

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Sabrina Gonçalves Ferreira

**USO DE SEDATIVOS ENTRE IDOSOS RESIDENTES EM
COMUNIDADE: um estudo de tendência**

Belo Horizonte

2024

Sabrina Gonçalves Ferreira

**USO DE SEDATIVOS ENTRE IDOSOS RESIDENTES EM
COMUNIDADE: um estudo de tendência**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof.^a Dra. Mariana Martins Gonzaga do Nascimento.

Coorientador: Prof. Dr. Antônio Ignácio de Loyola Filho.

Belo Horizonte

2024

F383u Ferreira, Sabrina Gonçalves.
Uso de sedativos entre idosos residentes em comunidade [recurso eletrônico] : um estudo de tendência / Sabrina Gonçalves Ferreira. – 2024.
1 recurso eletrônico (41 f. : il.) : pdf

Orientadora: Mariana Martins Gonzaga do Nascimento.
Coorientador: Antônio Ignácio de Loyola Filho.

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. Idoso – Teses. 2. Hipnóticos e sedativos – Teses. 3. Receptores de GABA-A – Teses. 4. Farmacoepidemiologia – Teses. 5. Uso de medicamentos – Teses. 6. Prescrição inadequada – Teses. I. Nascimento, Mariana Martins Gonzaga do. II. Loyola Filho, Antônio Ignácio de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD:618.97



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FOLHA DE APROVAÇÃO

USO DE SEDATIVOS ENTRE IDOSOS RESIDENTES EM COMUNIDADE: UM ESTUDO DE TENDÊNCIA

SABRINA GONÇALVES FERREIRA

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 06 de dezembro de 2024 pela banca constituída pelos membros:

Mariana Martins Gonzaga do Nascimento - Orientadora (FAFAR-UFMG)
Antônio Ignácio de Loyola Filho - Coorientador (Escola de Enfermagem-UFMG)
Caryne Margotto Bertollo (FAFAR-UFMG)
Cristiane de Paula Rezende (UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Servidor(a)**, em 16/12/2024, às 08:39, 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 **Caryne Margotto Bertollo, Professora do Magistério Superior**, em 16/12/2024, às 08:48, 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 16/12/2024, às 14:22, 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 **Cristiane de Paula Rezende, Usuário Externo**, em 17/12/2024, às 13:30, 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 **3793612** e o código CRC **A081A216**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por mais um sonho realizado, por me sustentar em um dos momentos mais difíceis e assustadores da minha vida.

À minha família pelo apoio, carinho e compreensão.

Agradeço à minha querida orientadora Mariana e ao meu coorientador Loyola, pelo apoio, confiança e inestimável partilha de conhecimento.

Agradeço também à Caryne e Cristiane pelas valiosas contribuições e partilha de conhecimento nesses longos anos de UFMG.

Agradeço ao Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, ao colegiado e ao meu amigo e parceiro na representação discente, Igor.

Agradeço ao Instituto René Rachou/Fundação Oswaldo Cruz pela oportunidade de trabalhar com uma das coortes mais relevantes do Brasil.

Aos meus colegas pesquisadores do grupo MEDFAR-Real, em especial à Lídia, Náila e Aline.

Agradeço à FAPEMIG, pela bolsa de mestrado. E a todos aqueles que direta ou indiretamente, contribuíram para a produção deste trabalho.

RESUMO

O envelhecimento populacional brasileiro ocasiona o aumento da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis e do uso de medicamentos. Dentre os medicamentos utilizados por idosos, destacam-se os sedativos, que possuem segurança afetada pelo processo de envelhecimento e estão associados à ocorrência de eventos adversos graves. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo avaliar a tendência de uso de benzodiazepínicos e drogas Z por idosos residentes na comunidade. Para tal, foi realizado um estudo de tendência baseado em duas coortes de idosos (60 anos ou mais) no município de Bambuí (MG): I) referente ao ano de 1997 (n= 1.494); e II) ano de 2022 (n=900). Para ambas, a coleta de dados baseou-se na aplicação domiciliar de um questionário padronizado. A prevalência do uso de sedativos benzodiazepínicos (BZD) e drogas Z foi calculada para cada coorte. A comparação da prevalência se deu por meio de análises uni e multivariadas utilizando o modelo de regressão de Poisson com variância robusta, que produz razões de prevalência (RP) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC^{95%}). Também foram investigados os fatores associados ao uso de sedativos na coorte de 2022. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa no uso global de sedativos entre as coortes (RP=1,03; IC^{95%}=0,82-1,28). Dentre os BZD, houve aumento no uso de alprazolam e clonazepam (RP=12,06; IC^{95%}=4,69-31,04; e RP=2,56; IC^{95%}=1,60-4,11, respectivamente) e diminuição no uso de bromazepam (RP=0,18; IC^{95%}= 0,10-0,31). O uso de drogas Z, inexistente em 1997, apresentou prevalência de 4,7% em 2022. Mostraram-se associados positivamente ao uso de sedativos em 2022: sexo feminino (RP=1,61; IC^{95%}=1,13-2,29); autoavaliação de saúde regular (RP=1,56; IC^{95%}=1,09-2,24); 5 consultas médicas ou mais no ano (RP=1,94; IC^{95%}=1,16-3,26); e presença de sintomas depressivos (RP=2,06; IC^{95%}=1,50-2,83). Identificou-se uma frequência estável de uso de sedativos entre as coortes, apesar do aumento considerável do uso de alguns BZD e de drogas Z. Tendo em vista o acúmulo de evidências sobre os riscos de uso de sedativos entre idosos ao longo dos anos, esperava-se uma redução na sua utilização. Portanto, identifica-se que ainda há necessidade de conscientização de prescritores e usuários sobre os riscos associados ao uso de sedativos, e da implementação de iniciativas efetivas para sua desprescrição.

Palavras-chave: idoso; hipnóticos e sedativos; benzodiazepínicos; uso de medicamentos; farmacoepidemiologia; prescrição inapropriada.

ABSTRACT

The aging of the Brazilian population leads to an increase in the prevalence of chronic noncommunicable diseases and the use of medications. Among the medications used by older adults, sedatives stand out, as their safety is affected by the aging process and they are associated with the occurrence of serious adverse events. Therefore, this study aims to evaluate the trend in the use of benzodiazepines and Z-drugs by older adults living in the community. To this end, a trend study was carried out based on two cohorts of older adults (60 years or older) in the municipality of Bambuí (MG): I) referring to the year 1997 (n = 1,494); and II) year 2022 (n = 900). For both, data collection was based on the home application of a standardized questionnaire. The prevalence of the use of benzodiazepine (BZD) sedatives and Z-drugs was calculated for each cohort. The prevalence of the use was compared through univariate and multivariate analyses using Poisson regression model with robust variance, which produces prevalence ratios (PR) and respective 95% confidence interval (95%CI). Factors associated with the use of sedatives in 2022 were also investigated. No statistically significant difference was identified in the overall use of sedatives between the cohorts (PR=1.03; 95%CI=0.82-1.28). Among BZD, there was an increase in the use of alprazolam and clonazepam (PR=12.06; 95%CI=4.69-31.04; and PR=2.56; 95%CI=1.60-4.11, respectively) and a decrease in the use of bromazepam (PR=0.18; 95%CI=0.10-0.31). The use of z-drugs, which was non-existent in 1997, had a prevalence of 4.7% in 2022. The following were positively associated with the use of sedatives in 2022: female gender (PR=1.61; 95%CI=1.13-2.29); regular self-rated health (PR=1.56; 95%CI=1.09-2.24); 5 or more medical appointments per year (PR=1.94; 95%CI=1.16-3.26); and presence of depressive symptoms (PR=2.06; 95%CI=1.50-2.83). A stable frequency of sedative use was identified across the cohorts, despite the considerable increase in the use of some BZD and z-drugs. Given the accumulation of evidence on the risks of sedative use among the elderly over the years, a reduction in their use was expected. Therefore, it is identified that there is still a need to raise awareness among prescribers and users about the risks associated with the use of sedatives, and to implement effective initiatives to deprescribe them.

Keywords: aged; hypnotics and sedatives; benzodiazepines; medication use; pharmacoepidemiology; inappropriate prescribing.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

AGS	<i>American Geriatrics Society</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Index</i>
AVC	Acidente vascular periférico
AVD	Atividades de vida diária
AVDB	Atividades de vida diária básicas
AVDI	Atividades de vida diária instrumentais
BZD	Benzodiazepínicos
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
DAC	Doença arterial coronariana
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
Drogas Z	Sedativos relacionados aos benzodiazepínicos
ELSI-Brasil	O Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Receptor ácido gama-aminobutírico
MPI	Medicamento potencialmente inapropriado
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	07
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	09
2.1	Envelhecimento populacional e perfil de saúde entre idosos brasileiros.....	09
2.2	Idosos e uso de medicamentos.....	11
2.3	Sedativos benzodiazepínicos e relacionados aos benzodiazepínicos e envelhecimento.....	12
2.4	Estudos de tendência na área da saúde.....	14
3	OBJETIVOS.....	17
3.1	Objetivo Geral.....	17
3.2	Objetivos Específicos.....	17
4	MÉTODOS.....	18
4.1	Tipo de estudo, local, população e amostra.....	18
4.2	Coleta de dados e variáveis de estudo.....	19
4.3	Análise de dados.....	20
4.4	Considerações Éticas.....	21
5	RESULTADOS.....	22
6	DISCUSSÃO.....	29
7	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

Em 2022, de acordo com o censo, a proporção de pessoas idosas (≥ 60 anos) residentes no Brasil era de 32,1 milhões, evidenciando um crescimento de 56,0% em relação à 2010 ($n= 20,6$ milhões) (IBGE, 2022). Esse pronunciado envelhecimento populacional, mesmo mediante a ocorrência da pandemia de COVID-19, resulta no inevitável aumento contínuo da carga de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), de incapacidades e no uso de múltiplos medicamentos, comuns entre pessoas idosas (Seixas; Freitas, 2021; OMS, 2023).

