CASELLAS *et al.*, 2002; FERRARESE *et al.*, 1993; GRAY *et al.*, 2015).

Estudos com perfil de utilização de medicamentos entre idosos brasileiros têm apontado alta prevalência de benzodiazepínicos de meia vida longa prescritos para idosos, os quais provocam sedação prolongada e podem causar quedas e fraturas, além de agravar casos de constipação e retenção urinária em idosos devido aos efeitos anticolinérgicos (GORZONI *et al.*, 2012; VAN DER HOOFT *et al.*, 2005). Em outro estudo nacional, a utilização de benzodiazepínicos também se mostrou associada à polifarmácia, riscos de hospitalização, declínio funcional, deficiência

cognitiva, depressão, morbimortalidade, sexo feminino, reações adversas e de interações medicamentosas (FREIRE *et al.*, 2022).

Além disso, outro ponto que afeta a população idosa é o problema de abuso e dependência, que implica em abuso desses medicamentos e dificuldade de retirada (RICHARDSON *et al.*, 2015; MARTIN, *et al.*, 2013).

Os sedativos relacionados aos benzodiazepínicos, além de apresentarem um perfil de segurança muito parecido àquele dos benzodiazepínicos, também estão envolvidos na ocorrência de alguns eventos adversos graves. Esta classe de medicamentos induzem o sono aumentando a atividade do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), que atua inibindo a atividade do sistema nervoso central. Alertas sobre eventos graves foram reportados pela FDA, dentre eles, o sonambulismo que tem sido associado aos sedativos relacionados aos benzodiazepínicos (FDA, 2019).

3.5 Quedas e fraturas entre idosos e uso de sedativos

As quedas são definidas como um evento durante o qual uma pessoa inadvertidamente cai no chão/solo ou nível inferior (WHO, 2007). As quedas podem ter muitas consequências adversas entre idosos, e geralmente decorrem da interação entre múltiplos fatores de risco e/ou da manifestação de distúrbios de saúde subjacentes (KHOW; VISVANATHAN, 2017)

O impacto das quedas traz consequências para o indivíduo, famílias e também para a comunidade. O custo das quedas traz impacto no sistema de saúde e, portanto, sua prevenção e gerenciamento são considerados essenciais (MONTERO-ODASSO *et al.*, 2022; KHOW; VISVANATHAN, 2017).

Entre os medicamentos que podem contribuir para queda, incluem-se os medicamentos sedativos (FROST *et al.*, 2012; CHANG *et al.*, 2011). Alguns estudos avaliando o uso de medicamentos benzodiazepínicos e sedativos relacionados aos benzodiazepínicos (z-drogas) envolvendo idosos têm identificado sua associação com a ocorrência quedas e fraturas (MACHADO-DUQUE *et al.*, 2017; DANZA, *et al.*, 2015; COUTINHO *et al.*, 2008; HAMRA *et al.*, 2007; GUIMARÃES; FARINATTI, 2005; COUTINHO; SILVA, 2002; CHAIMOWICZ *et al.*, 2000).

O aumento da ocorrência de quedas e fraturas entre idosos usuários de benzodiazepínicos e “z-drogas” tem sido atribuído a duas propriedades

farmacológicas: atividade sedativa e bloqueio α -adrenérgico. Esses efeitos geralmente causam alterações psicomotoras e aumento das chances de hipotensão postural. Além disso, é importante destacar que essas duas classes de sedativos, mesmo que em doses clinicamente indicadas, podem causar sedação residual durante o dia entre os idosos, resultando em tonteiras, ataxia e confusão, aumentando o risco de quedas (COUTINHO; SILVA, 2002; RAY *et al.*, 1987).

Além de quedas, revisões sistemáticas e metanálises têm demonstrado associação entre o uso de benzodiazepínicos e “z-drogas” com fraturas de fêmur em idosos (RYBA; RAINESS, 2020; POLY *et al.*, 2019; TREVES *et al.*, 2018; DONELLY *et al.*, 2017).

Entretanto, estudos que investigam a associação entre o uso de sedativos e a ocorrência de quedas e fraturas entre idosos atendidos em ambulatórios de geriatria sob uma perspectiva longitudinal inexistem ao nosso conhecimento. Dessa forma, se faz necessário investigar a existência e comportamento dessa associação nesse contexto de serviço de saúde, que usualmente disponibiliza cuidados para uma população geriátrica ainda mais fragilizada. É para preencher tal lacuna que o presente estudo foi desenvolvido.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo longitudinal.

4.2 Local de estudo

O estudo foi realizado em um ambulatório de geriatria, de caráter privado em Belo Horizonte, Minas Gerais. O ambulatório atende pessoas idosas, ou seja, com idade igual ou superior a 60 anos (conforme legislação brasileira), que custeiam com recursos próprios os atendimentos prestados ou que são filiados a planos de saúde que possuem convênio com a instituição.

O ambulatório conta com equipe multiprofissional composta por médicos geriatras, cardiologistas, nefrologistas, endocrinologistas, médicos de família e comunidade e psiquiatras, enfermeiros, farmacêutico, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas e psicólogos. Essa equipe por meio de abordagem holística, horizontalizada e integral faz o acompanhamento desses idosos utilizando, para tal, consultas, telemonitoramentos, grupos terapêuticos e reuniões matriciais.

4.3 População de Estudo

A população de estudo (N=7.821) foi constituída pelo total de idosos atendidos pela primeira vez no ambulatório, entre maio de 2019 e janeiro de 2022. Os critérios de elegibilidade foram: 1) a permanência com vínculo por pelo menos 30 dias após a consulta inicial; e 2) apresentar informação para todas as variáveis avaliadas no presente estudo.

4.4 Coleta de dados e Variáveis de Estudo

A coleta de dados foi realizada junto à plataforma de gestão em saúde do ambulatório, denominada “*LifeCode – Inteligência ; Saúde*”. A fonte de dados foram os relatórios gerados pela plataforma de gestão e registrados em planilhas produzidas com o programa computacional *Microsoft Excel®*.

Foram definidas duas variáveis evento, que tenham ocorrido dentro de até 30 dias após a consulta inicial do idoso no ambulatório: 1) a ocorrência de pelo menos uma queda; 2) a ocorrência de fratura de fêmur.

Com base nos medicamentos utilizados na consulta inicial do idoso no ambulatório, foram definidas as seguintes variáveis de exposição: uso de pelo menos um sedativo benzodiazepínico ou relacionado aos benzodiazepínicos, independentemente da classe estabelecida (variável exposição 1); uso de pelo menos um medicamento benzodiazepínico, (variável exposição 2); e uso de pelo menos um sedativo relacionado aos benzodiazepínicos (variável exposição 3).

