

5.2 MANUSCRITO 2

MEDICAMENTOS COM CARGA ANTICOLINÉRGICA E QUE AGEM NO SISTEMA NERVOSO AUMENTAM A CHANCE DE DECLÍNIO COGNITIVO EM PESSOAS IDOSAS

O manuscrito será submetido à revista *Drugs & Aging* e foi elaborado conforme as instruções* para autores desse periódico, disponível em: <https://www.springer.com/journal/40266/submission-guidelines>

*A fonte Times N. Roman tamanho 12 foi mantida no corpo do artigo apenas na apresentação da Tese. Para a submissão ao periódico será usada a fonte no tamanho 10.

**MEDICAMENTOS COM CARGA ANTICOLINÉRGICA E QUE AGEM NO
SISTEMA NERVOSO AUMENTAM A CHANCE DE DECLÍNIO COGNITIVO EM
PESSOAS IDOSAS**

**DRUGS WITH ANTICHOLINERGIC CHARGE AND WHICH ACT ON THE
NERVOUS SYSTEM INCREASE THE CHANCE OF COGNITIVE DECLINE IN
ELDERLY PEOPLE**

Tuany Santos Souza¹, José Ailton Oliveira Carneiro²

¹Doutoranda em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), Jequié, Bahia, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0165-4201>

² Doutor em Ciências. Professor adjunto do Departamento de Saúde I. Universidade Estadual do Sudeste da Bahia (UESB), Jequié, Bahia, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-5095-0301>

Autor correspondente: Tuany Santos Souza. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Núcleo de Estudos em Epidemiologia do Envelhecimento. Rua José Moreira Sobrinho, SN - Jequiezinho. CEP 45206-190 – Jequié-BA, Brasil. Tel: (73) 3528-9600. E-mail: tuanysoouza.s@uesb.edu.br

RESUMO

Objetivou-se investigar a associação do uso de medicamentos e seus diferentes grupos anatômicos com a incidência de declínio cognitivo em pessoas idosas residentes em comunidade, após cinco anos de seguimento. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, de base populacional e domiciliar, realizado entre fevereiro de 2014 e janeiro de 2019, com 146 pessoas idosas residentes na zona urbana do município de Lafaiete Coutinho-BA. O declínio cognitivo foi diagnosticado através do Mini-Exame do Estado Mental, com pontuação ≤ 12 . Os dados foram coletados através da aplicação de um questionário padronizado, por entrevistadores treinados. Observou-se que 54,1% dos idosos eram do sexo feminino, com média de idade de $71,5 \pm 7,8$ anos. A média de medicamentos por idoso foi de $2,9 \pm 1,4$, onde 28,1% usavam ≥ 4 medicamentos, 43,8% usavam dois ou mais medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) e 21,2% usavam pelo menos um medicamento com carga anticolinérgica (MCAc). A incidência de declínio cognitivo foi de 15,4%. O uso de 1 MCAc aumentou a chance de declínio cognitivo em 2,60 vezes (IC95%=1,28 – 34,03; $p=0,026$), enquanto que o uso de 2 ou mais MCAc aumentou a chance em 3,43 vezes (IC95%=1,32 – 26,85; $p=0,041$). Medicamentos que agem no sistema nervoso aumentaram a chance de declínio cognitivo em pessoas idosas em 2,25 vezes (IC95%=1,16 – 19,05; $p=0,044$). Os mais frequentes foram os ansiolíticos (26,9%), os antidepressivos (23,1%) e os analgésicos (19,2%). Conclui-se que o uso de MCAc e medicamentos que agem no sistema nervoso são fatores determinantes para o declínio cognitivo nas pessoas idosas, após cinco anos de seguimento.

Palavras-chave: Cognição. Idosos. Polimedicação.

ABSTRACT

The objective was to investigate the association of medication use and its different anatomical groups with the incidence of cognitive decline in elderly people living in the community, after five years of follow-up. This is a prospective, population-based, household-based cohort study, carried out between February 2014 and January 2019, with 146 elderly people living in the urban area of the municipality of Lafaiete Coutinho-BA. Cognitive decline was diagnosed through the Mini-Mental State Examination, with a score ≤ 12 . Data were collected through the application of a standardized questionnaire, by trained interviewers. It was observed that 54.1% of the elderly were female, with a mean age of 71.5 ± 7.8 years. The mean number of medications per elderly person was 2.9 ± 1.4 , where 28.1% used ≥ 4 medications, 43.8% used two or more potentially inappropriate medications (PIM) and 21.2% used at least one medication with anticholinergic load (MCAc). The incidence of cognitive decline was 15.4%. The use of 1 MCAc increased the chance of cognitive decline by 2.60 times (95%CI=1.28 – 34.03; $p=0.026$), while the use of 2 or more MCAc increased the chance by 3.43 times (95%CI=1.32 – 26.85; $p=0.041$). Medications that act on the nervous system increased the chance of cognitive decline in elderly people by 2.25 times (95%CI=1.16 – 19.05; $p=0.044$). The most frequent were anxiolytics (26.9%), antidepressants (23.1%) and analgesics (19.2%). It's concluded that the use of MCAc and drugs that act on the nervous system are determining factors for cognitive decline in the elderly, after five years of follow-up.

Keywords: Cognition. Elderly. Polymedication.

INTRODUÇÃO

O declínio cognitivo é uma das modificações fisiológicas atribuídas ao processo normal do envelhecimento que ocorre de forma progressiva, ao longo do tempo. Esse declínio, por sua vez, pode ser acelerado em alguns indivíduos e resultar em comprometimento cognitivo leve ou demência [1]. Nesse sentido, por não haver tratamentos modificadores da doença para demência, é relevante identificar fatores de risco modificáveis para essa condição, sendo o uso de medicamentos um desses fatores em potencial [2,3].

Sabe-se que nessa faixa etária o uso de múltiplos medicamentos é uma prática comum, devido à multimorbidade e à alta prevalência de doenças crônicas não transmissíveis –DCNT [4] e, além disso, os idosos são mais suscetíveis aos efeitos adversos dos medicamentos devido às alterações fisiológicas relacionadas ao avançar da idade [5,6].