Dentre os medicamentos frequentemente utilizados por idosos, os medicamentos sedativos, sobretudo benzodiazepínicos e sedativos relacionados aos benzodiazepínicos (ou “drogas Z”, como são denominados frequentemente) se mostraram associados ao declínio funcional e cognitivo, bem como outros eventos adversos graves, incluindo delirium, quedas e ocorrências fatais (AGS, 2023; Ettcheto *et al.*, 2020; FDA, 2020; Freire *et al.*, 2022; Gupta *et al.*, 2020). Idosos apresentam maior sensibilidade farmacodinâmica a estas classes de medicamentos, além de alterações farmacocinéticas, como diminuição de depuração renal e hepática, potencializarem o seu acúmulo no organismo em processo de envelhecimento (AGS, 2023; Gronich, 2024). Portanto, seu uso deve se dar preferencialmente em curto intervalo de tempo (até quatro semanas) e para indicações terapêuticas devidamente baseadas em literatura, levado em consideração aspectos individuais da pessoa idosa em avaliação, como fragilidade, risco de queda, fatores que alteram seu estado mental e seu sono (AGS, 2023; Moraes, E.; Reis; Moraes, F., 2019; Moraes, 2018; Davies *et al.*, 2022).

Dados relacionados aos riscos associados à utilização destes medicamentos em geriatria se acumulam ao longo dos anos, sendo estes considerados medicamentos potencialmente inadequados para idosos; ou seja, que trazem mais riscos que benefícios para esta população (AGS, 2023; Poly *et al.*, 2020; Pottie *et al.*, 2018). Entretanto, estudos que avaliem a tendência de uso de sedativos entre idosos ainda são escassos, principalmente contemplando um período pós-pandêmico.

Em um estudo de tendência com idosos mais velhos (75 anos ou mais) residentes em Bambuí (MG), foi observado o aumento significativo no uso de benzodiazepínicos de 1997 a 2012 entre mulheres (Oliveira *et al.*, 2020). Um estudo epidemiológico realizado em Minas Gerais, apesar de envolver pessoas adultas em

geral, também apontou aumento no uso de psicofármacos durante a pandemia da COVID-19 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (Barros; Silva, 2023).

Mediante a escassez de estudos e mudança potencial no uso de psicofármacos entre idosos residentes na comunidade frente ao acúmulo de evidências e acontecimentos epidemiológicos, o presente estudo apresenta como objetivo avaliar a tendência de uso de medicamentos benzodiazepínicos e sedativos relacionados aos benzodiazepínicos (drogas Z) entre idosos residentes na comunidade, entre os anos de 1997 e 2022.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Envelhecimento populacional e perfil de saúde entre idosos brasileiros

O envelhecimento populacional é um processo que segue ocorrendo de forma acelerada no Brasil. Entre 2010 e 2022, a população brasileira cresceu em 6,5% chegando a 203,1 milhões, sendo que a parcela de pessoas com 60 anos ou mais, faixa etária considerada idosa segundo a legislação brasileira, passou de 20,6 milhões para 32,1 milhões. Portanto, comparando a década de 2010 e 2020, observou-se um crescimento de mais de 55% na população idosa brasileira, que também veio acompanhado com a redução de mais de 5% no número de pessoas com menos de 30 anos (IBGE, 2022).

Essa mudança reflete, sobretudo, a acentuada diminuição da fecundidade e aumento da expectativa de vida no Brasil, evidenciados ao longo dos anos desde a década de 1960 (Seixas; Freitas, 2021). Entretanto, são observadas diferenças regionais consideráveis no processo de transição demográfica (Azeredo Passos *et al.*, 2020). Em 2022, o maior número de pessoas com 60 anos ou mais se concentravam no Sudeste e Sul do Brasil, que apresentavam proporções equivalentes de 17,6% de idosos em sua população (IBGE, 2022).

Como consequência tais regiões mais envelhecidas apresentam demandas de saúde crescentes no campo da geriatria. Ademais, apesar do aumento da expectativa de vida estar diretamente relacionado à melhora na qualidade de vida de uma população, ela também ocasiona o aumento da carga de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e incapacidades, que são mais frequentes com o envelhecimento e configuram as principais causas de morte entre adultos de meia-idade e idosos (OMS, 2023; Lima-Costa *et al.*, 2022; Azeredo Passos *et al.*, 2020; Moraes, 2018; Seixas; Freitas, 2021).

O processo natural de envelhecimento, conhecido como senescência, é caracterizado por alterações fisiológicas no organismo que diminuem a vitalidade e aumentam a vulnerabilidade do indivíduo. Por outro lado, o envelhecimento patológico ou senilidade é caracterizado por presença de doenças e está associado à perda de capacidade funcional (Moraes, 2012; WHO, 2017).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as três primeiras causas de morte no Brasil em 2019 entre pessoas idosas foram a doença arterial

coronariana (DAC), o acidente vascular cerebral (AVC) e o diabetes *mellitus*. Contudo, a partir dos 80 anos, as infecções do trato respiratório inferior passam a ocupar a terceira posição, seguida de doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes. Além disso, Alzheimer e outras doenças demenciais surgem nessa faixa etária ocupando a sexta posição, passando para quarta posição entre idosos mais velhos, com 85 anos ou mais, que vem acompanhada do uso de polifarmácia e desafios associados ao uso de medicamentos nesta faixa etária (OMS, 2023).

No Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros (ELSI-Brasil), constituiu-se uma amostra nacionalmente representativa da população com 50 anos ou mais residente na comunidade ($n = 9.412$) com o objetivo de compreender o processo de envelhecimento e seus fatores associados (Lima-Costa *et al.*, 2022). Os resultados indicam que o envelhecimento no país é marcado pelas desigualdades socioeconômicas, resultando na heterogeneidade desse processo (IBGE, 2020; Lima-Costa *et al.*, 2022). Entre os achados do ELSI-Brasil, o diabetes tipo 2 mostrou-se associado a problemas de memória (Cochar-Soares *et al.*, 2020); a fragilidade mostrou-se capaz de alterar a associação de hipertensão arterial com a cognição (Aliberti *et al.*, 2021); bem como elevada prevalência de deficiência de vitamina D foram observadas (Lima-Costa *et al.*, 2020; 2022).

Transtornos mentais também configuram um grupo de DCNT frequente entre idosos (Machado *et al.*, 2016; McGrath *et al.*, 2023). No Brasil, sobretudo após a pandemia de COVID-19, a autoavaliação negativa da saúde mental também é marcada por desigualdades sociais (Ferrezin *et al.*, 2024). Também foi detectada a associação entre a presença de transtornos mentais com a fragilidade entre idosos e baixa qualidade de vida (Szejf *et al.*, 2023; Souza Júnior *et al.*, 2021).

Azeredo *et al.* (2020) avaliaram a carga de doenças entre idosos brasileiros no período de 2000 a 2017, e identificaram que doenças evitáveis ou potencialmente controláveis determinam a maior parcela da carga de doenças entre os idosos (Azeredo Passos *et al.*, 2020). Para o controle destas doenças, há a demanda do uso de múltiplos medicamentos, que, por sua vez, apresentam desafios farmacológicos com o processo de envelhecimento.

2.2 Idosos e Uso de Medicamentos

O envelhecimento natural reduz a capacidade do organismo de se defender das agressões do meio externo e torna os idosos mais susceptíveis a múltiplas doenças e, conseqüentemente, à polifarmácia (Rankin *et al.*, 2018; Seixas; Freitas, 2021). As alterações fisiológicas no organismo resultantes da senescência são capazes de alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos no organismo do indivíduo idoso (Polaka *et al.*, 2022). Entretanto, o desenvolvimento de medicamentos, bem como a comprovação de sua eficácia e segurança são realizados, em sua grande maioria, mediante a inclusão de indivíduos com uma única doença em ensaios clínicos, e não pessoas com várias comorbidades (Seixas; Freitas, 2021).

Da mesma forma, é difícil distinguir as múltiplas interações dos fármacos com: a senescência, a multimorbidade, outros fármacos e alimentos (Moraes, 2018). Assim, é necessário que os profissionais de saúde compreendam as especificidades da população idosa para atender suas demandas de saúde. Uma delas, é o uso de medicamentos os mais seguros possíveis para idosos com o objetivo de alcançar os melhores resultados clínicos e reduzir os desfechos negativos (Rankin *et al.*, 2018).

Para tal, foram desenvolvidas listas de medicamentos cujo uso por idosos deve ser evitado. Atendendo tal perspectiva, Mark Beers foi pioneiro ao criar o critério de Beers, uma lista explícita de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para idosos (Beers *et al.*, 1991; Beers, 1997). A *American Geriatrics Society* (AGS) é responsável por atualizar regularmente os critérios desde 2011, com a última versão publicada em 2023. O Critério de Beers é amplamente utilizado por profissionais de saúde na prática clínica, ensino e pesquisa no mundo todo. Porém, a lista foi projetada para o uso nos Estados Unidos e sua adaptação para outros países deve ser considerada (AGS, 2023).

Nas listas de MPI disponíveis no critério de Beers, estão vários psicofármacos, que são classes terapêuticas de medicamentos que agem no SNC, resultando em alterações no comportamento, humor e cognição (AGS, 2023). Dentre os psicofármacos potencialmente inadequados para idosos, destacam-se os benzodiazepínicos (BZD) e sedativos relacionados aos benzodiazepínicos, que estão presentes tanto na lista Medicamentos considerados potencialmente inapropriados, quanto na lista Medicamentos potencialmente inapropriados em pacientes com certas

doenças ou síndromes do Critério de Beers, devido ao risco de causarem dependência física e psicológica, aumentarem o risco de comprometimento cognitivo, *delirium*, quedas, fraturas e acidentes automobilísticos (AGS, 2023).