Medicamentos benzodiazepínicos foram definidos como aqueles constantes nas classes N05BA da ATC (*Anatomical Therapeutic and Chemical*) da OMS ou uso de clonazepam (N03AE), que é classificado como antiepiléptico pela OMS, mas possuem amplo uso como sedativo no Brasil. Medicamentos sedativos relacionados aos benzodiazepínicos, que são conhecidos popularmente como “z-drogas”, foram considerados aqueles pertencentes à classe N05CF da ATC. Os medicamentos identificados foram desdobrados em seus princípios ativos.

Também foram coletados dados referentes à consulta inicial do idoso no ambulatório para construção das seguintes variáveis de ajuste: 1) dados sociodemográficos - idade (60 a 75 anos *versus* 76 anos ou mais – dicotomizada de acordo com a mediana) e sexo (feminino *versus* masculino); 2) IVCF-20 (0 a 14 *versus* 15 ou mais – dicotomizada de acordo com a mediana). O IVCF-20 leva em consideração a funcionalidade do idoso e é um instrumento de triagem de fragilidade, desenvolvido e validado no Brasil, que avalia as principais dimensões associadas ao declínio funcional e/ou óbito em idosos: a idade, a auto percepção da saúde, as atividades de vida diária, a cognição, o humor, a mobilidade, a comunicação e a presença de comorbidades múltipla (MORAES *et al.*, 2016).

4.5 Análise de Dados

Foi realizada uma análise descritiva dos dados pela determinação das frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas; e pelo cálculo de média e desvio-padrão, no caso das variáveis quantitativas.

O uso de medicamentos foi analisado sob duas perspectivas: (a) perfil e (b) prevalência de utilização. No primeiro caso, tendo como unidade de análise o medicamento, foi descrita a frequência de uso de sedativos conforme princípio ativo em relação ao total de sedativos utilizados. No segundo caso, os usuários de

sedativos foram relacionados ao total de participantes do estudo. Em ambos os casos, foram calculadas as proporções expressas em termos percentuais.

A associação entre as variáveis exposição (1, 2 e 3) e as variáveis desfecho (ocorrência de queda ou ocorrência de fratura em até 30 dias após a admissão no ambulatório) foi avaliada por meio de análises univariadas. Posteriormente, propôs-se também um modelo multivariado para avaliar essas associações, mediante ajuste com as variáveis sexo, idade e IVCF-20.

As análises univariadas e multivariadas basearam-se na regressão logística, sendo estimada a razão das chances ou *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC^{95%}). As análises consideraram um nível de confiança estatística de 5%, e foram realizadas no programa Stata[®], versão 12.

4.6 Aspectos Éticos e Legais

Este estudo é parte integrante do projeto “Perfil de uso de medicamentos e desprescrição em um ambulatório de geriatria”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (CEP), no dia 30 de novembro de 2021, sob registro CAAE 52595821.1.0000.5149.

5 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 7.821 idosos, sendo identificada uma maioria feminina (n=5.671; 72,5%), idade média de 77,5 (DP=9,0) anos e média de IVCF-20 de 16,5 (DP=7,1) pontos.

Um total de 484 idosos (6,19%; IC95:5,65-6,72) usava pelo menos um medicamento sedativo, sendo 350 (4,48%; IC95:4,0-4,9) usuários de pelo menos um benzodiazepínico e 155 (1,98%; IC95:1,67-2,29) usuários de pelo menos um sedativo relacionado aos benzodiazepínicos.

Entre os usuários de sedativos, 456 (94,21%) utilizavam apenas um sedativo, 27 (5,58%) utilizavam dois sedativos simultaneamente e um idoso (0,21%) utilizava três sedativos.

Do total de 513 sedativos relatados, o mais utilizado foi o clonazepam (n=149; 29,0% dos sedativos), seguido do zolpidem (n=147; 28,6%) e alprazolam (n=120; 23,4%). Os demais oito tipos de sedativos relatados apresentaram frequências menores que 10% (Tabela 1).

Tabela 1 - Tipos de medicamentos sedativos utilizados por idosos atendidos no ambulatório de geriatria.

Tipo de medicamento sedativo utilizado	n	%
Clonazepam	149	29,0
Zolpidem	147	28,6
Alprazolam	120	23,4
Bromazepam	46	9,0
Lorazepam	27	5,3
Diazepam	9	1,7
Midazolam	5	1,0
Zopiclona	5	1,0
Eszopiclona	3	0,6
Flunitrazepam	1	0,2
Sulpirida+bromazepam	1	0,2
TOTAL	513	100

O uso de sedativos mostrou-se mais frequente no sexo feminino, idade abaixo de 75 anos e IVCF-20 acima de 15 pontos. O uso de benzodiazepínicos mostrou-se mais frequente entre as mulheres e idosos com IVCF-20 acima de 15 pontos; o uso de z-drogas mostrou-se mais frequente apenas entre idosos abaixo de 75 anos (Tabela 2).

A queda foi relatada para 182 idosos (2,33%), sendo mais frequente entre os idosos acima de 76 anos e entre aqueles com IVCF-20 acima de 15 pontos. A fratura

de fêmur ocorreu para 33 idosos (0,42%), com maior frequência entre os idosos acima de 76 anos ou com IVCF-20 acima de 15 pontos (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição geral, uso de pelo menos um sedativo, benzodiazepínicos ou z-drogas e incidência de queda ou fratura de fêmur, segundo sexo, idade e IVCF-20 em idosos atendidos no ambulatório de geriatria.