A polifarmácia, embora necessária em algumas situações, pode incluir o uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (MPI), aqueles cujos riscos superam os benefícios [7], e por sua vez, comprometem o bem-estar e a autonomia, podendo ainda agravar condições patológicas multifatoriais, como o declínio cognitivo [8]. Nesse aspecto, medicamentos com carga anticolinérgica (MCAc) e que atravessam a barreira hematoencefálica destacam-se com relação ao seu potencial impacto na função cognitiva [9], como aqueles que agem no sistema nervoso, bem como alguns dos que agem nos sistemas cardiovascular, respiratório, genito-urinário, dentre outros [10, 11].

Um estudo longitudinal com dois anos de seguimento, conduzido com idosos na Irlanda, verificou associação significativa entre a redução da cognição tanto com o uso recente, quanto com o uso recorrente de medicamentos anticolinérgicos em comparação com o não uso, sendo os benzodiazepínicos e drogas Z, os principais [3]. Outro estudo realizado com idosos, com 4 anos de seguimento, mostrou que a exposição a medicamentos benzodiazepínicos foi um fator de risco para o comprometimento cognitivo, indicando uma relação positiva entre o uso dessas drogas e a diminuição da atenção nesses idosos [12].

Estudos seccionais também apontaram a influência do uso de grupos específicos de medicamentos na ocorrência de demências e na redução da função cognitiva [13-15]. Entretanto, uma metanálise enfatizou que ainda não se pode inferir umnexo causal de tal associação [16], visto que a maioria dos estudos são observacionais e realizados em lares de longa permanência, o que sugere a necessidade de evidências mais fortes para orientar o manejo do uso de tais medicamentos a longo prazo.

Considerando essas questões, se reforça a importância de avaliar a influência do uso de medicamentos e seus fatores determinantes sobre o declínio cognitivo em pessoas idosas que vivem em comunidade em períodos de acompanhamentos maiores e que, até mesmo por questões sociais, econômicas e demográficas, podem estar mais expostos aos efeitos adversos dos medicamentos que utilizam, na maioria das vezes, sem monitoramento ou com mínima informação. Soma-se a isso, o fato de que estudos de acompanhamento fornecem a compreensão da natureza das associações e seus fatores determinantes, podendo facilitar o direcionamento de ações para a prevenção do comprometimento cognitivo e suas consequências.

Sendo assim, este estudo teve como objetivo investigar a associação do uso de medicamentos e seus diferentes grupos anatômicos com a incidência de declínio cognitivo em pessoas idosas residentes em comunidade, após cinco anos de seguimento.

MÉTODOS

Tipo e Local do Estudo

Trata-se de um estudo farmacoepidemiológico, do tipo coorte prospectivo, de base populacional e domiciliar, vinculado à pesquisa epidemiológica intitulada “*Estado nutricional, comportamentos de risco e condições de saúde dos idosos de Lafaiete Coutinho-BA*”, realizado entre fevereiro de 2014 e janeiro de 2019, no município de Lafaiete Coutinho-BA, situado na mesorregião do centro-sul baiano.

Participantes do estudo e critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão para o estudo foram: apresentar idade igual ou superior a 60 anos, residir na zona urbana do município, Mini-Exame do Estado mental (MEEM) com pontuação >12 [17], versão modificada e validada [18] ou Questionário de Atividades Funcionais – FAQ, com pontuação ≤ 5 [19] que o permitisse participar da entrevista ou ter um acompanhante que o auxiliasse durante as respostas e aceitar participar livremente da pesquisa, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Foram excluídos aqueles que não foram encontrados em suas residências após 3 tentativas ou que recusaram a entrevista, bem como aqueles que quando necessário não tinham um acompanhante. Os mesmos critérios foram levados em consideração no seguimento, além de ter participado do estudo na linha de base.

Os idosos foram triados através de um censo realizado na zona urbana do município, no ano de 2014, sendo identificados 331 idosos, cujas residências foram rastreadas com o apoio dos Agentes Comunitários de Saúde (ACS). Desse total, após recusas e/ou não localização de alguns, houve a participação de 318 idosos no estudo da linha de base.

A avaliação de acompanhamento foi realizada 5 anos depois, em 2019, sendo que dos 318 avaliados na linha de base, 9 se recusaram em participar, 40 não foram localizados e 64 foram a óbito. Assim, 205 idosos compuseram a coorte 2014-2019.

Com a finalidade de avaliar a influência do uso de medicamentos no declínio cognitivo dos idosos em 5 anos de seguimento, foram excluídos para o presente estudo 48 idosos, por já terem apresentado declínio cognitivo em 2014 e 11 por não possuírem informação sobre o declínio cognitivo em algum dos anos. Portanto, compuseram a população do presente estudo, 146 idosos, conforme a Figura 1.