2.3 Sedativos benzodiazepínicos e relacionados aos benzodiazepínicos e envelhecimento

Praticamente todos os efeitos dos fármacos benzodiazepínicos resultam de sua ação no SNC. Um fármaco sedativo reduz a atividade, modera a excitação e promove a calma, enquanto um fármaco hipnótico promove a sonolência e induz o início e manutenção do sono (Mihic; Mayfield; Harris, 2019). Medicamentos benzodiazepínicos são hipnóticos-sedativos, sendo comumente prescritos para o tratamento de transtornos de ansiedade e insônia, principalmente para pessoas idosas (Moraes, 2018). Seu efeito predominante está diretamente relacionado à meia-vida plasmática do fármaco, posto isto, BZD de curta ação (alprazolam, bromazepam) produzem efeitos predominantemente hipnóticos, enquanto BZD de longa ação (clonazepam, diazepam) produzem efeitos mais sedativos e ação anticonvulsivante (Mihic; Mayfield; Harris, 2019).

Os fármacos BZD atuam através da transmissão sináptica inibitória por meio da modulação do receptor do subtipo A do ácido gama-aminobutírico (GABA_A) (Faria *et al.*, 2019; Mihic; Mayfield; Harris, 2019). Contudo, alterações importantes ocorrem no envelhecimento afetando a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos, como a redução no fluxo sanguíneo, da função hepática e renal, o aumento do tecido adiposo, redução da proporção de água corporal e massa muscular e diminuição da espessura da barreira hematoencefálica (Reeve; Wiese; Mangoni, 2015; Moraes, 2018). Essas alterações resultam em maior sensibilidade aos BZD, redução na sua metabolização, efeito sedativo aumentado e acúmulo de fármacos no organismo do idoso (Gronich, 2024; Moraes, 2018; Silva; Santos, 2019). Vale também considerar as interações medicamentosas devido à maior prevalência de polifarmácia nessa população, pois a maioria dos benzodiazepínicos é metabolizado no fígado pelo sistema do citocromo P450, por isso medicamentos que inibem ou induzem enzimas do citocromo P450 podem aumentar ou diminuir os níveis sistêmicos de BZD no organismo do idoso (Gronich, 2024; Moraes, E.; Reis; Moraes, F., 2019).

Portanto, em pacientes idosos, os BZD podem ser utilizados de forma segura no período de duas a quatro semanas, porém o seu uso prolongado está associado ao desenvolvimento de tolerância e dependência (Moraes, E.; Reis; Moraes, F., 2019). O uso crônico de BZD está relacionado ao aumento do risco de comprometimento cognitivo, *delirium*, quedas e fraturas e sua associação com o aumento do risco de demência é amplamente discutido na literatura, ainda que possua evidência de pouca robustez até o momento (AGS, 2023; Ferreira, P. *et al.*, 2022). Outros efeitos comumente descritos são a sonolência diurna, lentificação dos reflexos, declínio funcional e maior risco de acidentes (Moraes, 2018).

Os sedativos benzodiazepínicos dominaram o mercado farmacêutico desde a sua introdução na década de 60, com a proposta de substituir os fármacos barbitúricos como classe de depressores do SNC, devido a seu perfil farmacológico e uso mais seguro (Koniuszewski *et al.*, 2023). Com o tempo, foram surgindo evidências sobre os riscos de desencadear dependência e efeitos adversos importantes relacionados ao seu uso (Gerlach; Wiechers; Maust, 2018; Poly *et al.*, 2020). Então, no fim dos anos 80, surgiram os sedativos relacionados a benzodiazepínicos ou *z-drugs*, como o zolpidem, e foram amplamente promovidos pela indústria farmacêutica como uma alternativa aos BZD prometendo menor potencial de abuso e menos efeitos adversos. Atualmente, sabe-se que as drogas Z possuem ação farmacológica tão complexa quanto os BZD, bem como efeitos adversos muito similares (Koniuszewski *et al.*, 2023; Mihic; Mayfield; Harris, 2019).

A *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória norte americana, vem advertindo ao longo dos anos sobre a associação entre o uso de medicamentos representantes desta classe e a ocorrência de acidentes com ferimentos graves envolvendo o comportamento complexo durante o sono, incluindo o sonambulismo (FDA, 2020). As notificações desses acidentes ocorreram com pacientes com ou sem histórico de comportamento complexo durante o sono, independentemente da dose e do uso de álcool ou outro medicamento depressor do sistema nervoso central. A FDA identificou 62 casos relatados em seu banco de dados entre dezembro de 1992 e fevereiro de 2018 e outros 4 casos na literatura, nos quais, além de comportamento complexo durante o sono, também foi identificado um ou mais eventos adversos adicionais: quedas com ferimentos graves (n=22); autolesões (n=7); quedas fatais (n=6); overdoses acidentais (n=5); hipotermia (n=5); tentativas de suicídio (n=5); suicídios aparentemente consumados (n=4); colisões fatais de veículos (n=4);

ferimentos por arma de fogo (n=3); envenenamento por monóxido de carbono (2); afogamento ou quase afogamento (n=2); queimaduras (n=2); e homicídio (n=1). Os pacientes envolvidos nos relatos utilizavam o zolpidem (n=61), ezopiclona (n=3) e zaleplon (n=2) (FDA, 2020).

Sendo assim, mediante o exposto, quando os riscos relacionados ao uso de um medicamento superam seus benefícios a desprescrição destaca-se como uma importante intervenção. A desprescrição consiste na redução da dose e/ou suspensão de medicamentos que estão causando ou serão capazes de causar danos ao paciente ou que não promovam benefícios à sua saúde (Moraes, 2018). Nesse contexto, a desprescrição de benzodiazepínicos e drogas Z é sustentada por protocolos e diretrizes em todo o mundo (Moraes, 2018; Pottie *et al.*, 2018; Silva; Santos, 2019), oferecendo algoritmos de desprescrição que auxiliam os profissionais de saúde na construção de um esquema de desprescrição individualizado e na sua condução. Em geral, sugere-se a redução inicial em 25% da dose a cada duas semanas e o restante de maneira gradual, em que a progressão da redução da dose deve considerar a manifestação de sintomas de abstinência até que o medicamento seja completamente suspenso (Pottie *et al.*, 2018; Silva; Santos, 2019). Além disso, vale ressaltar que a desprescrição do medicamento acompanhada de outras intervenções e medidas não farmacológicas como a higiene do sono e a psicoterapia tende a ser mais efetiva (Pottie *et al.*, 2018).

Todavia, o processo de desprescrição pode ser considerado um desafio, visto que o uso crônico de medicamentos sedativos entre idosos possui alta prevalência (Freire *et al.*, 2022; Gosselin *et al.*, 2021; Ma *et al.*, 2023) e pode estar associado a inércia da prescrição, despreparo da equipe interdisciplinar e falta de conscientização dos prescritores e usuários sobre os riscos relacionados a esses medicamentos.

2.4 Estudos de tendência na área da saúde

A análise da distribuição temporal de eventos do processo saúde-doença é uma importante estratégia de investigação para os estudos epidemiológicos e para a saúde pública (Waldman; Rosa, 1998; França Júnior; Monteiro, 2000; Bonita; Beaglehole; Kjellström, 2010). A análise dos dados, segundo a variável “tempo”, permite a visualização da magnitude do problema investigado, sua tendência em determinado período, bem como a dimensão de seus potenciais impactos na comunidade estudada

com o passar dos anos (Waldman; Rosa, 1998; Bonita; Beaglehole; Kjellström, 2010). Essa disposição temporal das variáveis do processo saúde-doença é comumente denominada, pela literatura, tendência ou tendência secular (França Júnior; Monteiro, 2000; Oliveira *et al.*, 2020; Strong; Fuji, 2021; Owhonda *et al.*, 2022).

Para tal, a medida da prevalência de determinado evento em saúde é uma das táticas utilizadas nos estudos de tendência e o período de interesse pode ser de décadas ou outros períodos preestabelecidos (Bonita; Beaglehole; Kjellström, 2010). Os estudos de coorte são a melhor forma de identificar a prevalência e a progressão natural da variável sob investigação. Nesses estudos, os participantes geralmente são monitorados por longos períodos para que se possa observar a manifestação do evento de interesse (Bonita; Beaglehole; Kjellström, 2010; Sigmund *et al.*, 2017).

Estudos que observam tendências são essenciais para monitorar a prevalência ou evolução das variáveis investigadas, servindo como base de evidências para outros estudos ou intervenções de saúde. O monitoramento de tendências também é utilizado para verificar a eficiência das intervenções feitas frente ao problema e, dessa forma, possibilitam extrapolar os resultados da pesquisa para a prática em mundo real (Sigmund *et al.*, 2017).

Posto isto, estudos de tendência de uso de medicamentos são de grande importância para a saúde pública, sobretudo para a população idosa em que o consumo de medicamentos tende a ser maior. Entretanto, grande parte dos estudos que avaliam o uso de medicamentos presentes na literatura são baseados em dados de prescrição e/ou dispensação (Højlund *et al.*, 2022; Ma *et al.*, 2023; Barros; Silva, 2023). Um estudo realizado na China, avaliou as vendas farmacêuticas em 67 países e regiões entre 2008 e 2018 e observou uma queda anual de cerca de 2% no uso de benzodiazepínicos e aumento de mais de 3% no uso de drogas Z. Mas, apesar de uma associação entre ser idoso e usar BZD ter sido identificada, esse estudo internacional não foi realizado exclusivamente com esse extrato populacional (Ma *et al.*, 2023). Similarmente, um estudo realizado em países nórdicos também avaliou dados de vendas farmacêuticas de BZD e drogas Z entre os anos de 2000 a 2020, encontrando uma diminuição de 43% no uso desses fármacos entre 2004 e 2020. Da mesma forma, apesar de ter sido realizado em adultos foi observado que a prevalência anual de uso de BZD aumentou com a idade em todos os países estudados (Højlund *et al.*, 2022).

Outro estudo, realizado em Minas Gerais no contexto da pandemia de COVID-19, destacou um aumento na dispensação de benzodiazepínicos no âmbito do SUS, com destaque para o clonazepam que teve aumento de 75,4% (Barros; Silva, 2023). Um estudo de tendência realizado anteriormente, também no município de Bambuí, avaliou a tendência no uso de benzodiazepínicos em idosos mais velhos (75 anos ou mais) e encontrou um aumento no uso global de benzodiazepínicos do ano de 1997 (24,9%) a 2012 (33,9%) estatisticamente significativo (Oliveira *et al.*, 2020). Contudo, estudos de tendência de uso de sedativos benzodiazepínicos e drogas Z são escassos, especialmente em países de baixa renda e, ao que se sabe, não existem estudos que avaliaram a tendência no uso desse grupo de psicofármacos entre idosos brasileiros.