Variável	Geral	Sedativo	Benzodiazepínico	Z-droga	Queda	Fratura de fêmur
Sexo		p=0,003	p=0,009	p=0,23	p=0,40	p=0,68
Masculino	2150 (27,5)	105 (4,88)	75 (3,49)	36 (1,67)	55 (2,56)	8 (0,37)
Feminino	5671 (72,5)	379 (6,68)	275 (4,85)	119 (2,10)	127 (2,24)	25 (0,34)
Idade (anos)		p=0,012	p=0,088	p=0,041	p<0,001	p=0,002
60 - 75	3210 (41,0)	225 (7,01)	159 (4,95)	76 (2,37)	49 (1,53)	5 (0,16)
76 - 106	4611 (59,0)	259 (5,62)	192 (4,14)	79 (1,71)	133 (2,88)	28 (0,61)
IVCF-20 (pontos)		p=0,001	p<0,001	p=0,449	p<0,001	p<0,001
0 - 14	3463 (44,3)	180 (5,20)	123 (3,55)	64 (1,85)	36 (1,04)	2 (0,06)
15 - 40	4358 (55,7)	304 (6,98)	227 (5,21)	91 (2,09)	146 (3,35)	31 (0,71)

A fratura de fêmur ocorreu para 33 idosos (0,42%) e foi mais frequente entre usuários de sedativos em geral (1,03%; p=0,032; OR_{ajit}=2,57) e de benzodiazepínicos (1,43%; p=0,003; OR_{ajit}=3,45) do que entre os não usuários (0,38%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Avaliação de associação do uso de sedativos (benzodiazepínicos (BZD) ou z-drogas) com a incidência de queda ou fratura de fêmur entre idosos em até 30 dias após admissão no ambulatório de geriatria

Variável	n	Incidência de queda			Incidência de fratura de fêmur		
		Sim n (%)	OR _{br} (IC95)	OR _{ajit} (IC95)	Sim n (%)	OR _{brt} (IC95)	OR _{ajit} (IC95)
Sedativos		p=0,002			p=0,032		
Sim	484	21 (4,34)	2,0 (1,3;3,2)	1,9 (1,2;3,1)	5 (1,0)	2,7 (1,1;7,1)	2,6 (1,0;6,7)
Não*	7337	161 (2,19)			28 (0,4)		
BZD		p<0,001			p=0,003		
Sim	350	18 (5,14)	2,4 (1,5;4,0)	2,3 (1,4;3,8)	5 (1,4)	3,8 (1,5;9,9)	3,4 (1,3;9,1)
Não*	7337	161 (2,19)			28 (0,4)		
Z-droga		p=1			p=1		
Sim	155	3 (1,94)	0,9 (0,3;2,8)	0,9 (0,3;2,8)	0 (0)	#	#
Não*	7337	161 (2,19)			28 (0,4)		

OR_{brt}: odds ratio calculado por regressão logística sem ajuste de covariáveis;

OR_{ajit}: odds ratio calculado por regressão logística ajustada por sexo, idade e IVCF-20.

*Nenhum sedativo. *Número de eventos insuficiente para os cálculos.

O baixo número de quedas e fraturas entre os usuários exclusivos de z-drogas não permitiu a avaliação adequada da significância estatística das associações, o que torna inconclusivos os resultados para esse grupo de medicamentos.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo traz importantes resultados referentes a ocorrência de queda e fratura de fêmur entre usuários de sedativos sob uma perspectiva longitudinal, com destaque para os benzodiazepínicos. Além disso, por ser desenvolvido em um ambulatório de geriatria privado, é um dos poucos que contempla esse cenário, que se torna cada vez mais relevante com o envelhecimento populacional brasileiro. Ao conhecimento dos autores, nenhum outro estudo de delineamento longitudinal buscou avaliar tais desfechos, queda e fratura de fêmur, entre idosos atendidos em ambulatório de geriatria expostos ou não expostos ao uso de sedativos.

A frequência de uso de pelo menos um benzodiazepínico na população estudada (4,48%) se mostrou inferior à identificada em um ambulatório de geriatria público do Rio Grande do Sul (10%) (ROSA *et al.*, 2016) e outro na Holanda (41%) (JANSSEN *et al.*, 2003). A frequência de uso de sedativos relacionados aos benzodiazepínicos foi cerca de metade da frequência de uso de benzodiazepínicos (1,98%), mas nenhum outro estudo desenvolvido em ambulatórios de geriatria avaliou o uso dessa classe de medicamentos. Mesmo considerando-se o uso de qualquer sedativo (6,19%), mediante comparação, a frequência de uso se mostra inferior àquela identificada no Rio Grande do Sul e na Holanda.

A razão pela qual a frequência de uso de benzodiazepínicos ser inferior na população estudada não está clara, mas pode ser considerado um positivo indicador da qualidade da prescrição direcionada aos idosos admitidos no ambulatório de geriatria em estudo, sobretudo quando se considera as elevadas médias de idade ($77,5 \pm 9,0$ anos) e de IVCF-20 ($16,5 \pm 7,1$) identificadas. Idosos mais velhos e mais frágeis estão mais expostos aos efeitos adversos decorrentes do uso de sedativos, já que tendem a apresentar mais alterações fisiológicas e alterar o perfil farmacocinético e farmacodinâmico desses fármacos (SCHROECK *et al.*, 2016). No entanto, ainda trata-se de uma prevalência importante, tendo em vista o perfil de segurança desses medicamentos.

O medicamento sedativo mais utilizado no presente estudo foi o clonazepam (29% do total de sedativos). O estudo de Cuentro *et al.* (2014) foi o único a descrever por princípio ativo os benzodiazepínicos utilizados por idosos atendidos em um ambulatório de geriatria público universitário do Pará, sendo que o diazepam

foi o benzodiazepínico mais utilizado. Uma revisão sistemática demonstrou que os benzodiazepínicos de ação longa, como o clonazepam e diazepam, são os tipos mais frequentes de benzodiazepínicos prescritos para pessoas idosas (MOTTER *et al.*, 2018).

O clonazepam é um medicamento de baixo custo, comercializado na apresentação gotas e está disponível de forma ampla nas farmácias públicas e privadas brasileiras, o que pode explicar o fato de ser o benzodiazepínico mais utilizado no presente estudo. No entanto, como sinalizado anteriormente, o clonazepam apresenta meia vida elevada, quando comparamos, por exemplo, com o alprazolam, que foi terceiro sedativo mais frequentemente utilizado na população estudada (23,4%). A meia-vida mais prolongada está ainda mais relacionada com a ocorrência de efeitos adversos entre idosos (SCHROECK *et al.*, 2016).

O zolpidem foi o segundo medicamento sedativo mais utilizado pelo idosos da população estudada (28,6%). Apesar da inexistência de estudos com idosos atendidos no nível ambulatorial que investiguem o uso dessa classe de medicamentos para fins comparativos, observa-se que ela tem sido cada vez mais utilizada entre idosos. Apesar de ter um menor potencial de dependência, o uso dessa classe de medicamentos pode causar os mesmos efeitos adversos esperados para benzodiazepínicos (RYBA; RAINESS, 2020; TREVES *et al.*, 2018). Ademais, destaca-se que, recentemente a *Food and Drug Administration* (FDA) preconizou a inserção de informações nas caixas de medicamentos dessa classe (informação denominada *Boxed Warning* que apresenta destaque na embalagem de medicamentos dos Estados Unidos) referindo-se ao risco aumentado de lesões graves e morte em decorrência de comportamentos complexos do sono, incluindo sonambulismo. Esse efeito adverso pode ocorrer mesmo mediante uso de doses baixas, e até mesmo após o uso de apenas uma dose, com uso concomitante ou não de álcool ou outros depressores do sistema nervoso central (FDA, 2019).