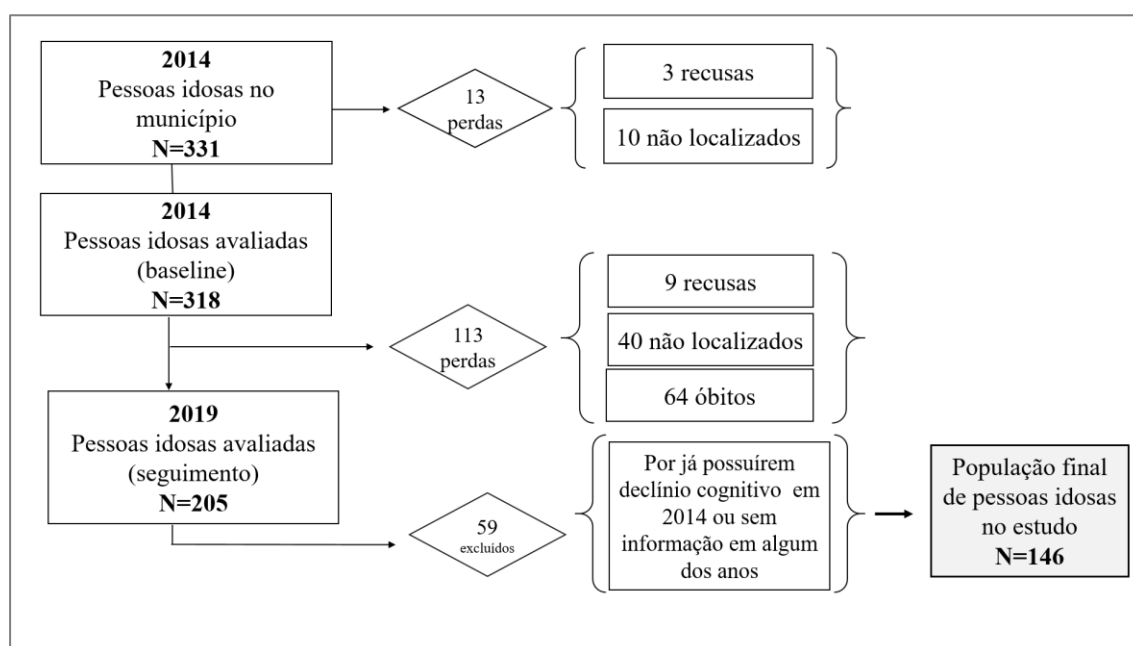


Figura 1- Diagrama do processo de inclusão das pessoas idosas no estudo. Lafaiete Coutinho-BA, Brasil, 2014-2019.

Procedimentos de coleta de dados

Ambas as coletas (linha de base e seguimento) foram realizadas em duas etapas, iniciando-se pelo inquérito domiciliar, seguido pela avaliação clínica e antropométrica. Todas as avaliações foram conduzidas pelos integrantes do Núcleo de Estudos em Epidemiologia do Envelhecimento (NEPE-UESB), previamente treinados (estudantes de graduação e pós-graduação da área de saúde) para padronização das técnicas.

Durante o inquérito domiciliar foram coletados aspectos relacionados a informações sociodemográficas, comportamentais e condições de saúde, onde utilizou-se um formulário próprio, que corresponde a um compilado de instrumentos, validados em território nacional, como o questionário usado na Pesquisa Saúde, Bem Estar e Envelhecimento - SABE -, realizada em sete países da América Latina e Caribe [20]; a *Geriatric Depression Scale* (GDS), versão brasileira e abreviada em 15 itens [21]; e o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), forma longa [22] e validado para idosos no Brasil [23, 24].

Variáveis do estudo

Variável dependente (Declínio Cognitivo)

A avaliação cognitiva foi realizada no domicílio por meio do MEEM [17], versão modificada e validada [18]. Após avaliação, o idoso com pontuação >12 no MEEM foi considerado sem déficit cognitivo e aqueles com pontuação ≤ 12 , com déficit cognitivo. A variável foi categorizada em incidente (casos novos, isto é, aqueles que não possuíam déficit cognitivo em 2014, mas apresentaram em 2019) e não incidente (aqueles que não apresentaram déficit cognitivo nos dois momentos durante o seguimento).

Variáveis independentes

Uso de medicamentos – nenhum, apenas um, dois a três e quatro ou mais medicamentos, através da pergunta: “*O(a) Sr.(a) poderia me mostrar os remédios que atualmente está usando ou tomando?*” As informações foram compiladas de acordo com o insumo farmacêutico ativo (IFA) de cada medicamento, organizados de acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* – ATC, nível 1 e 2 [25].

Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (MPI): nenhum, um, dois ou mais, avaliados de acordo com os medicamentos que compõe as listas 1, 3 e 4 dos Critérios de Beers [26], de forma isolada, sem necessitar da análise de condições clínicas ou função renal: 1. Medicamentos potencialmente inadequados para todos os idosos; 3. Medicamentos que devem ser usados com cautela em idosos; 4. Medicamentos que induzem a potenciais interações medicamentosas clinicamente importantes e que devem ser evitadas;

Medicamentos com carga anticolinérgica (MCAc): nenhum, um, dois ou mais, avaliados de acordo com as escalas *Anticholinergic Drug Scale* (ADS) [27], *Anticholinergic Cognitive*

Burden Scale (ACB) [28] e *Anticholinergic Risk Scale* (ARS) [29]. Foi considerado o uso de qualquer medicamento com carga anticolinérgica constante em alguma destas escalas, de acordo com estudo de Miranda et al. [30] realizado com pessoas idosas na comunidade, em que foi encontrada conformidade entre as mesmas.

Variáveis de ajuste

Faixa etária em anos: 60-69 anos, 70-79 anos e 80 anos ou mais; *Saber ler e escrever*: sim e não, avaliada frente à pergunta: “O (a) Sr. (a) sabe ler e escrever um recado?”. *Uso de bebida alcoólica*: ≤ 1 vez/semana ou ≥ 2 vezes/semana. Essas variáveis foram utilizadas para ajuste por estarem associadas ao declínio cognitivo em um estudo prévio realizado com mesma população.