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a tendência no uso de medicamentos psicofármacos, mais especificamente sedativos benzodiazepínicos e relacionados aos benzodiazepínicos, entre idosos vivendo na comunidade entre os anos de 1997 e 2022.

3 OBJETIVO

3.4 Objetivo Geral

Avaliar a tendência da prevalência do uso de sedativos benzodiazepínicos e sedativos relacionados aos benzodiazepínicos por idosos residentes na comunidade, entre os anos de 1997 e 2022.

3.5 Objetivos Específicos

- Estimar a prevalência do uso de sedativos considerando o uso global, dos subgrupos farmacológicos e de princípios ativos selecionados.
- Estimar a prevalência do uso de sedativos por sexo e faixa etária.
- Investigar, entre as coortes, as diferenças quanto ao uso de sedativos, em termos do uso global, subgrupos farmacológicos e por princípios ativos selecionados.
- Identificar os fatores associados ao uso de sedativos na coorte de 2022.

4 MÉTODOS

4.4 Desenho, local e população de estudo

Foi realizado um estudo de tendência, baseado em uma análise comparativa do uso de medicamentos sedativos benzodiazepínicos e sedativos relacionados aos benzodiazepínicos (drogas Z) em duas coortes independentes de idosos (60 anos ou mais) residentes na sede do município de Bambuí, Minas Gerais, constituídas em um intervalo de 25 anos, nos anos de 1997 e 2022.

A primeira coorte, de 1997, é a linha de base do Projeto Bambuí, um estudo longitudinal de base populacional sobre envelhecimento e saúde, desenvolvido entre 1997 e 2012. A linha de base foi constituída em janeiro de 1997, quando o município contava com cerca de 15.000 habitantes residentes em sua sede. Todos os 1.742 idosos residentes na sede do município de Bambuí à época foram convidados para participar da coorte, sendo que 1.606 responderam ao questionário e serão incluídos no presente estudo. O Projeto Bambuí investigou a incidência de desfechos de saúde e seus determinantes em uma população idosa de baixa renda vivendo na comunidade ao longo de 15 anos, ininterruptamente (Lima-Costa; Firmo; Uchôa, 2011). Dos 1.606 entrevistados na linha de base, foram incluídos no presente estudo 1.494 que apresentavam informação completa (*complete cases*) para todas as variáveis utilizadas nas análises.

A segunda coorte foi constituída de 1.100 idosos, também residentes na sede do município em 2022. Essa coorte foi selecionada por meio de uma amostragem probabilística simples, junto aos 4.780 idosos cadastrados pela Estratégia de Saúde da Família local (cobertura de 100%), e constituiu a população de estudo de um inquérito de saúde realizado em 2022. Ao total, 900 idosos entrevistados na coorte de 2022 foram incluídos nas análises desta investigação, por apresentarem informação completa (*complete cases*) para as variáveis estudadas. Para fins de identificação, chamaremos a coorte original iniciada em 1997 de Coorte I, e a amostra selecionada em 2022 de Coorte II.

4.5 Coleta de dados e variáveis de estudo

Em ambas as coortes, a coleta de dados foi realizada mediante aplicação domiciliar de um questionário padronizado em entrevista face a face, por entrevistadores exaustivamente treinados (Lima-Costa *et al.*, 2000; 2011). Em ambos os questionários, utilizou-se as mesmas perguntas para mensurar as variáveis de estudo.

A variável dependente foi o relato de uso de medicamentos sedativos benzodiazepínicos (BZD) e sedativos relacionados aos benzodiazepínicos (drogas Z), obtido a partir da resposta a uma pergunta geral sobre todos os medicamentos utilizados. Para minimizar problema de memória, em ambas as coortes, houve conferência de prescrições e embalagens de medicamentos. Os medicamentos autorrelatados pelos pacientes foram identificados, desdobrados em seus princípios ativos e classificados de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical Index (ATC)* (WHO, 2023). Foram considerados medicamentos sedativos benzodiazepínicos e sedativos relacionados aos benzodiazepínicos aqueles classificados no ATC sob os códigos N05B (ansiolíticos) e N05C (hipnótico-sedativos). Apesar do clonazepam estar classificado sob o código N03AE01 (anticonvulsivante), ele foi considerado como medicamento ansiolítico com base na sua frequente prescrição com esta finalidade.

Foram incluídas no estudo, como variáveis independentes, características sociodemográficas, de condições de saúde e de utilização de serviços de saúde. No primeiro conjunto, constam as variáveis sexo, faixa etária (60 a 69 anos; 70 a 79 anos; 80 ou mais), escolaridade (0 a 3 anos; 4 a 7 anos; 8 anos ou mais), situação conjugal (casado; viúvo; solteiro ou separado) e a renda familiar mensal (menos de 2 salários-mínimos; 2 a 3 salários-mínimos; 4 ou mais). Os valores para salário-mínimo eram de US\$120,00 em 1997 e US\$214,00 em 2022.

Para condições de saúde, utilizou-se a autoavaliação da saúde (muito boa ou boa; regular; ruim ou muito ruim), número de doenças crônicas (0; 1; 2; 3 ou mais); e presença de sintomas depressivos (sim *versus* não). Para avaliação da presença de sintomas depressivos, utilizou-se o *General Health Questionnaire* com 12 itens (GHQ-12), considerando o escore maior ou igual a cinco pontos para classificar o participante como positivo (Goldberg; Hillier, 1979). As variáveis autoavaliação da saúde e número de doenças crônicas foram obtidas por meio do relato dos participantes (Lima-Costa *et al.*, 2000; 2011).

Por sua vez, as variáveis descritoras da utilização de serviços de saúde investigadas foram o número de consultas médicas nos últimos 12 meses (0; 1; 2; 3 ou 4; 5 ou mais) e a cobertura por plano de saúde (sim *versus* não). Todas essas variáveis foram utilizadas com finalidade de ajuste na investigação da diferença de prevalências do uso de benzodiazepínicos entre as duas coortes, e na investigação dos fatores associados ao uso de benzodiazepínicos na coorte idosa de 2022.

4.6 Análise de dados

As prevalências do uso de sedativos (global, por grupo farmacológico e por princípio ativo) foram calculadas para cada uma das coortes a partir do quociente entre o quantitativo de idosos que relatou o uso desses medicamentos e o total de participantes. Os grupos farmacológicos investigados foram os ansiolíticos e hipnótico-sedativos. Para os princípios ativos, optou-se pela avaliação daqueles utilizados com maior frequência.

As duas coortes foram comparadas em relação à distribuição das variáveis independentes utilizando-se o teste qui-quadrado de Pearson, que foi igualmente utilizado na comparação das prevalências de uso de sedativos (global, por grupo farmacológico e por princípios ativos mais utilizados) entre as coortes. Além disso, mediante regressão de Poisson com variância robusta, foi gerada a razão de prevalência (RP) bruta e ajustada por todas as variáveis independentes, bem como seu intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Para a Coorte II, foi avaliada a associação entre as variáveis independentes e o uso de sedativos por meio de análises univariadas e multivariada utilizando-se também a regressão de Poisson com variância robusta. No modelo multivariado de fatores associados também se optou por incluir todas as variáveis independentes.

Em todas as análises o nível de significância adotado para identificar associações independentes entre variáveis foi o de $p < 0,05$. Para todas as análises, foi utilizado o software estatístico *Stata*®, versão 14.

4.7 Considerações Éticas

O Projeto Bambuí (estudo longitudinal) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Pesquisas René Rachou/Fundação Oswaldo Cruz, que também aprovou o inquérito de saúde que deu origem a coorte II da presente investigação, sob o CAAE 01082212.7.0000.5091. Todos os participantes de ambos os estudos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

5 RESULTADOS

Dentre os idosos elegíveis, 2.394 foram incluídos no estudo, sendo 1.494 da coorte I (1997) e 900 da coorte II (2022), já que 312 participantes não tinham informação para pelo menos uma das variáveis.

Como pode ser visto na Tabela 1, as duas coortes mostraram-se semelhantes quanto à distribuição etária, mas diferiram no que tange às variáveis independentes incluídas no estudo. Embora apresentassem proporções estatisticamente diferentes (menor na coorte de 2022), as mulheres foram maioria em ambas as coortes. Em relação às demais variáveis sociodemográficas, a coorte de 2022 apresentou um melhor nível de escolaridade e um pior nível de renda, além de uma maior proporção de viúvos e uma menor proporção de solteiros/separados. Em comparação aos idosos da coorte de 1997, os idosos da coorte de 2022 mostraram-se mais saudáveis (melhor autoavaliação da saúde, menor número de doenças crônicas e menor prevalência de sintomas depressivos), consultaram um médico menos frequentemente e apresentaram uma cobertura por plano de saúde mais elevada (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição (%) das características da população idosa de estudo (1997 e 2022). Bambuí - MG.

Características	Pop. Total (n= 2.394)	1997 (n= 1.494)	2022 (n= 900)	Valor de p*
Sexo				
Masculino	40,9	38,8	44,6	0,005
Feminino	59,1	61,2	55,4	
Idade				
60-69	58,1	59,6	55,4	0,126
70-79	31,5	30,2	33,7	
≥80	10,4	10,2	10,9	
Escolaridade (anos)				
0-3	50,5	64,3	27,4	<0,001
4-7	31,7	27,5	38,8	
≥8	17,8	8,2	33,8	
Situação Conjugal				
Casado	52,1	49,4	56,6	<0,001
Viúvo	15,1	9,6	24,3	
Solteiro/ Separado	32,8	41,0	19,1	
Renda Familiar em SM**				
<2	31,6	29,4	35,3	<0,001
2-3,9	41,4	37,9	47,0	
≥4	27,0	32,7	17,7	
Autoavaliação da saúde				
Muito boa/ boa	39,2	35,0	46,1	<0,001
Regular	45,9	45,9	46,0	
Ruim/ muito ruim	14,9	19,1	7,9	
Número de Doenças Crônicas				
0	23,8	21,9	27,0	0,015
1	35,5	35,7	35,1	
2	27,1	27,6	26,2	
≥3	13,6	17,8	11,7	
Sintomas depressivos				
Não	66,5	61,4	75,1	<0,001
Sim	33,5	38,6	24,9	
Número de consultas médicas***				
0	20,2	19,7	20,9	0,003
1	21,7	20,4	23,9	
2	16,1	15,0	17,9	
3-4	21,2	21,9	20,1	
≥5	20,8	23,0	17,2	
Cobertura por plano de saúde				
Não	76,4	79,7	71,0	<0,001
Sim	23,6	20,3	29,0	

*Valor de p obtido por meio do teste do qui-quadrado de Pearson. **SM = Salário Mínimo - Equivalente a US\$120,00 em 1997 e a US\$214,00 em 2022. ***Nos últimos 12 meses.