Independentemente da meia-vida do benzodiazepínico ou do tipo de “z-droga”, a associação do seu uso com perda cognitiva, delirium, acidentes com veículos, quedas e fraturas entre idosos faz com que esses sejam considerados medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. Esse grupo de medicamentos apresenta mais riscos que benefícios quando utilizados para essa população (AGS, 2019).

No que tange ao desfecho queda, não identificamos na literatura estudos longitudinais que investigaram o uso de medicamentos sedativos e o impacto em quedas em pacientes idosos acompanhados em ambulatório de geriatria para fins comparativos. Entretanto, podemos destacar a associação da ocorrência de quedas com o uso de benzodiazepínicos, identificada no estudo transversal desenvolvido em um ambulatório holandês (JANSSEN *et al.*, 2003); e com uso de tranquilizantes, no estudo transversal desenvolvido em um ambulatório de geriatria universitário da Paraíba (FERNANDES *et al.* 2014). No presente estudo, tanto o uso de sedativos quanto o uso de benzodiazepínicos se mostrou associado à ocorrência de quedas, com semelhante força de associação (OR = 2,06 e IC95% = 1,14-3,71 para sedativos; OR = 2,11 e IC95% = 1,09-4,10 para benzodiazepínicos), reforçando os riscos envolvidos na utilização desse grupo de medicamentos. A ocorrência de quedas entre idosos pode causar perda de confiança, perda de independência, dor, lesões, depressão e até morte (NICE, 2013).

Em relação ao desfecho fratura de fêmur, não identificamos na literatura outros estudos longitudinais que investigaram sua associação com o uso de medicamentos sedativos entre pacientes idosos de um ambulatório de geriatria para fins comparativos. No presente estudo, após ajuste para outros fatores, somente o uso de benzodiazepínicos se mostrou fortemente associado à ocorrência de fratura de fêmur dentro de até 30 dias (OR = 3,57; IC95% = 1,36-9,34). O uso de sedativos demonstrou resultados de associação limítrofes após ajuste (OR=2,59; IC95%=0,99-6,77). Revisões sistemáticas também apontam a associação entre o uso de benzodiazepínicos e também de “z-drogas” à fratura de fêmur no idoso. Os pacientes com início de uso recente se mostram com risco ainda mais considerável da ocorrência desse tipo de fratura (DONNELLY *et al.*, 2017; POLY *et al.*, 2019).

As fraturas de fêmur possuem impacto importante na vida da pessoa idosa. Estão associadas a fraturas de repetição e aumento na morbidade e mortalidade substanciais (NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE, 2011). Ademais, muitos dos idosos que sobrevivem da fratura enfrentam a redução significativa da capacidade para realizar atividades da vida diária, sendo que alguns estudos demonstram que cerca de um terço requer institucionalização (LEIBSON *et al.*, 2002). Cerca de 25% dos sobreviventes à fratura de fêmur morrem dentro de o primeiro ano após o evento (NORDSTRÖM *et al.*, 2015).

Publicado recentemente, o texto do *World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative* traz recomendações sobre abordagem multidisciplinar como forma de reduzir preocupações com quedas em idosos da comunidade. Dentre elas, está descrita a necessidade de revisar a farmacoterapia e desprescrever medicamentos que aumentam o risco de quedas, como sedativos (MONTERO-ODASSO *et al.*, 2022).

Chama-se a atenção especial para a importância da desprescrição. A admissão dos pacientes avaliados no presente estudo em um serviço de geriatria especializado multiprofissional, que inclui a participação de médicos, enfermeiros e farmacêutico, pode contribuir para o processo de desprescrição e facilitar seu acompanhamento, contribuindo para a redução ainda maior da frequência de uso de sedativos prospectivamente. Além disso, outros profissionais, como terapeutas ocupacionais e fisioterapeutas, atuam na instituição em estudo, com o potencial de intensificar a implementação de medidas não farmacológicas, incluindo higiene do sono e medidas de prevenção de quedas.

Também é relevante pontuar que a desprescrição é considerada como um processo planejado de reduzir ou cessar o uso de medicamentos que não apresentam mais benefício terapêutico ou que estão ocasionando danos (CADEN, 2020). Dessa forma, a redução da dose do sedativo utilizado pelo paciente também possui o potencial de reduzir desfechos negativos. No entanto, no presente estudo, não foi avaliada dose utilizada dos sedativos, o que configura uma limitação metodológica. Além disso, outra limitação é o tempo reduzido de observação de quedas e fraturas, demandando outros estudos com ampliação do tempo observado.

Entretanto, ao nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a avaliar o uso de sedativos em um ambulatório de geriatria e o desfecho longitudinal de queda e fratura, cobrindo a lacuna científica e reforçando o perfil de segurança complexo desse grupo de medicamentos no contexto específico de usuários idosos.

7 CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou a associação do uso de sedativos e benzodiazepínicos com a incidência de queda entre idosos, e uma associação mais forte com a incidência de fratura de fêmur.