Variáveis de caracterização

Características sociodemográficas: *Sexo*: Masculino e Feminino; *Faixa etária* em anos: 60-69 anos, 70-79 anos e 80 anos ou mais; *Saber ler e escrever*: sim e não, avaliada frente à pergunta: “O (a) Sr. (a) sabe ler e escrever um recado?”. *Arranjo Familiar*: Com companheiro e sem Companheiro, por meio do autorrelato; *Renda Familiar*: ≤ 1 salário mínimo e > 1 salário mínimo, identificada pelo autorrelato;

Aspectos comportamentais: *Nível de atividade física*: suficientemente ativo: ≥ 150 minutos e insuficientemente ativo: < 150 minutos, avaliado por meio do IPAQ, que trata-se de um instrumento de autorrelato de atividades físicas leves, moderadas e vigorosas, realizadas durante uma semana normal/habitual [23, 24]; *Comportamento sedentário*: normal e elevado, avaliado por meio do quinto domínio do IPAQ, considerando o tempo em que o idoso passava sentado e/ou deitado durante a semana e final de semana, usando o cálculo: $((5 \times \text{min dia da semana}) + (2 \times \text{min dia fim de semana} / 7))$. Considerou-se com elevado comportamento sedentário valores $> 424,46$ min/dia [31]. *Hábito de fumar*: Nunca fumou, fumante, Ex-Fumante; *Uso de bebida alcoólica*: ≤ 1 vez/semana ou ≥ 2 vezes/semana;

Condições de Saúde: *Doenças crônicas*: Nenhuma; Uma e Duas ou mais, avaliado por meio do autorrelato ou uso de medicamento específico, considerando-se: hipertensão, diabetes, câncer, doença pulmonar, problemas cardíacos, embolia, derrame, artrite/reumatismo/artrose e osteoporose; *Autopercepção de saúde nos últimos 12 meses*: Melhor; Igual e Pior, avaliada por meio da pergunta: “Comparando sua saúde de hoje com a de doze meses atrás, o(a) Sr(a) diria que agora sua saúde é melhor, igual ou pior do que estava então?”. *Índice de Massa Corpórea (IMC)*, sendo Baixo peso: < 22 kg/m²; Eutrófico: $22,0 \leq \text{IMC} \leq 27$ kg/m²; Sobrepeso > 27

kg/m². Calculado [IMC = massa corporal (kg) / estatura² (m)] [32]; *Internações hospitalares nos últimos 12 meses*: Sim e Não, através do autorrelato; *Capacidade funcional*: Independentes; Dependentes nas AIVD e Dependentes nas ABVD e AIVD [33], avaliada por meio das informações sobre: -Atividades Básicas de Vida Diária – ABVD [34]; -Atividades Instrumentais de Vida Diária - AIVD [35].

Análise estatística

Inicialmente realizou-se uma análise descritiva, mediante a distribuição de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e medidas de tendência central (média) e dispersão (desvio-padrão) para as variáveis contínuas. A incidência de declínio cognitivo foi calculada levando-se em consideração a razão entre os casos novos de idosos que apresentaram o declínio pelo total de idosos expostos ao risco (total de idosos na coorte, após 5 anos) x 100.

A análise de regressão linear foi utilizada para verificar a ocorrência de multicolinearidade entre as variáveis independentes, onde foram consideradas para a análise multivariada todas as variáveis cujo valores de tolerância foram > 0,1 e *Variance Inflation Factor* (VIF) < 10. A influência do uso de medicamentos e suas classes terapêuticas no risco de declínio cognitivo foi verificada por meio da regressão logística binária, com estimativas de *Odds Ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95%, com ajuste pelas variáveis faixa etária, saber ler e escrever um recado e uso de álcool. Para todas as análises, o nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram analisados utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS)[®], versão 21.0.

Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (CEP/UESB), sob protocolo nº 064/2010 (*baseline*) e nº 3.092.535/2018 (seguimento) e atendeu aos preceitos éticos previstos na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde [36].

RESULTADOS

Participaram do estudo 146 idosos com média de idade de 71,5± 7,8 anos, com predomínio do sexo feminino (54,1%), que não sabiam ler e escrever (54,5%) e sem companheiro (19,3%). Com relação as condições de saúde e aspectos comportamentais, 19,3%

dos participantes possuíam comportamento sedentário elevado, 56,5% relataram fumar ou já ter fumado, 49,0% autorrelataram ter duas ou mais doenças crônicas, 34,5% encontravam-se com sobrepeso, 36,3% consideraram piora da sua saúde nos últimos 12 meses, 17,1% relataram uma ou mais internações nos últimos 12 meses, 13% apresentaram sintomas depressivos e 34,5% encontravam-se com dependência nas atividades instrumentais e/ou atividades básicas de vida diária.

Com relação ao uso de medicamentos, um total de 309 medicamentos foram utilizados, sendo uma média de $2,9 \pm 1,4$ medicamentos/idoso. Observou-se que 28,1% dos idosos usavam ≥ 4 medicamentos, 43,8% usavam dois ou mais medicamentos potencialmente inapropriados e 21,2% usavam pelo menos um medicamento com carga anticolinérgica. A incidência de declínio cognitivo durante o seguimento foi de 15,4%. As demais características da população estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características sociodemográficas, comportamentais e de condições de saúde da população (N = 146). Lafaiete Coutinho-BA, Brasil, 2014-2019.

Variáveis	%resposta	n	%
Sexo	100		
Feminino		79	54,1
Masculino		67	45,9
Faixa Etária	100		
60-69 anos		63	43,2
70-79 anos		57	39,0
≥ 80 anos		26	17,8
Sabe ler e escrever	97,9		
Sim		65	45,5
Não		78	54,5
Arranjo Familiar	99,3		
Com companheiro		117	80,7
Sem companheiro		28	19,3
Renda	95,2		
> 1 salário mínimo		82	59,0
≤ 1 salário mínimo		57	41,0
Nível de atividade física	100		
Ativo		117	80,1
Insuficientemente ativo		29	19,9
Comportamento Sedentário	81,5		
Normal		96	80,7
Elevado		23	19,3
Uso de tabaco	94,5		
Nunca fumou		60	43,5
Fumante		8	5,8
Ex-fumante		70	50,7