Fonte: Dados da coorte de Bambuí de 1997 e 2022.

Na tabela 2, podem ser vistos os resultados das análises bruta e ajustada para a associação entre ano da coorte e uso de sedativos (global, subgrupos terapêuticos e princípios ativos mais utilizados). Levando-se em consideração o uso global de sedativos, não houve diferença significativa entre as coortes ($p=0,134$). Entretanto, no tocante aos subgrupos terapêuticos, apesar do uso de ansiolíticos ser maior em ambas as coortes, houve um aumento no uso de hipnóticos/sedativos estatisticamente significativa com o passar dos anos ($RP=2,53$; $IC95\%=1,48-4,32$).

Quanto aos princípios ativos, houve redução no uso do bromazepam ($p<0,001$) e do diazepam na coorte recente ($p=0,004$). De outra forma, o uso de clonazepam ($p=0,001$) e de alprazolam ($p<0,001$) foi significativamente mais elevado na coorte de 2022. Além disso, o uso de zolpidem, que não foi relatado por nenhum idosos em 1997, ocorreu em 4,4% deles em 2022 (Tabela 2).

Tabela 2 – Frequência de uso de benzodiazepínicos (% - global, subgrupos terapêuticos e princípios ativos) (1997 e 2022), Bambuí - MG.

Uso de benzodiazepínicos	1997 (%)	2022 (%)	RP Bruta (IC95%)*	RP ajustada (IC95%)*
Global	22,5	19,9	0,88 (0,74-1,06)	1,03 (0,82-1,28)
Subgrupos terapêuticos				
Ansiolíticos	20,6	15,8	0,77 (0,63-0,93)	0,88 (0,69-1,11)
Hipnóticos/ Sedativos	2,5	5,1	2,06 (1,34-3,18)	2,53 (1,48-4,32)
Princípios ativos				
Bromazepam	9,2	1,7	0,18 (0,11-0,31)	0,18 (0,10-0,31)
Diazepam	5,3	2,8	0,53 (0,34-0,82)	0,70 (0,41-1,17)
Clonazepam	3,3	6,1	1,86 (1,27-2,74)	2,56 (1,60-4,11)
Alprazolam	0,4	5,0	12,45 (5,31-29,18)	12,06 (4,69-31,04)
Zolpidem	0,0	4,4	-	-
Eszopiclona	0,0	0,2	-	-

*RP (Razão de Prevalência) e IC95% (Intervalo de Confiança de 95%) obtidos por meio de regressão de Poisson com variância robusta.

Fonte: Dados da coorte de Bambuí de 1997 e 2022.

Na coorte de 2022, após a análise multivariada, foi identificada associação positiva entre o uso de sedativos e o sexo feminino (RP=1,61; IC95%=1,13-2,29), a autoavaliação de saúde como regular (RP=1,56; IC95%=1,08-2,24), a presença de sintomas depressivos (RP=2,06; IC95%=1,50-2,83), e com a realização de cinco ou mais consultas médicas no último ano (RP=1,94; IC95%=1,16-3,26) (Tabela 3).

Tabela 3 – Fatores associados ao uso de sedativos na coorte de 2022 (n=900),
BambuÍ - MG.

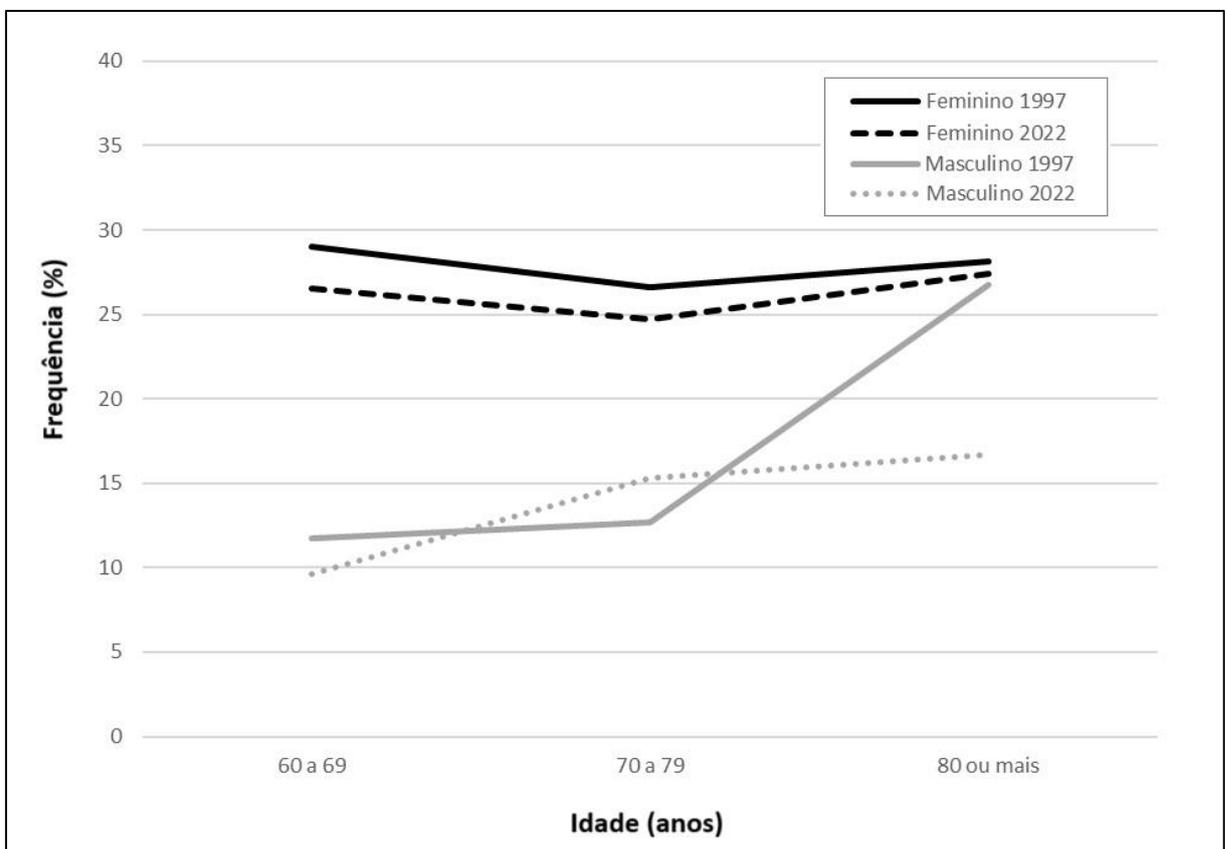
Variáveis	Uso de sedativos		Análise univariada	Análise multivariada
	Sim (n= 179)	Não (n= 721)	RP* (IC95%; valor p)	RP* (IC95%; valor p)
Sexo				
Masculino	12,2	87,8	1	1
Feminino	26,1	73,9	2,11 (1,76-2,54; <0,001)	1,61 (1,13-2,29; 0,008)
Idade				
60-69	18,8	81,2	1	1
70-79	20,5	79,5	1,00 (0,82-1,21; 0,980)	1,01 (0,72-1,43; 0,937)
≥80	23,5	76,5	1,24 (0,95-1,62; 0,120)	1,02 (0,61-1,68; 0,954)
Escolaridade (anos)				
0-3	16,6	83,4	1	1
4-7	21,5	78,5	1,04 (0,86-1,27; 0,677)	1,36 (0,92-2,00; 0,127)
≥8	79,3	20,7	1,03 (0,81-1,30; 0,796)	1,35 (0,86-2,12; 0,398)
Situação Conjugal				
Casado	16,5	83,5	1	1
Viúvo	24,2	75,8	1,12 (0,87-1,45; 0,015)	1,22 (0,83-1,80; 0,310)
Solteiro/ Separado	24,4	75,6	1,35 (1,12-1,63; 0,002)	1,37 (0,93-2,04; 0,198)
Renda Familiar em SM*				
<2	19,2	80,8	1	1
2-3,9	20,6	79,4	1,14 (0,93-1,40; 0,215)	1,11 (0,79-1,56; 0,562)
≥4	19,5	80,5	1,08 (0,86-1,36; 0,528)	1,13 (0,69-1,86; 0,629)
Autoavaliação da saúde				
Muito boa/ boa	39,2	35,0	1	1
Regular	45,9	45,9	1,81 (1,46-2,23; <0,001)	1,56 (1,09-2,24; 0,016)
Ruim/ muito ruim	14,9	19,1	2,55 (1,99-3,27; <0,001)	1,53 (0,89-2,65; 0,128)
Número de Doenças Crônicas				
0	23,8	21,9	1	1
1	35,5	35,7	1,29 (0,98-1,70; 0,068)	0,95 (0,61-1,46; 0,805)
2	27,1	27,6	2,09 (1,60-2,73; <0,001)	1,21 (0,78-1,87; 0,385)
≥3	13,6	17,8	2,43 (1,82-3,26; <0,001)	1,03 (0,60-1,74; 0,926)
Sintomas depressivos				
Não	66,5	61,4	1	1
Sim	33,5	38,6	2,73 (2,03-3,66; <0,001)	2,06 (1,50-2,83; <0,001)
Número de consultas médicas‡				
0	20,2	19,7	1	1
1	21,7	20,4	1,65 (1,13-2,42; 0,010)	0,95 (0,54-1,69; 0,871)
2	16,1	15,0	2,54 (1,75-3,69; <0,001)	1,48 (0,86-2,58; 0,160)
3-4	21,2	21,9	3,25 (2,29-4,60; <0,001)	1,52 (1,52-0,41; 0,123)
≥5	20,8	23,0	4,21 (3,00-5,91; <0,001)	1,94 (1,16-3,26; 0,012)
Cobertura por plano de saúde				
Não	76,4	79,7	1	1
Sim	23,6	20,3	1,21 (0,99-1,47; 0,053)	1,10 (0,77-1,57; 0,616)

*Regressão de Poisson com variância robusta.