Dessa forma, o presente estudo reforça a noção de que as consequências negativas do uso desses medicamentos em idosos apresentam importante relevância, sendo necessário organizar estratégias multidisciplinares com foco na redução do uso desses medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ABREU, D.R.O.M. NOVAES, E.S.; OLIVEIRA, R.R. *et al.* Internação e mortalidade por quedas em idosos no Brasil: análise de tendência. **Ciência & Saúde Coletiva**, 23(4):1131-1141, 2018.
- AIRAGNES, G.; PILISSOLO, A.; LAVALLEE, M. *et al.* Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. **Curr Psychiatry Rep** 18: 89, 2016.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. BEERS CRITERIA (AGS). Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **J Am Geriatr Soc**. Apr;67(4):674-694, 2019.
- AZEVEDO, A.J.P.; ARAÚJO, A.A.; FERREIRA, M.A.F. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**, 21(1):83-90, 2016.
- BORBA FILHO, L.F.S.; SIVIERO, P.C.L.; MYRRHA, L.J.D. O impacto demográfico e seus diferenciais por sexo nos custos assistenciais da saúde suplementar no Brasil. **Cad Saúde Colet.**, 29(esp.):28-39, 2021.
- BORGES, G.M.; CAMPOS, M.B.; CASTRO E SILVA, L.G. Transição da estrutura etária no Brasil: oportunidades e desafios para a sociedade nas próximas décadas. In: ERVATTI, L.R.; BORGES, G.M.; JARDIM, A.P. (Org.) **Mudança demográfica no Brasil no início do século XXI**: subsídio para as projeções da população. Rio de Janeiro: IBGE, 2015. 156 p.
- BOWLING, A. Ageing well. **Quality of life in old age**. Maidenhead: Open University; 2005. p. 139.
- CANADIAN MEDICATION APPROPRIATENESS AND DEPRESCRIBING NETWORK (CADEN). **What is Deprescribing?** 2020. Disponível em: <https://www.deprescribingnetwork.ca/patient-handouts>. Acesso em 20 out. 2022.
- CANAT, X.; CARAYON, P.; BOUABOULA, M. *et al.* Distribution profile and properties of peripheral-type benzodiazepine receptors on human hemopoietic cells. **Life Sci** 52:107–118., 1993.
- CARVALHO, J.A.M.; GARCIA, R.A. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. **Cad Saúde Pública**, 19(3):725-33, 2003.
- CASELLAS, P.; GALIEGUE, S.; BASILE, A.S. Peripheral benzodiazepine receptors and mitochondrial function. **Neurochem Int** 40:475–486, 2002.
- CHAIMOWICZ F. FERREIRA, T.J.X.M.; MIGUEL, D.F.A. Use of psychoactive drugs and related falls among older people living in a community in Brazil. **Rev Saude Publica**. 34(6):631-5, 2000.

CHANG, C.M.; CHEN, M.J.; TSAI, C.Y. *et al.* Medical conditions and medications as risk factors of falls in the inpatient older people: a case-control study. **Int J Geriatr Psychiatry**, 26(6):602-607, 2011.

COLLARD, R.M.; BOTER, H.; SCHOEVEERS, R.A. *et al.* Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. **J Am Geriatr Soc** 60:1487–92, 2012.

COSTA, C.M.F.N.; SILVEIRA, M.R.; ACURCIO, F.A.; GUERRA JÚNIOR, A.A.; GUIBU, I.A.; COSTA, K.S. *et al.* Utilização de medicamentos pelos usuários da atenção primária do sistema único de saúde. **Rev Saúde Pública**; 51(Supl. 2): 1-11, 2017.

COUTINHO, E.S.F.; FLETCHER, A.; BLOCH, K.V. *et al.* Risk factors for falls with severe fracture in elderly people living in a middle-income country: a case control study. **BMC Geriatrics** 8:1-7, 2008.

COUTINHO, E.S.F.; SILVA, S.D. Uso de medicamentos como fator de risco para fratura grave decorrente de queda em idosos. **Cad Saude Publica**. 18(5):1359-66, 2002.

CUENTRO, V.S. ANDRADE, M.A.; GERLACK, L.F. *et al.* Prescrições medicamentosas de pacientes atendidos no ambulatório de geriatria de um hospital universitário: estudo transversal descritivo. **Ciência & Saúde Coletiva**, 19(8):3355-3364, 2014.

DAMGEN, K.; LUDDENS, H. Zaleplon displays selectivity to recombinant GABAA receptors different from zolpidem, zopiclone and benzodiazepines. **Neurosci Res Commun** 25:139–148, 1999,

DANZA, A.; BRANCO, M.R.; PAMPÍN, M.L. *et al.* Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles. **Rev Méd Urug**, 31(2):120-127, 2015.

DAVIES, M.; NEWELL, J.G.; DERRY, J.M. Characterization of the interaction of zopiclone with gammaaminobutyric acid type A receptors. **Mol Pharmacol** 58:756–762, 2000.

DONNELLY, K.; BRACCHI, R.; HEWITT, J.; ROUTLEDGE, P.A.; CARTER, B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, 12(4): e0174730, 2017.

FARIAS, A.D.; LIMA, K.C.; OLIVEIRA, Y.M.C. *et al.* Prescription of potentially inappropriate medications for the elderly: a study in Primary Health Care. **Ciênc. saúde coletiva** 26 (5), Maio 2021.

FERNANDES, M.G.M.; BARBOSA, K.T.F.; OLIVEIRA, F.M.R.L. *et al.* Risco de quedas evidenciado por idosos atendidos num ambulatório de geriatria. **Rev. Eletr. Enf.** [Internet]. abr/jun;16(2):297-303, 2014.

FERRARESE C.; APPOLLONIO, I.; BIANCHI, G. *et al.* Benzodiazepine receptors and diazepam binding inhibitor: a possible link between stress, anxiety and the immune system. **Psychoneuroendocrinology** 18:3–22.,1993.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Drug Safety Communications**. FDA adds Boxed Warning for risk of serious injuries caused by sleepwalking with certain prescription insomnia medicines. [04-30-2019]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>. Acesso em: 12 out. 2022.

FREIRE, M.B.O.; DA SILVA, B.G.C.; BERTOLDI, A.D. *et al.* Utilização de benzodiazepínicos em idosos brasileiros: um estudo de base populacional. **Rev Saude Publica**, 56:10, 2022.

FROST, M. ABRAHAMSEN, B.; MASUD, T.; BRIKEN, K. Risk factors for fracture in elderly men: a population-based prospective study. **Osteoporos Int.**, 23(2):521-531, 2012.

GIACOMELLI, G.S.; CHIAPINOTO, F.V.; MARION-FILHO, P.J.; VIEIRA, K.M. Transição demográfica e gasto público: uma análise comparativa de diferentes contextos. **Rev Est Soc.**;18(37):1-12, 2016.

GLASS, J.; LANCTOT, K.; HERRMANN, N. *et al.* Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. **The BMJ**. 331(1169), 2005.

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

GOMES, G.C.; MOREIRA, R.S.; MAIA, T.O.; DOS SANTOS, M.A.B.; SILVA, V.L.. Fatores associados à autonomia pessoal em idosos: revisão sistemática da literatura. **TEMAS LIVRES • Ciênc. saúde coletiva** 26 (3) • Mar 2021.

GOMES, M.S.; AMORIM, W.W.; MORAIS, R.S. *et al.* Polypharmacy in older patients at primary care units in Brazil. **Int J Clinical Pharmacy**, 41:516-524, 2019.

GORZONI, M.L.; FABBRI, R.M.A.; PIRES, S.L. Medicamentos Potencialmente Inapropriados para idosos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, 58(4):442-446, 2012.