Continuação da Tabela 1

Uso de álcool	95,2		
≤ 1 vez/semana		127	91,4
≥ 2 vezes/semana		12	8,6
Doenças crônicas	96,6		
Nenhuma		24	17,0
Uma		48	34,0
Duas ou mais		69	49,0
IMC	97,3		
Eutrófico		62	43,7
Baixo peso		31	21,8
Sobrepeso		49	34,5
Autopercepção de saúde / 12 meses	98,6		
Melhor		40	28,0
Igual		52	35,7
Pior		51	36,3
Internações hospitalares / 12 meses	100		
Nenhuma		121	82,9
≥ 1 vez		25	17,1
Sintomas depressivos	100		
Não		127	87,0
Sim		19	13,0
Capacidade Funcional	99,3		
Independente		95	65,5
Dependente em AIVD		33	22,8
Dependente em ABVD e AIVD		17	11,7
Síndrome de Fragilidade	92,5		
Não Frágil		116	85,9
Frágil		19	14,1
Uso de medicamentos	100		
Nenhum		35	24,0
Apenas 1		20	13,7
2 – 3		50	34,2
≥ 4		41	28,1
Uso de MPI	100		
Nenhum		53	36,2
Apenas 1		29	20,0
Dois ou mais		64	43,8
Uso de MCAc	100		
Nenhum		103	70,5
Apenas 1		31	21,2
Dois ou mais		12	8,3
Declínio Cognitivo	100		
Não incidente		121	84,6
Incidente		25	15,4

IMC – índice de massa corpórea; ABVD – Atividade básicas de vida diária; AIVD – Atividades instrumentais de vida diária; MPI – Medicamentos Potencialmente Inapropriados; MCAc – Medicamentos com Carga Anticolinérgica

A Tabela 2 mostra a relação entre a incidência do declínio cognitivo e o uso de medicamentos por idosos. Na análise multivariada foi observada uma associação significativa entre o declínio cognitivo e uso de medicamentos com carga anticolinérgica, sendo que tanto o uso de apenas 1 MCAc aumenta a chance de ocorrência do declínio cognitivo em idosos (OR=2,60; IC=1,28 – 34,03; p=0,026), quanto o uso de 2 ou mais MCAc (OR=3,43; IC=1,32 – 26,85; p=0,041).

Tabela 2 - Associação entre quantidade de medicamentos, MPI, Medicamentos com carga anticolinérgica e incidência de declínio cognitivo em idosos. Lafaiete Coutinho-BA, Brasil, 2014-2019.

Variáveis	Declínio Cognitivo		
	Incidência	OR* (IC 95%)	p-valor
Uso de medicamentos			
Nenhum	14,7	1	
Apenas 1	10,0	1,48 (1,14 – 3,64)	0,814
2 – 3	12,5	1,66 (1,18 – 1,68)	0,632
≥ 4	22,0	1,93 (1,23 – 3,72)	0,246
Uso de MPI			
Nenhum	15,7	1	
Apenas 1	14,3	1,10 (1,04 – 3,37)	0,875
Dois ou mais	15,6	0,81 (0,22 – 3,07)	0,576
Uso de MCAc			
Nenhum	10,8	1	
Apenas 1	13,1	2,60 (1,28 – 34,03)	0,026
Dois ou mais	18,4	3,43 (1,32 – 26,85)	0,041

*Variáveis de ajuste: faixa etária, saber ler e escrever, uso de álcool. MPI – Medicamentos Potencialmente Inapropriados; MCAc – Medicamentos com Carga Anticolinérgica

A Tabela 3 descreve as principais classes terapêuticas dos medicamentos utilizados pelas pessoas idosas, onde 64,6% correspondiam aos medicamentos usados para o sistema cardiovascular, com predominância dos diuréticos (36,5%) e fármacos utilizados no sistema renina (33,5%). Observou-se o uso de 11% correspondente aos medicamentos do aparelho digestivo e metabolismo, sendo os principais aqueles usados no controle do diabetes (41,2%), seguido daqueles utilizados para úlcera péptica (38,2%); além disso, verificou-se que 8,4% correspondiam aos fármacos que agem no sistema nervoso, com destaque para os ansiolíticos (26,9%), os antidepressivos (23,1%) e os analgésicos (19,2%).

Tabela 3 - Descrição das classes de medicamentos utilizados por pessoas idosas, segundo a Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), nível 1 e nível 2 (n=309 medicamentos). Lafaiete Coutinho-BA, Brasil, 2014-2019.

Classes de medicamentos	N	%
<i>A - Aparelho Digestivo e Metabolismo</i>	34	11,0
A02 Medicamentos para úlcera péptica	13	38,2
A03 Medicamentos para distúrbios gastrointestinais funcionais	3	8,8
A10 Medicamentos usados no Diabetes	14	41,2
A11 Vitaminas alimentares e metabolismo	4	11,8
<i>B – Sangue e órgãos hematopoiéticos</i>	16	5,2
B01 Antitrombóticos	14	87,5
B03 Preparações antianêmicas	2	12,5
<i>C – Sistema Cardiovascular</i>	200	64,6
C01 Terapia Cardíaca	8	4,0
C03 Diuréticos	73	36,5
C05 Vasoprotetores	3	1,5
C07 Betabloqueadores	27	13,5
C08 Bloqueadores de Canais de Cálcio	11	5,5
C09 Fármacos que atuam no sistema Renina	67	33,5
C10 Fármacos modificadores de Lipídeos	11	5,5
<i>G - Sistema genito-urinário e hormônios sexuais</i>	2	0,7
G04 Fármacos urológicos	2	100
<i>H - Preparações hormonais sistêmicas</i>	6	1,9
H02 Corticosteroides de uso sistêmico	3	50
H03 Terapia da tireoide	3	50
<i>J – Anti-infecciosos de uso sistêmico</i>	2	0,7
J01 Antibacterianos de uso sistêmico	2	100
<i>M – Sistema músculo-esquelético</i>	16	5,2
M01 Anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteroides	9	56,3
M03 Relaxantes musculares	3	18,7
M04 Fármacos antigota	1	6,3
M05 Fármacos para doenças ósseas	3	18,7
<i>N – Sistema Nervoso</i>	26	8,4
N02 Analgésicos	5	19,2
N03 Antiepiléticos	2	7,7
N05 Ansiolíticos	7	26,9
N05 Antipsicóticos	2	7,7
N06 Antidepressivos	6	23,1
N07 Antivertiginosos	4	15,4
<i>P – Fármacos antiparasitários</i>	3	0,9
P01 Antiprotozoários	3	100
<i>R – Sistema respiratório</i>	2	0,7
R06 Anti-histamínicos de uso sistêmico	2	100
<i>S – Órgãos sensoriais</i>	2	0,7
S01 Fármacos oftalmológicos	2	100
TOTAL	309	100

A associação entre o declínio cognitivo e os grupos de medicamentos utilizados por pessoas idosas encontra-se na Tabela 4. Observou-se que apenas o grupo de medicamentos que agem no sistema nervoso esteve associado a incidência de declínio cognitivo (OR=2,25; IC=1,16 – 19,05; p=0,044), indicando que as pessoas idosas que consomem medicamentos desta classe apresentam 2,25 vezes mais chances de desencadear declínios cognitivos.