*SM = Salário-Mínimo - Equivalente a US\$120,00 em 1997 e a US\$214,00 em 2022. †Nos últimos 12 meses.
Fonte: Dados da coorte de Bambuí de 1997 e 2022.

No Gráfico 1, observa-se que o uso de benzodiazepínicos é superior e relativamente uniforme (entre 25% e 30%) para o sexo feminino nas diferentes faixas etárias quando comparadas aos homens ($p < 0,05$). Na coorte II, entretanto, o uso é menos frequente em todas as faixas etárias entre mulheres (5,1% a menos na amostra global), embora essa diferença não tenha se mostrado significativa ($p \geq 0,05$). Já entre os idosos do sexo masculino, observou-se um comportamento distinto. Em ambas as coortes, o consumo aumentou com a idade, embora ele tenha sido diferenciado na faixa etária mais elevada, mostrando-se significativamente maior entre idosos de 80 anos ou mais (16,7% em 2022, contra 26,8% em 1997). Ao total, observa-se uma queda de 9,6% no uso de sedativos para o sexo masculino.

Gráfico 1 – Distribuição (%) do uso de benzodiazepínicos por coorte, estratificada por sexo e idade, Bambuí – MG (1997 e 2022).



Fonte: Dados da coorte de Bambuí de 1997 e 2022.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou a tendência à estabilidade no que se refere ao uso de medicamentos sedativos por idosos, com prevalências similares nos anos de 1997 (22,5%) e 2022 (19,9%) e sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,134$). Estudos de tendência de base populacional e com dados epidemiológicos primários são escassos, mas, em um estudo anterior também realizado em Bambuí com idosos mais velhos (75 anos ou mais), foi observado aumento no uso global de benzodiazepínicos do ano de 1997 (24,9%) a 2012 (33,9%) com diferença estatisticamente significativa (Oliveira *et al.*, 2020).

Sob uma perspectiva farmacoepidemiológica otimista, esperava-se observar uma tendência de diminuição na utilização desses medicamentos, tendo em vista o acúmulo de evidência científica sobre a sua insegurança na população geriátrica ao longo das últimas décadas (Díaz-Gutiérrez *et al.*, 2017; Ferreira, P. *et al.*, 2022; Gerlach; Wiechers; Maust, 2018; Poly *et al.*, 2020). Isso foi observado no Canadá, em um estudo que identificou uma redução estatisticamente significativa no uso de medicamentos BZD e outros hipnóticos entre idosos (65 anos ou mais), de 34,8% para 24,8% ($p < 0,001$) (Gosselin *et al.*, 2021).

Tendo como foco os subgrupos terapêuticos, identificou-se um aumento no uso de hipnóticos/sedativos em 2022, que se dá, primariamente em decorrência do aumento na frequência de uso de drogas Z, inexistente na coorte de 1997. Tendência semelhante foi identificada em um estudo que avaliou vendas farmacêuticas em 67 países e regiões entre 2008 e 2018, com queda anual no uso de medicamentos benzodiazepínicos de cerca de 2% e aumento no uso de drogas Z em mais de 3%. Entretanto, apesar de uma associação entre ser idoso e uso de benzodiazepínicos ter sido identificada neste estudo internacional, ele não foi realizado com foco nesse extrato da população (Ma *et al.*, 2023).

Acredita-se que essa mudança no perfil de uso de psicofármacos sedativos seja explicada, em parte considerável, pelo aumento na publicação de estudos que reportavam os efeitos adversos, tolerância e sintomas de dependência relacionados ao uso de benzodiazepínicos, acompanhados pela promoção por parte da indústria farmacêutica das drogas Z como uma alternativa mais segura e com menor risco de dependência (Sukys-Claudino; Moraes; Poyares, 2010; Atkin; Comai; Gobbi, 2018; Peng; Morford; Levander, 2022). Porém, atualmente, estudos demonstram que o risco

de efeitos adversos, como quedas e *déficit* cognitivo, bem como de sintomas de dependência, são similares ao risco associado ao uso de benzodiazepínicos e até mesmo superior (Schifano *et al.*, 2019; Koniuszewski *et al.*, 2023; Yue *et al.*, 2023). Além disso, efeitos adversos específicos para a classe das drogas Z, como o comportamento complexo durante o sono, têm demonstrado maior risco de acidentes que resultam em ferimentos graves (Edinoff *et al.*, 2021; FDA, 2020; Peng; Morford; Levander, 2022). Drogas Z também apresentam custo mais elevado do que o de outros sedativos-hipnóticos, além de não estarem disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) e, portanto, não estão disponíveis no SUS (Ministério da saúde, 2022).

Em contrapartida, o diazepam e o clonazepam são padronizados pela Rename (Brasil, 2022). Em Bambuí, pode-se observar uma diminuição no uso de diazepam e um aumento considerável no uso do clonazepam. Apesar de o clonazepam ser classificado como anticonvulsivante pelo código ATC, nesse estudo ele foi considerado como ansiolítico, pois no Brasil é comum a sua prescrição para sintomas ansiosos. Sendo assim, uma possível explicação para esse aumento pode estar associada a apresentação em gotas do clonazepam disponibilizada pelo SUS, já que o medicamento na forma farmacêutica líquida apresenta maior aceitabilidade pelos usuários (Alvarenga *et al.*, 2015; Soares *et al.*, 2023). Essa maior prevalência de uso do clonazepam também foi observada em um estudo de base populacional com amostra representativa das cinco regiões do Brasil (Freire *et al.*, 2022). Um estudo farmacoepidemiológico realizado em Minas Gerais durante a pandemia da COVID-19, também descreveu aumento de 75,4% na dispensação do clonazepam no âmbito do SUS (Barros; Silva, 2023).

Neste estudo, também houve aumento no uso do alprazolam, que apesar de não estar disponível no SUS, é considerado um BZD de curta ação, parâmetro anteriormente relacionado a uma maior segurança no uso entre idosos (Moraes, E.; Reis; Morais, L., 2019). Entretanto, o acúmulo deste tipo de medicamento no corpo do idoso traz risco equivalente aos BZD de ação longa e seu uso crônico não é recomendado (AGS, 2023; Moraes, E.; Reis; Morais, L., 2019). Essa tendência de aumento no uso desse medicamento foi igualmente observada no estudo internacional que avaliou vendas farmacêuticas em 67 países e regiões (Ma *et al.*, 2023).

Outro dado observado é que, apesar de ser identificada uma queda no uso de sedativos entre homens e mulheres de 1997 a 2022, o uso entre mulheres é mais acentuado em todas as faixas etárias em ambas as coortes. De maneira semelhante, Oliveira e colaboradores (2020) destacaram, em um estudo também realizado no município de Bambuí, um aumento na tendência de uso de BZD entre mulheres idosas mais velhas (75 anos ou mais) de 1997 a 2012 (RP = 1,38; IC95% 1,04 – 1,84). O uso de benzodiazepínicos também se mostrou associado positivamente ao sexo feminino na coorte de 2022 (RP=1,61; IC95%=1,13-2,29; p=0,008), o que é consistente com os achados na literatura em diferentes países (Freire *et al.*, 2022; Gosselin *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2020).

Uma possível explicação para este cenário é o fato de que mulheres estão mais susceptíveis a sofrerem com transtornos mentais, pois ao longo da vida são expostas a estressores sociais que possuem recorte de gênero (Balta; Dalla; Kokras, 2019; Mulat; Gutema; Wassie, 2021). Em adição, estudos apontam que medicamentos psicofármacos, incluindo sedativos BZD e hipnóticos, são mais prescritos para mulheres do que para homens (Claro; Tashima; Dalcól; Katakura, 2020; Fiorelli; Assini, 2017; Rodrigues *et al.*, 2020). Somado a isso, observa-se que mulheres tendem a buscar os serviços de saúde com maior frequência que homens, como consequência de questões socioculturais relacionadas aos papéis de gênero: mulheres são tidas referências para o cuidado em saúde da família e da comunidade, e homens são provedores que não podem reconhecer adoecimento mental (Cobo; Cruz; Dick, 2020; Gutmann *et al.*, 2022).

Também se identificou que uma autoavaliação de saúde regular (RP=1,56; IC95%=1,09-2,24; p=0,016) e maior presença de sintomas depressivos (RP=2,06; IC95%=1,50-2,83; p<0,001) estavam associadas positivamente e independentemente com o uso desse grupo de psicofármacos no ano de 2022. Embora não sejam indicados para o tratamento de transtornos depressivos, evidências sugerem que a prescrição de benzodiazepínicos concomitantemente a um antidepressivo em casos que sintomas de ansiedade, insônia e agitação estejam presentes, pode melhorar a adesão ao tratamento, desde que o curto prazo (cerca de quatro semanas) não seja ultrapassado (AGS, 2023; Lim *et al.*, 2020). Por outro lado, alguns estudos sugerem que o uso de BZD combinado a um antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) pode reduzir a efetividade do antidepressivo sobre os sintomas comportamentais, como anedonia, resultando em piores resultados do tratamento e,

consequentemente, refletindo na autopercepção da saúde pelo paciente (Guina; Merrill, 2018; Lim *et al.*, 2020). Em Bambuí, também foi observado anteriormente um aumento no uso de antidepressivos ISRS no período de 1997 e 2012, e similarmente ao nosso estudo, o uso de antidepressivos se mostrou associado ao sexo feminino e a autoavaliação de saúde regular (Loyola Filho *et al.*, 2014). Porém, nossos resultados não permitem afirmar que, em Bambuí, os BZD estão sendo prescritos junto dos antidepressivos ISRS com a finalidade de auxiliar na adesão ao tratamento.