GRAY, S.L.; ANDERSON, M.L.; DUBLIN, S. *et al.* Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. **JAMA Intern Med** 175:401–407, 2015.

GREENBLATT, D.J.; ROTH, T. Zolpidem for insomnia. **Expert Opin Pharmacother**. Apr;13(6):879-93, 2012.

GUIMARÃES, J.M.N.; FARINATTI, P.T.V. Análise descritiva de variáveis teoricamente associadas ao risco de quedas em mulheres idosas. **Rev Bras Med Esporte**, 11:299-305, 2005.

HAGIYA, H.; KOYAMA, T.; ZAMAMI, Y. *et al.* Fall-related mortality trends in older Japanese adults aged ≥ 65 years: a nationwide observational study. **BMJ Open**, 9:e033462, 2019.

HAMRA, A.; RIBEIRO, M.B.; MIGUEL, O.F. Correlação entre fratura por queda em idosos e uso prévio de medicamentos. **Acta Ortop Bras.**,15:143-5, 2007.

HEMMETER, U.; MULLER, M.; BISCHOF, R.; *et al.* Effect of zopiclone and temazepam on sleep EEG parameters, psychomotor and memory functions in healthy elderly volunteers. **Psychopharmacology (Berl)** 147:384–396, 2000.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS. Benzodiazepínicos: erros de medicação, riscos e práticas seguras na utilização. **Boletim**, v. 9, n. 6, out. 2020.

IRIGARAY, T.Q.; TRENTINI, C.M. Qualidade de vida em idosos: a importância da dimensão subjetiva. **Estud Psicol (Campinas)**; 26:297-304, 2009.

ISLAM, M.M.; IQBAL, U.; WALTHER, B. *et al.* Benzodiazepine use and risk of dementia in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. **Neuroepidemiology**, 47(3-4):181-91, 2016.

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

JANSSEN, H.C.P.; SAMSON, M.M.; MEEUWSEN, I.B.A.E. *et al.* Strength, mobility and falling in women referred to a geriatric outpatient clinic. **Aging Clin Exp Res**, Vol. 16, No. 2, 2003.

KANG, D.Y.; PARK, S.; RHEE, C.W. *et al.* Zolpidem use and risk of fracture in elderly insomnia patients. **J Prev Med Public Heal**, 45: 219–26, 2012.

KHOW, K.S.F.; VISVANATHAN, R. Falls in the aging population. **Clin Geriatr Med.**, 33(3):357-68, 2017.

LEIBSON, C.L.; TOSTESON, A.N.A.; GABRIEL, S.E. *et al.* Mortality, Disability, and Nursing Home Use for Persons with and without Hip Fracture: A Population-Based Study. **JAGS** 50:1644–1650, 2002.

LIM, L.M.; MC STEA, M.; CHUNG, W.W. *et al.* Prevalence, risk factors and health outcomes associated with polypharmacy among urban community-dwelling older adults in multiethnic Malaysia. **Plos One.**, 12(3):e0173466, 2017.

LIN, F.Y.; CHEN, P.C.; LIAO, C.H.; HSIEH, Y.W.; SUNG, F.C. Retrospective population cohort study on hip fracture risk associated with zolpidem medication. **SLEEP**, 37(4):673-679, 2014.

LUCCHETTA, R.C.; DA MATA, B.P.M.; MASTROIANNI, P.C. Association between development of dementia and use of benzodiazepines: a systematic review and metaanalysis. **Pharmacotherapy**. 38(10):1010-1020, 2018.

LUCCHETTI, G.; LUCCHETTI, A.L. Inappropriate prescribing in older persons: a systematic review of medications available in different criteria. **Arch Gerontol Geriatr** 68:55–61, 2017.

MACHADO-DUQUE, M.E.; CASTAÑO-MONTOYA, J.P.; MEDINA-MORALES, D.A. *et al.* Association between the use of benzodiazepines and opioids with the risk of falls and hip fractures in older adults. **International Psychogeriatrics**: page 1 of 6 © International Psychogeriatric Association 2017.

MAHER, R.L.; HANLON, J.T.; HAJJAR, E.R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. **Expert Opin Drug Saf**. 2014.

MANGONI, A.A.; JACKSON, H.D. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 57:16–24, 2003.

MARKOTA, M.; RUMMANS, T.A.; BOSTWICK, J.M. *et al.* Benzodiazepine use in older adults: dangers, management, and alternative therapies. *Mayo Clin Proc* 91:1632–1639, 2016.

MARTIN, P.; TAMBLYN, R.; AHMED, S. *et al.* An educational intervention to reduce the use of potentially inappropriate medications among older adults (EMPOWER study): protocol for a cluster randomized trial. *Trials*. 14:1-17, 2013.

MARTINOT, P.; LANDRÉ, B.; ZINS, M. *et al.* Association between potentially inappropriate medications and frailty in the early old age: a longitudinal study in the GAZEL cohort. *J Am Med Dir Assoc* 19:967-973.e3., 2018.

MAZO, G.Z.; MOTA, J.; GONÇALVES, L.H.T.; MATOS, M.G.; CARVALHO, J. Atividade física e qualidade de vida de mulheres idosas da cidade de Florianópolis, Brasil. *Rev Port Cien Desp*. 8:414-23, 2008.

MESINOVIC, J.; SCOTT, D.; SEIBEL, M.J. *et al.* Risk Factors for Incident Falls and Fractures in Older Men With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*, Vol. 76, No. 6, 1090–1100, 2021.

MIN, L.; YOON, W.; MARIANO, J.; WENGER, N.S.; ELLIOTT, M.N.; KAMBERG, C., *et al.* The vulnerable elders-13 survey predicts 5-year functional decline and mortality outcomes in older ambulatory care patients. *J Am Geriatr Soc.*;57(11):2070-6, 2009.

MONTERO-ODASSO, M.; VAN DER VELDE, N.; MARTIN, F.C. *et al.* World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age and Ageing*, 51: 1–36, 2022.

MORAES, E.N.; CARMO, J.A.; MORAES, F.L., *et al.* Índice de Vulnerabilidade Clínico Funcional – 20 (IVCF-20): reconhecimento rápido do idoso frágil. *Rev Saúde Pública*, 50:81, 2016.

MOREIRA, T.A.; ALVARES-TEODORO, J.; BARBOSA, M.M. *et al.* Uso de medicamentos por adultos na atenção primária: inquérito em serviços de saúde de Minas Gerais, Brasil. *REV BRAS EPIDEMIOL*, 23: E200025, 2020.