Tabela 4 – Associação entre os grupos de medicamentos segundo a ATC nível 1 e incidência de declínio cognitivo em idosos. Lafaiete Coutinho-BA, Brasil, 2014-2019.

Classes de medicamentos	Incidência	OR (IC 95%)	p-valor
A - Aparelho Digestivo e Metabolismo			
Não	13,3	1	
Sim	20,0	0,74 (0,22 – 2,49)	0,627
B – Sangue e órgãos hematopoiéticos			
Não	13,3	1	
Sim	21,0	0,83 (0,18 – 3,84)	0,807
C – Sistema Cardiovascular			
Não	12,5	1	
Sim	15,6	1,78 (1,15 – 2,35)	0,599
G - Sistema genito-urinário e hormônios sexuais			
Não	16,0	1	
Sim	0,0	-	-
H – Agentes hormonais sistêmicos			
Não	13,7	1	
Sim	50,0	1,23 (1,08 – 2,10)	0,190
J – Anti-infecciosos de uso sistêmico			
Não	15,4	1	
Sim	0,0	-	-
M – Sistema músculo-esquelético			
Não	11,8	1	
Sim	38,5	1,31 (1,11 – 3,23)	0,113
N – Sistema Nervoso			
Não	11,4	1	
Sim	33,3	2,25 (1,16 – 19,05)	0,044
P – Fármacos antiparasitários			
Não	15,5	1	
Sim	0,0	-	-
R – Sistema Respiratório			
Não	15,4	1	
Sim	50,0	1,27 (1,10 – 2,09)	0,877
S – Órgãos do Sentido			
Não	15,1	1	
Sim	12,6	1,60 (1,13 – 2,19)	0,400

*Variáveis de ajuste: faixa etária, saber ler e escrever, uso de álcool.

DISCUSSÃO

Este estudo se propôs investigar a influência do uso de medicamentos e suas classes terapêuticas na incidência de declínio cognitivo em pessoas idosas após cinco anos de seguimento. Os principais achados evidenciaram que o uso de pelo menos um medicamento com carga anticolinérgica aumenta a chance de declínio cognitivo em pessoas idosas em 2,6 vezes, sendo que essa chance aumenta para 3,4 vezes de acordo com o uso de dois ou mais medicamentos anticolinérgicos. Destaca-se que a exposição contínua a medicamentos que agem no sistema nervoso aumenta a chance de declínio cognitivo em aproximadamente 2,3 vezes.

Esses achados são relevantes pois chamam a atenção para a vigilância do uso de determinados grupos de medicamentos que aumentam o risco de reações adversas na população idosa, pois além de intensificarem quadros patológicos nesses indivíduos, reduzem sua autonomia e agravam quadros incapacitantes, que conseqüentemente impactam em desfechos clinicamente negativos.

Cabe salientar que medicamentos com carga ou efeitos anticolinérgicos não se restringem necessariamente apenas àqueles antagonistas colinérgicos, como a atropina e ipratrópio, mas sim um vasto grupo de medicamentos que são utilizados para tratar diversas condições que rotineiramente acometem a pessoa idosa, como distúrbios do sono, náuseas, doença mental e incontinência urinária [30].

São exemplos de MCAc os anti-histamínicos, antipsicóticos, antiparkinsonianos, alguns anti-hipertensivos, ansiolíticos, dentre outros. Frequentemente, esses grupos de medicamentos estão relacionados com eventos adversos diversos, além do declínio cognitivo, demências, constipação e secura de secreções. A maioria desses medicamentos também são classificados como potencialmente inadequados, uma vez que seus riscos superam quaisquer benefícios [26].

Em uma coorte canadense foi verificado que a função cognitiva de pessoas idosas acompanhadas por seis meses é comprometida por lesões menores como entorses e quedas, causadas pelo uso de medicamentos anticolinérgicos. Um estudo conduzido em três cidades da França com pessoas com idade acima de 65 anos, identificou um risco 4 vezes maior de declínio cognitivo e risco de demência incidente, ao longo de 4 anos de acompanhamento nos usuários de MCAc de forma contínua, enquanto a interrupção do tratamento anticolinérgico foi associada a um risco diminuído [37].

Outro estudo francês realizado com pessoas idosas evidenciou que quanto maior a quantidade de medicamentos anticolinérgicos, menor o escore do MEEM, indicando que o desempenho cognitivo, bem como distúrbios comportamentais variavam de acordo com o uso

MCAc. Assim como no presente estudo, os autores identificaram que ansiolíticos benzodiazepínicos e antidepressivos foram as classes mais utilizadas por esses idosos [38]. No presente estudo, os ansiolíticos corresponderam a aproximadamente 27% dos medicamentos utilizados para o sistema nervoso, seguidos dos antidepressivos (23,1%) e analgésicos (19,2%).

Vale ressaltar que os ansiolíticos, principalmente os benzodiazepínicos, bem como as drogas Z, são fármacos geralmente utilizados por pessoas idosas no manejo clínico da insônia, ansiedade, dor crônica, dentre outras situações. Por atravessarem a barreira hematoencefálica e rapidamente promoverem ações inibitórias no sistema nervoso central, esses fármacos devem ser usados com cautela, devido à suas impactantes reações adversas, especialmente sobre o equilíbrio postural, funcionalidade e cognição [39, 40].