Adicionalmente, o uso de sedativos e o número de consultas médicas se mostrou associado. Tal associação é esperada tendo em vista o contexto da legislação sanitária brasileira, que condiciona a dispensação de medicamentos psicofármacos mediante apresentação de prescrição médica com a quantidade do medicamento prescrita para no máximo 60 dias de tratamento, conforme legislação vigente (Portaria SVS/MS 344/1998).

A presente investigação possui algumas limitações, como a adoção do autorrelato para obtenção de dados e a falta de algumas informações relevantes, como indicação, tempo de uso, posologia do medicamento e especialidade do prescritor, que seriam úteis para avaliar a adequação e qualidade da farmacoterapia. Por outro lado, este estudo possui vantagem em relação aos estudos que avaliam a dispensação e prescrição, já que nele avaliou-se as informações acerca do uso dos medicamentos mediante coleta de dados primários. Outro ponto limitante foi a falta de dados sobre transtornos de ansiedade e do sono, ou presença de insônia na população estudada, já que este grupo de medicamentos é frequentemente prescrito para esta indicação terapêutica. Por último, mesmo que a validade interna do estudo contribua para uma maior robustez dos resultados, os mesmos não podem ser generalizados para outras populações idosas, sobretudo para idosos institucionalizados.

Entretanto, existe uma escassez de estudos de tendência de uso de sedativos, BZD e drogas Z, especialmente em países de baixa renda. Além disso, ao conhecimento dos autores, o presente estudo é pioneiro na avaliação da tendência no uso desse grupo de psicofármacos entre idosos brasileiros.

Em síntese, foi observada uma tendência estável ao uso elevado de sedativos na população estudada entre os anos de 1997 e 2022. Fato este preocupante, levando em consideração o acúmulo de evidências sobre os riscos do uso desses medicamentos, sobretudo entre idosos, podendo levar ao aumento do número de

internações, de incapacidades e da mortalidade. Nesse contexto, se faz necessária a conscientização de prescritores e usuários sobre os riscos associados ao uso de sedativos e de implementar iniciativas efetivas para que promovam o envolvimento de toda a equipe interdisciplinar de saúde no processo de rastreamento e desprescrição desses medicamentos.

7 CONCLUSÃO

Esta pesquisa constatou uma frequência estável de uso de sedativos entre idosos vivendo na comunidade. Tendo em vista o acúmulo de conhecimento ao longo dos anos sobre os riscos de uso desses medicamentos na população idosa, esperava-se uma redução na sua utilização. Dessa forma, o presente estudo alerta para a necessidade de conscientização de prescritores e usuários sobre os riscos associados ao uso de sedativos, bem como a implementação de iniciativas efetivas que reforcem sua desprescrição.

REFERÊNCIAS

- ALIBERTI, MJR. *et al.* Frailty modifies the association of hypertension with cognition in older adults: evidence from the ELSI-BRAZIL. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci** v.76, p.1134–1143. 2021.
- ALVARENGA, J.M. *et al.* Uso de benzodiazepínicos entre idosos: o alívio de “jogar água no fogo”, não pensar e dormir. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.** v. 18, n. 2, p. 249-258, Rio de Janeiro, 2015. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14045>.
- American Geriatrics Society (AGS). American Geriatrics Society 2015 Update Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **J Am Geriatr Soc.** v. 63, n.11, p. 2227-2246, 2015.
- American Geriatrics Society (AGS). American Geriatrics Society 2023 Updated AGS Beers Criteria® For Potentially Inappropriate Medication Use In Older Adults. **J Am Geriatr Soc.** v.71 n.7, p. 2052–2081, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>.
- ATKIN, T., COMAI, S.; GOBBI, G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. **Pharmacological Reviews.** v. 70, n. 2, p. 197–245. 2018. DOI:10.1124/pr.117.014381
- AZEREDO PASSOS, V.M. *et al.* The burden of disease among Brazilian older adults and the challenge for health policies: results of the Global Burden of Disease Study 2017. **Popul Health Metr.** set. 2020. v. 18, supl. 1, n.14. doi: 10.1186/s12963-020-00206-3.
- BALTA, G.; DALLA, C.; KOKRAS, N. Women's Psychiatry. **Adv Exp Med Biol.** 2019. p. 1192: 225-249. DOI:10.1007/978-981-32-9721-0_11.
- BARROS, J.C.; SILVA, S.N. Perfil de utilização de psicofármacos durante a pandemia de COVID-19 em Minas Gerais, Brasil. **Rev Bras Epidemiol.** v. 26; e230059. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720230059.2>.
- BEERS, M.H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. **Arch Intern Med.** 157, p. 1531-1536, 1997.
- BEERS, M.H. *et al.* Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. **Arch Intern Med.** 151, p. 1825-1832, 1991.
- BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTRÖM, T. Epidemiologia básica. 2.ed. São Paulo: Santos, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022 [recurso eletrônico] Brasília, DF. 2022.
- BRASIL. Portaria SVS/MS nº 344 de 12 de maio de 1998. Brasília, DF. 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Uso de Medicamentos e Medicalização da Vida: recomendações e estratégias. [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília, DF. 2018. 33 p. il. p. 15.
- CASTRO-COSTA, E.; FUZIKAWA, C.; UCHOA, E.; FIRMO, J.O.A.; LIMA-COSTA, M.F. Norms for the Mini-Mental State Examination – Adjustment of the cut-off point in

population-based studies (evidences from the Bambuí health aging study). **Arq Neuropsiquiatr**. v. 66, n. 3, p. 524-8, 2008.

CLARO, M. P.; TASHIMA, C. M.; DALCÓL, C.; KATAKURA, E. A. L. B. Perfil de prescrição de psicotrópicos em uma unidade básica de saúde do Paraná / Profile of prescription of psychotropics in a basic health unit of Paraná. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7. 2020. DOI: 44451–44465. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n7-167>.

COCHAR-SOARES, N. *et al.* Does undiagnosed diabetes mitigate the association between diabetes and cognitive impairment? Findings from the ELSI-Brazil study. **J Diabetes**. v. 12, p.834–843. 2020.

COBO, B; CRUZ, C.; DICK, P.C. Desigualdades de gênero e raciais no acesso e uso dos serviços de atenção primária à saúde no Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**. v. 26, n. 9, set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.05732021>.

DAVIES, S.J.C. *et al.* Comparative safety of chronic versus intermittent benzodiazepine prescribing in older adults: A population-based cohort study. **Journal of Psychopharmacology**. v. 36, n. 4, p.460–469. 2022.

DÍAZ-GUTIÉRREZ, M.J. *et al.* Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review. **Maturitas**. v. 101, p. 17–22. 2017.

EDINOFF, A.N. *et al.* Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia. **Health Psychol Res**. v. 9, n.1, p. 24927. 2021. DOI:10.52965/001c.24927.

ETTCHETO, M. *et al.* Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v.11. 2020. DOI:10.3389/fnagi.2019.00344

FDA. U.S. Food and Drug Administration. FDA requiring boxed warning updated to improve safe use of benzodiazepine drug class.; 2020. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-boxed-warningupdated-improve-safe-use-benzodiazepine-drug-class>>. Acesso em: 11 nov. 2024.

FARIA, J.S; *et al.* Benzodiazepínicos. **Revista de Medicina**, [S.L.], v. 98, n. 6, p. 423-426, 27 nov. 2019. Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA). DOI:<<http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i6p423-426>>. Acesso em: 11 nov. 2024.

FERREIRA, P. *et al.* Is there a link between the use of benzodiazepines and related drugs and dementia? A systematic review of reviews. **European geriatric medicine**. v. 13, n.1, p. 19-32. 2022. DOI:10.1007/s41999-021-00553-w.

FERREZIN, L.P. *et al.* Self-Perception of Mental Health and Exacerbated Social Inequalities Among Vulnerable Older Adults During the COVID-19 Pandemic in Brazil (2021-2023). **Gerontology & geriatric medicine**. vol. 10:23337214241274833, ago. 2024. DOI:10.1177/23337214241274833

FIORELLI, K.; ASSINI, F. L. The prescription of benzodiazepines in Brazil: a literature review. **ABCS Health Sciences**. v. 42, n. 1. 2017. DOI: <https://doi.org/10.7322/abcshs.v42i1.948>

FRANÇA-JÚNIOR; MONTEIRO. Estudo da tendência secular de indicadores de saúde como estratégia de investigação epidemiológica. **Rev Saúde Pública**. vol. 34 (6 Supl): p. 5-7. 2000.

FREIRE, M.B.O. *et al.* Utilização de benzodiazepínicos em idosos brasileiros: um estudo de base populacional. **Rev Saude Publica**. v. 56, n.10. 2022. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003740>.

GERLACH, L.B.; WIECHERS, I.R.; MAUST, D.T. Prescription Benzodiazepine Use Among Older Adults: A Critical Review. **Harvard Review of Psychiatry**. v. 26, n. 5, p. 264–273. 2018. DOI: 10.1097/HRP.000000000000190.

GOLDBERG, D.P., HILLIER, V.F. A scaled version of the General Health Questionnaire. **Psychol Med**. v.9, n.1, p.139-45. 1979. DOI:10.1017/S0033291700021644.

GOSSELIN *et al.* Trends in benzodiazepine and alternative hypnotic use in relation with multimorbidity among older adults in Quebec, Canada. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. 2022. v.31, n. 31, p. 322–333. 2021.

GUINA, J, MERRILL, B. Benzodiazepínicos I: aumentando o cuidado com os calmantes: a evidência de riscos, benefícios e alternativas. **J Clin Med**. v.7, n.17. 2018.