MOTTER, F.B.; FRITZEN, J.S.; HILMER, S.N. *et al.* Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *European Journal of Clinical Pharmacology* 74:679–700, 2018.

NASCIMENTO, M.M.G.; LIMA-COSTA, M.F.; LOYOLA-FILHO, A.I. Potentially Inappropriate Medication Use Among Brazilian Elderly: A Population-Based Pharmacoepidemiological Study. *Lat. Am. J. Pharm.* 35 (4): 659-66, 2016.

NASCIMENTO, M.M.G.; MAMBRINI, J.V.M.; LIMA-COSTA, M.F. *et al.* Potentially inappropriate medications: predictor for mortality in a cohort of community-dwelling older adults. *EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY*, v. 73, p. 615-621, 2017.

NASCIMENTO, M.M.G.; RIBEIRO, A.Q.; PEREIRA, M.L.; SOARES, A.C.; LOYOLA FILHO, A.I.; DIAS-JUNIOR, C.A.C. Identification of inappropriate prescribing in a Brazilian nursing home using STOPP/START screening tools and the Beers' Criteria. **Braz J Pharm Sci.**, 50(4):911-8, 2014.

NASCIMENTO, R.C.R.M.; ÁLVARES, J.; GUERRA JUNIOR, A.A.; GOMES, I.C.; SILVEIRA, M.R.; COSTA, E.A.; LEITE, S.N.; COSTA, K.S.; SOREIRO, O.M.; GUIBU, I.A.; KARNIKOWSKI, M.G.O.; ACURCIO, F.A. Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Rev Saude Publica**; 51(Supl. 2):19s, 2017.

NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE. The Management of Hip Fracture in Adults. London: **National Clinical Guideline Centre**, 2011. Disponível em: www.ncgc.ac.uk. Acesso em 25 out. 2022.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Falls: assessment and prevention of falls in older people. **NICE Clinical Guideline 161**. June 2013. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG161>. Acesso em 25 out. 2022.

NEVES, S.J.F.; MARQUES, A.P.O.; LEAL, M.C.C. *et al.* Epidemiology of medication use among the elderly in an urban area of Northeastern Brazil. **Rev Saúde Pública**; 47(4):759-768, 2013.

NORDSTROM, P.; GUSTAFSON, Y.; MICHAËLSSON, K.; NORDSTROM, A. Length of hospital stay after hip fracture and short term risk of death after discharge: a total cohort study in Sweden. **BMJ**, 350:h696, 2015.

O'MAHONY, D.; O'SULLIVAN, D.; BYRNE, S. *et al.* STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. **Age Ageing** 44(2): 213–218, 2015.

OLIVEIRA, A.L.M.L.; NASCIMENTO, M.M.G.; CASTRO-COSTA, E. *et al.* Aumento da utilização de benzodiazepínicos entre idosos mais velhos: Projeto Bambuí. **REV BRAS EPIDEMIOL**; 23: E200029, 2020.

OLIVEIRA, H.S.B; CORRADI, M.L.G. Aspectos farmacológicos do idoso: uma revisão integrativa de literatura / Pharmacological aspects of elderly: an integrative literature review. **Rev Med (São Paulo)**. mar.-abr.;97(2):165-76, 2018.

OLIVEIRA, M.G.; AMORIM, W.W.; OLIVEIRA, C.R.B. *et al.* Consenso Brasileiro de Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. **Geriatr Gerontol Aging**; 10(4):168-184, 2017.

OLIVEIRA, P.C.; SILVEIRA, M.R.; CECCATO, M.G.B. *et al.* Prevalência e Fatores Associados à Polifarmácia em Idosos Atendidos na Atenção Primária à Saúde em Belo Horizonte-MG, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 26(4):1553-1564, 2021.

OPONDO, D.; ESLAMI, S.; VISSCHER, S. *et al.*, 2012. Inappropriateness of Medication Prescriptions to Elderly Patients in the Primary Care Setting: A Systematic Review. **PLoS One**; 7(8):e43617.

ORGANIZAÇÃO Mundial da Saúde – OMS. Década do Envelhecimento Saudável (2020-2030). **Organização Pan-Americana da Saúde**, 2020, p. 1-29.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. UN **Decade of Healthy Aging. What is the UN Decade of Healthy Ageing?**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/decade-of-healthy-ageing>. Acesso em: 15 out. 2022.

PEREZ M. A população idosa e o uso de serviços de saúde. **Revista HUPE.**, 7(1):30-7, 2008.

POLY, T.N.; ISLAM, M.M.; YANG, H.; LI, Y. Association between Benzodiazepines Use and Risk of Hip Fracture in the Elderly People: A Meta-analysis of Observational Studies, **Joint Bone Spine**, 2019.

RAY, W.A.; GRIFFIN, M.R.; SCHAFFNER, W.; BAUGH, D.K.; MELTON, J. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. **New England Journal of Medicine**, 316:363-369, 1987.

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*. 44(1):90-6, 2015.

RISSMAN, R.A.; DE BLAS, A.L.; ARMSTRONG, D.M. GABA(A) receptors in aging and Alzheimer's disease. **J Neurochem** 103:1285–1292, 2007.

ROSA, A.S.K.C.; COSTA, B.P.; KAPPER, C.P. *et al.* Identificação de prescrição inapropriada em ambulatório de Geriatria utilizando os Critérios Stopp e Start. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro; 19(5):871-878, 2016.

RYBA, N.; RAINESS, R. Z-drugs and Falls: A Focused Review of the Literature. **Sr Care Pharm**, 35:549-555, 2020.

SCHROECK, J.L.; FORD, J.; CONWAY, E.L. *et al.* Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. **Clinical Therapeutics**. Volume38,Number11, 2016.

SGNAOLIN, V.; ENGROFF, P.; LINKIEVICZ, N.M. *et al.* Potentially inappropriate medication and associated factors such as depression and dementia: An analysis of middle-aged and elderly people. **Scientia Medica** Porto Alegre, v. 30, p. 1-14, jan.-dez. 2020.

SIEGHART, W. Allosteric modulation of GABAA receptors via multiple drug binding sites. **Adv Pharmacol**. 72:53-96, 2015.

SIEGHART, W. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acidA receptor subtypes. **Pharmacol Rev**. Jun;47(2):181-234, 1995.

SILVA R.; SCHMIDT O.F; SILVA, S. Polifarmácia em geriatria. **Rev AMRIGS.**; 56(2):164-74, 2012.