Além disso, no envelhecimento há uma diminuição do metabolismo oxidativo, diminuição da taxa de filtração glomerular, diminuição da massa muscular e proteína plasmática, causando um prolongamento na meia-vida dessas drogas, devido a alterações na farmacocinética e farmacodinâmica [41]. De fato, o uso continuado dessas drogas (mais de 2 meses) em idade avançada, tem mostrado produzir tolerância e dependência, além de pronunciar diversos efeitos colaterais, como os supracitados [42, 43].

Em uma coorte de idosos norte-americanos, durante 7 anos de acompanhamento, observou-se que o uso de benzodiazepínicos aumentou ligeiramente o risco de demência nos indivíduos, mesmo com exposição mínima [44]. Outro estudo de coorte realizado na Espanha, num período de acompanhamento de 5 anos, avaliou o risco de demência e sua relação com o uso de benzodiazepínicos e drogas Z, em pessoas idosas na comunidade, cujos resultados mostraram uma associação entre o uso desses medicamentos e a incidência de demência, especialmente em mulheres e com alta frequência de uso, principalmente com fármacos de meia-vida curta [45].

Outros estudos de coorte também avaliaram a associação entre o uso prolongado desses fármacos com o declínio cognitivo e demência [46-48]. É importante destacar que o interesse pela elucidação dos efeitos dos ansiolíticos e outras drogas hipnóticas na cognição em pacientes idosos tem crescido nos últimos anos, principalmente pelos impactos relacionados à perda de memória de curto prazo [49]. Estudos clínicos que utilizaram ressonância magnética revelaram que a perda cognitiva pode ser resultado de atrofia no hipocampo e no córtex [49,50], chegando a aumentar o risco de mortalidade em alguns pacientes [51].

No que compete aos antidepressivos, ainda há controvérsias na literatura, uma vez que alguns estudos apontaram efeitos neuroprotetores, relacionados à diminuição da formação

tóxica de beta-amilóide, aumentando o fator neurotrófico e promovendo a neurogênese [52, 53]. No entanto, é crescente o número de estudos populacionais que sugeriram que o uso de antidepressivos estava associado a um risco aumentado de desenvolver comprometimento cognitivo leve ou demência na população com idade avançada [54-56]. Uma meta-análise de estudos populacionais apontou que aqueles que usavam drogas antidepressivas em comparação com os indivíduos não expostos, tiveram duas vezes mais chances de desenvolverem comprometimento cognitivo [57].

Cabe ressaltar que o declínio cognitivo pode sofrer influência da própria depressão e não necessariamente em todos os casos com os fármacos antidepressivos. Poucos estudos examinaram os efeitos cognitivos de diferentes classes de antidepressivos, não obstante algumas evidências indiquem um risco reduzido de demência associado ao uso de antidepressivos tricíclicos (ADTs), comparado a outros tipos de antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) [55].

Em um estudo prospectivo realizado nos Estados Unidos com mulheres de idade superior a 65 anos, foi demonstrado que aquelas que usavam ISRSs tiveram o maior declínio na função cognitiva ao longo de 5 anos, em comparação com aquelas que não usavam nenhum ou usavam outros tipos de antidepressivos. Os usuários de ISRSs tiveram três vezes mais chances de desenvolver declínio cognitivo leve ou demência, após 5 anos de seguimento [58]. Em contrapartida, outros estudos de coorte não identificaram associação entre o uso de antidepressivos com o desenvolvimento de declínio cognitivo ou demência durante o acompanhamento de idosos em diferentes populações [59, 60].

No que se refere ao uso de analgésicos, um estudo prospectivo conduzido com pessoas idosas no noroeste dos Estados Unidos evidenciou um maior risco de distúrbios cognitivos e demência entre aqueles com maior uso de opioides ou anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), do que nas pessoas com pouco ou nenhum uso [61]. Cabe destacar que, frequentemente, os analgésicos são usados por idosos para o tratamento da dor crônica, condição muito comum nessa faixa etária, devido a diversos fatores osteomusculares, atribuídos à diminuição da massa muscular, fraqueza, redução da massa óssea, dentre outros fatores [62, 63].

Nesse sentido, esses resultados levaram a alertas de institutos de saúde, tornando muitos destes medicamentos como potencialmente inapropriados para pessoas idosas, de acordo com os Critérios de Beers da *American Geriatric Society* [26]. Sugere-se que intervenções de otimização da farmacoterapia, desprescrição de medicamentos, educação em saúde e estratégias

não farmacológicas sejam consideradas para redução dos impactos negativos causados à função cognitiva das pessoas idosas expostas a esses medicamentos [64, 65].

Este estudo apresentou algumas limitações, como o fato de não se ter informações mais precisas sobre o comprometimento cognitivo, como por exemplo avaliação de exames radiológicos e complementares; outra limitação refere-se a não avaliação das dosagens dos medicamentos, não podendo inferir sobre a magnitude dos desfechos dose-dependentes; também não foram avaliadas a adesão à farmacoterapia e a influência de potenciais interações medicamentosas, que poderiam ter alguma influência sobre o desfecho.

Por outro lado, destaca-se como pontos fortes do estudo o seu delineamento longitudinal, que permitiu compreender a causalidade das associações, podendo assim, evidenciar o possível impacto da utilização de classes de medicamentos do sistema nervoso e MCAc sobre o declínio cognitivo de pessoas idosas. Além disso, este estudo contribui para o fortalecimento da discussão científica sobre a segurança do uso desses medicamentos nessa população, uma vez constatada a escassez de estudos longitudinais nacionais que investigassem a relação do uso de classes de medicamentos na incidência do declínio cognitivo.