GUPTA, A. *et al.* Benzodiazepine use among older adults. **Neurodegenerative Disease Management**. 2020. DOI:10.2217/nmt-2020-0056

GUTMANN, V.L.R. *et al.* Motivos que levam mulheres e homens a buscar as unidades básicas de saúde. **J. nurs. health**. 2022; v.12, n. 2; e2212220880. DOI: <https://doi.org/10.15210/jonah.v12i2.2234>.

GRONICH, N. Central Nervous System Medications: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for Older Adults. **Drugs & Aging**. v. 41, p.507–519 .2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-024-01117-w>.

HØJLUND, M. *et al.* Use of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs in the Nordic countries between 2000 and 2020. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**. 2023; v. 132 p. 60–70. 2022. DOI:10.1111/bcpt.13811.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (Brasil). População cresce, mas número de pessoas com menos de 30 anos cai 5,4% de 2012 a 2021. 2022. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/34438-populacao-cresce-mas-numero-de-pessoas-com-menos-de-30-anos-cai-5-4-de-2012-a-2021#:~:text=Nesse%20per%C3%ADodo%2C%20a%20parcela%20de,39%2C8%25%20no%20per%C3%ADodo.>>. Acesso em: 25 de out. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (Brasil). Pesquisa nacional de saúde (PNS) 2019 : percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal : Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 113p.

KATIPOGLU, B.; DEMIRCAN, S. K.; NAHARCI, M. I. Association of drug burden index with delirium in community-dwelling older adults with dementia: a longitudinal

- observational study. **Int J Clin Pharm.** 18 mar. 2023. DOI: doi:10.1007/s11096-023-01551-7.
- KATZ, S., *et al.* Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. **JAMA.** Chicago, v. 185, p. 914-919, 1963.
- KONIUSZEWSKI, F. *et al.* Navigating the complex landscape of benzodiazepine- and Z-drug diversity: insights from comprehensive FDA adverse event reporting system analysis and beyond. **Front. Psychiatry** v.14,1188101. 2023. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1188101
- LAWTON, M. P.; BRODY, E. M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. **Gerontologist.** Washington, v. 9, p. 179-186, 1969.
- LIM, B. *et al.* Understanding the effects of chronic benzodiazepine use in depression: a focus on neuropharmacology. **Int Clin Psychopharmacol.** v. 35, n. 5, p. 243-253. 2020. DOI:10.1097/YIC.0000000000000316
- LIMA-COSTA, M.F. *et al.* Cohort Profile: The Brazilian Longitudinal Study of Ageing (ELSI-Brazil). **International Journal of Epidemiology**, v. 00, n. 00, 9 p. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyac132>.
- LIMA-COSTA, M.F. *et al.* Nationwide vitamin D status in older Brazilian adults and its determinants: the Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI). **Sci Rep.** V. 10, 13521. 2020.
- LIMA-COSTA, M.F.; FIRMO J.O; UCHÔA, E. The Bambuí Cohort Study of Aging: methodology and health profile of participants at baseline. **Cad. Saúde Pública.** v. 27, supl. 3: p.327-S335, 2011. doi:10.1590/s0102-311x2011001500002.
- LIMA-COSTA, M.F.F. *et al.* The Bambui Health and Aging Study (BHAS): methodological approach and preliminary results of a population-based cohort study of the elderly in Brazil. **Revista de Saúde Pública.** v. 34, p.126-135. 2000.
- LOYOLA-FILHO *et al.* Tendências no uso de antidepressivos entre idosos mais velhos: Projeto Bambuí. **Rev. Saúde Pública.** v. 48, n. 6. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048005406>
- MA, T.T. *et al.* Global trends in the consumption of benzodiazepines and Z-drugs in 67 countries and regions from 2008 to 2018: a sales data analysis. **SLEEP.** v.46, n. 10. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad124.2023>.
- MCGRATH, J.J. *et al.* Age of onset and cumulative risk of mental disorders: a cross-national analysis of population surveys from 29 countries. **Lancet Psychiatry.** v. 10 n.9, p.668-681, set. 2023. DOI: 10.1016/S2215-0366(23)00193-1.
- MIHIC S, MAYFIELD J, HARRIS R. **Hipnóticos e sedativos.** In: BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Bjorn C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.
- MORAES, E.N.; REIS, A.M.M.; MORAES, F.L. Manual de terapêutica segura no idoso. Belo Horizonte: Folium; 2019.

MORAES, E.N. A Arte da (DES) Prescrição no Idoso: a dualidade terapêutica. Belo Horizonte: Folium; 2018.

MORAES, E. N. Atenção à saúde do idoso: aspectos conceituais. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2012. 98 p.

MULAT, N.; GUTEMA, H.; WASSIE, G.T. Prevalence of depression and associated factors among elderly people in Womberma District, north-west, Ethiopia. **BMC Psychiatry**. v. 21, n. 136. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03145-x>

NORONHA, J.C.; CASTRO, L.; GADELHA, P. (org.). Doenças Crônicas e Longevidade: desafios para o futuro [recurso eletrônico]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; Edições Livres, 2023. 337 p.

OLIVEIRA, A.L.M.L *et al.* Aumento da utilização de benzodiazepínicos entre idosos mais velhos: Projeto Bambuí. **REV BRAS EPIDEMIOL**. v.23; e200029, 2020. DOI: 10.1590/1980-549720200029.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Global health estimates: Leading causes of death. Cause-specific mortality, 2000–2019. Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>>. Acesso em: 06 jul. 2023.

OWHONDA, G.C. *et al.* Impact of waiving out-of-pocket access fees on HIV testing and linkage services in Rivers State, Nigeria. **Advances in Research**. v. 23, n. 5, p.18-26. 2022. DOI: 10.9734/air/2022/v23i530346

PAHO. Pan American Health Organization. Taking the pulse of the health system's response to the needs of older persons: brazil is in transition and the aging population requires support to make longevity accessible to all. Family, Health Promotion and Life Course [recurso eletrônico]. Washington, D.C., PAHO, 19 dez. 2022.

PENG, L.; MORFORD, K.L.; LEVANDER, X.A. Benzodiazepines and Related Sedatives. **Med Clin N Am**. v. 106, p. 113–129. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.08.012>

POLAKA, S. *et al.* Impact of ageing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs. In Pharmacokinetics and Toxicokinetic Considerations. **Elsevier**. v. 2, p. 241–261, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98367-9.00008-1>.

POLY *et al.* Association between benzodiazepines use and risk of hip fracture in the elderly people: A meta-analysis of observational studies. **Joint Bone Spine**. v. 87, p.241–249. 2020.

POTTIE, K. *et al.* Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. **Canadian Family Physician**. v. 64, n. 5, p. 339–351. 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5951648/>. Acesso em: 11 nov. 2024.

RANKIN, A.; CADOGAN, C.A.; PATTERSON, S.M. *et al.* Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. **Cochrane Database Syst Rev**. v. 9, n. 9, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008165.pub4>

REEVE, E.; WIESE, M.D.; MANGONI, A.A. Alterations in drug disposition in older adults. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**. v.11, n.4, p. 491-508. 2015.

SEIXAS, B.V; FREITAS, G.R. Polypharmacy among older Brazilians: prevalence, factors associated, and sociodemographic disparities (ELSI-Brazil). **Pharmacy Practice**. v.19, n.1, p. 2168, jan. – mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2021.1.2168>.

RODRIGUES, P.S. *et al.* Uso e fontes de obtenção de psicotrópicos em adultos e idosos brasileiros. **Cien Saude Colet**. v. 25, n. 11, p. 4601-4614. 2020. DOI:10.1590/1413-812320202511.35962018.

SCHIFANO F. *et al.* An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. **Int J Neuropsychopharmacol**. v. 22, n. 4, p. 270-277. 2019. DOI: 10.1093/ijnp/pyz007.

SCHMIDT, T.P. *et al.* Padrões de multimorbidade e incapacidade funcional em idosos brasileiros: estudo transversal com dados da Pesquisa Nacional de Saúde. **Cad. Saúde Pública**. v. 36, n. 11, 2020.

SIGMUND, E. *et al.* Methodological Aspects of Trend Studies and Development of the HBSC Study in the Czech Republic. **Cent Eur J Public Health**. v. 25, Suppl 1, S4-S9. 2017. doi:10.21101/cejph.a4953

SILVA, D.F.; SANTOS, E.V.L. Estratégias Para a Descontinuação de Benzodiazepínicos em Pacientes da Atenção Primária à Saúde. **Journal Of Medicine And Health Promotion**. Patos, p. 1140-1145. mar. 2019.

SOARES, R.A. *et al.* Uso crônico de benzodiazepínicos entre idosos: perdas e prejuízos a longo prazo. **Research, Society and Development**. v. 12, n. 2, e19412240130, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i2.40130>

SOUZA JÚNIOR, E.V. *et al.* Association between common mental disorders and quality of life in older adults. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. vol. 55, e20210057. set. 2021. DOI:10.1590/1980-220X-REEUSP-2021-0057.

STRONG, D.M.; FUJI KT. A Descriptive Study Examining Trends in Pharmacist-Authored Original Research Publications in the Journal of the American Medical Association Network from 2000 to 2019. **Pharmacy (Basel)**. v. 9, n.1. p. 40. 2021. DOI:10.3390/pharmacy9010040.

SUKYS-CLAUDINO, L. *et al.* Novos sedativos hipnóticos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 32, n.3, set. 2010.

SZKEJF, C. *et al.* A pandemic toll in frail older adults: Higher odds of incident and persistent common mental disorders in the ELSA-Brasil COVID-19 mental health cohort. **Journal of affective disorders**. vol. 325 p. 392-398. 2023. DOI:10.1016/j.jad.2023.01.028.

YUE, J. *et al.* Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. **Sleep medicine reviews**. v. 68. 2023. DOI:10.1016/j.smr.2023.101746.

WALDMAN, E. A.; ROSA, T.E.C. Vigilância em saúde pública. São Paulo, SP: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de Sao Paulo, 1998. 253 p. (Saúde & cidadania; 7).

WHO. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2023. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 25 de out. 2022.

WHO. World Health Organization. Integrated care for older people. Guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity [recurso eletrônico]. Geneve: WHO; 2017.

WHO. World Health Organization. Mental health of older adults. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>. Acesso em: 16 de out. 2024.