SILVEIRA, E.A.; DALASTRA, L.; PAGOTTO, V. Polifarmácia, doenças crônicas e marcadores nutricionais em idosos. **Rev Bras Epidemiol**; 17(4):818-829, 2014.

SMITH, A.J.; ALDER, L. SILK, J. *et al.* Effect of alpha subunit on allosteric modulation of ion channel function in stably expressed human recombinant gammaaminobutyric acid(A) receptors determined using (36) Cl ion flux. **Mol Pharmacol** 59:1108–1118, 2001.

SOUZA, A.C.; MELO, C.V.B. O mercado de trabalho brasileiro diante das perspectivas de envelhecimento da população. Brasília, DF: edições Câmara. Primeira parte, Brasil 2050 desafios de uma nação que envelhece; 2017, p. 19-40.

SPIRDUSO, W.W.; CRONIN, D.L. Exercise dose-response effects on quality of life and independent living in older adults. **Med Sci Sports Exerc.** 33:S598-608, 2001.

STERKE, C.S.; VERHAGEN, A.P.; VAN BEECK, E.F.; VAN DER CAMMEN, T.J. The influence of drug use on fall incidents among nursing home residents: a systematic review. **Int Psychogeriatr.** 20(5):890-910, 2008.

TAVARES, G.; KELMANN, G.; TUSTUMI, F. et al., 2021: Cognitive and balance dysfunctions due to the use of zolpidem in the elderly: a systematic review. **Dement Neuropsychol**, September;15(3):396-404, 2021.

THORELL, K.; RANSTAD, K.; MIDLOV, P. et al. Is use of fall risk-increasing drugs in an elderly population associated with an increased risk of hip fracture, after adjustment for multimorbidity level: a cohort study. **BMC Geriatrics**, 14:131, 2014.

TREVES, N.; PERLMAN, A.; GERON, L.K.; ASALY, A.; MATOK, I. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults—a systematic review and meta-analysis. **Age and Ageing**, 47: 201–208, 2018.

VAN DER HOOFT, C.S.; JONG, G.W.; DIELEMAN, J.P. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria—a population-based cohort study. **Br J Clin Pharmacol.** Aug;60(2):137-44, 2005.

VEGA, E.; MORSCH, P. A Década do Envelhecimento Saudável (2021-2030) na região das Américas. **Mais 60: Estudos sobre Envelhecimento.** Volume 32 | Número 80, Agosto de 2021.

WALTERS, R.J.; HADLEY, S.H.; MORRIS, K.D. et al. Benzodiazepines act on GABAA receptors via two distinct and separable mechanisms. **Nat Neurosci** 3:1274–1281, 2000.

WEIß, V.; NAU, R.; GLAESKE, G. et al. The interplay of context factors in hypnotic and sedative prescription in primary and secondary care—a qualitative study. **Eur J Clin Pharmacol** 75:87–97, 2019.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO global report on falls prevention in older age. Geneva: **World Health Organization**; 2007.

XI, M.; CHASE, M.H. The impact of age on the hypnotic effects of eszopiclone and zolpidem in the guinea pig. **Psychopharmacology**, 205:107–117, 2009.

ZORZANELLI, R.T.; GIORDANI, F.; GUARALDO, L. et al. Consumo do benzodiazepínico clonazepam (Rivotril®) no estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2009-2013: estudo ecológico. **Ciência & Saúde Coletiva**, 24(8):3129-3140, 2019.

APÊNDICE

Comprovante de Submissão do Artigo Científico

Geriatrics, Gerontology and Aging

Uso de sedativos: preditor de queda e fratura de fêmur entre idosos em um ambulatório de geriatria

–Manuscript Draft–

Manuscript Number:	GGA-D-22-00099
Full Title:	Uso de sedativos: preditor de queda e fratura de fêmur entre idosos em um ambulatório de geriatria
Short Title:	Sedativos: preditores de queda e fratura
Article Type:	Original Article
Keywords:	Aged; Hypnotics and Sedatives; Benzodiazepines; Accidental Falls; Femoral Fractures; Longitudinal Studies
Corresponding Author:	Nelson Machado do Carmo Júnior Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Farmacia Belo Horizonte, BRAZIL
Order of Authors (with Contributor Roles):	Nelson Machado do Carmo Júnior Edna Afonso Reis Antônio Ignácio de Lofola Filho Estevão Alves Valle Daniela Castelo Azevedo Mariana Martins Gonzaga do Nascimento
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Farmacia
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Nelson Machado do Carmo Júnior
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Nelson Machado do Carmo Júnior Edna Afonso Reis Antônio Ignácio de Lofola Filho Estevão Alves Valle Daniela Castelo Azevedo Mariana Martins Gonzaga do Nascimento
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	The use of benzodiazepine sedatives and benzodiazepine-related sedatives (z-drugs) in geriatrics is discussed in the literature because it involves more risks than benefits in this population, including the occurrence of falls and fractures. The present study aims to investigate the use of sedatives among older people attended at a private geriatrics outpatient clinic in Belo Horizonte (MG), as well as its association with falls and femoral fractures. This is a longitudinal study, in which the prevalence of benzodiazepines and z-drugs use among older people was described and their association with the incidence of falls and fractures was evaluated using logistic regression. A total of 7,821 elderly people were included in the study, most of them female (72.6%), mean age of 77.6 years and an average Clinical Functional Vulnerability Index (IVCF-20) of 16.6 points. The prevalence of use of sedatives in general was 6.19%, with 4.48% of benzodiazepines and 1.98% of z-drugs. The most used sedative drugs were

	clonazepam (29.0%), zolpidem (28.6%) and alprazolam (23.4%). Fall was reported for 182 patients (2.33%), with a higher incidence among sedative users (4.34; $p=0.002$; $OR=1.94$ adjusted for gender, age and IVCF-20) and benzodiazepines (6.14%; $p<0.001$; $OR=2.28$) than among non-users (2.19%). Femoral fractures were identified in 33 patients (0.42%), being more frequent among users of sedatives (1.03%; $p=0.032$; $OR=2.67$) and benzodiazepines (1.43%; $p= 0.003$; $OR=3.46$) than among non-users (0.38%). It is concluded that the incidence of falls and femoral fractures in the elderly is associated with the use of sedative drugs, especially benzodiazepines.
Suggested Reviewers:	Cristiane de Paula Rezende cris7paula@gmail.com Adriano Max Moreira Reis amreis@outlook.com
Additional Information:	
Question	Response
Por favor, indique o Número de Palavras de seu manuscrito. (Please enter the Word Count of your manuscript)	2847