Ademais, destacamos que esses resultados podem fomentar o direcionamento de ações específicas para esse público, na atenção primária a saúde, com o intuito de minimizar a prescrição de medicamentos que aumentam a chance de declínio cognitivo, através de estratégias de desprescrição, que envolvam tanto os prescritores, quanto os usuários de medicamentos e seus cuidadores.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o uso de medicamentos com carga anticolinérgica e os medicamentos que agem no sistema nervoso, são fatores determinantes para o declínio cognitivo em pessoas idosas, após cinco anos de seguimento, sendo que os mais frequentes nesse grupo anatômico foram os ansiolíticos, antidepressivos e analgésicos.

REFERÊNCIAS

1. Montine TJ, Bukhari SA, White LR. Cognitive Impairment in Older Adults and Therapeutic Strategies. *Pharmacol Rev.* 2021;73(1):152-162. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000031>
2. Gao L, Maidment I, Matthews FE, Robinson L, Brayne C. Mudança no uso de medicamentos em idosos (65+) na Inglaterra acima de 20 anos: achados do CFAS I e

- CFAS II. Idade Envelhecimento. 2018; 47 (2): 220 – 225. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx158>
3. Moriarty F, Savva GM, Grossi CM, et al. Cognitive decline associated with anticholinergics, benzodiazepines and Z-drugs: Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(7):2818-2829. <https://doi.org/10.1111/bcp.14687>
 4. Müller BS, Uhlmann L, Ihle P, Stock C, von Buedingen F, Beyer M. et al. Development and internal validation of prognostic models to predict negative health outcomes in older patients with multimorbidity and polypharmacy in general practice. *BMJ Open.* 2020;10(10):e039747. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039747>
 5. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008656. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008656>
 6. Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro CV. Manual de Farmacoterapia, 9ª Ed., Porto Alegre-RS: Editora McGraw Hill, 2016.
 7. Oliveira MG, Amorim WW, Ribeiro C, Oliveira CR, Coqueiro HL, Gusmão LC, et al. Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. *Geriatr Gerontol Aging.* 2016;10(4):168-81.
 8. Chippa V, Roy K. Geriatric Cognitive Decline and Polypharmacy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 1, 2022.
 9. Brombo G, Bianchi L, Maietti E, et al. Association of Anticholinergic Drug Burden with Cognitive and Functional Decline Over Time in Older Inpatients: Results from the CRIME Project. *Drugs Aging.* 2018;35(10):917-924. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0584-9>
 10. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, et al. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol.* 2016;73(6):721–732. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0580>
 11. Glodzik L, Santisteban MM. Blood-Brain Barrier Crossing Renin-Angiotensin System Drugs: Considerations for Dementia and Cognitive Decline. *Hypertension.* 2021;78(3):644-646.
 12. Guo F, Yi L, Zhang W, Bian ZJ, Zhang YB. Association Between Z Drugs Use and Risk of Cognitive Impairment in Middle-Aged and Older Patients With Chronic Insomnia. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:775144. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.775144>.
 13. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by

- anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging*. 2012; 29(8): 639- 658. <https://doi.org/10.1007/BF03262280>
14. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2): 209- 220. <https://doi.org/10.1111/bcp.12617>
 15. Richardson K, Fox C, Maidment I, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. 2018; 361:k1315. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1315>
 16. Pieper NT, Grossi CM, Chan WY, et al. Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis. *Age Ageing*. 2020;49(6):939-947. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa090>
 17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
 18. Icaza MC, Albala C. Projeto SABE. Minimental State Examination (MMSE) del estudio de dementia en Chile: análisis estadístico. OPAS, p. 1-18, 1999.
 19. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982 May;37(3):323-9. <https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.323>
 20. Albala C, Lebrão ML, Díaz EML, Ham-Chande R, Hennis AJ, Palloni A. et al. Encuesta Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE): metodología de la encuesta y perfil de la población estudiada. *Rev Panam Salud Publica*. 2005; 17(5/6):307-22.
 21. Almeida OP, Almeida SA. Reliability of the Brazilian version of the abbreviated form of Geriatric Depression Scale (GDS) short form. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999 Jun;57(2B):421-6. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1999000300013>
 22. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>.
 23. Benedetti TRB, Mazo GZ, Barros MVG. Aplicação do questionário internacional de atividades físicas (IPAQ) para a avaliação do nível de atividades físicas de mulheres idosas: validade concorrente e reprodutibilidade teste-reteste. *Rev Bras Ciênc Mov*, 2004; 12(1): 25-34. DOI: <https://doi.org/10.18511/rbcm.v12i1.538>
 24. Benedetti TRB, Antunes P de C, Rodriguez-Añez CR, Mazo GZ, Petroski ÉL. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. *Rev Bras Med Esporte*. 2007, 13(1):9e-13e. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922007000100004>

25. World Health Organization – WHO. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo, Norway, 2019.
26. American Geriatrics Society 2019 Atualizado AGS Beers Criteria (R) para o uso de medicamentos potencialmente inadequados em adultos mais velhos. *J Am Geriatr Soc*, 2019.
27. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(12):1481-1486. <https://doi.org/10.1177/0091270006292126>
28. Boustani MCN, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health* 2008; 4(3):311-320. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
29. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008 Mar 10;168(5):508-13. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.106>
30. Miranda VIA, Silveira MPT, Lutz BH et al. Use of anticholinergic drugs among the elderly and a comparison between risk scales: a population-based study. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2022; 27(3):1087-1095. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022273.42002020>
31. Santos L, Cruz Junior LA, Fagunde LC. Et al. Physical inactivity and high sedentary behavior are associated with hypertriglyceridemic waist in elderly. *Estud. interdiscip. envelhec*. 2021;26(1). <https://doi.org/10.22456/2316-2171.98245>
32. American Academy of Family Physicians (AAFP), American Dietetic Association (ADA), National Council on the Aging. Nutrition screening e intervention resources for healthcare professionals working with older adults. Nutrition Screening Initiative. Washington: American Dietetic Association; 2002.
33. Hoeymans N, Feskens EJ, Van den Bos GA, Kromhout D. Measuring functional status: cross-sectional and longitudinal associations between performance and self-report (Zutphen Elderly Study 1990-1993). *J Clin Epidemiol*. 1996 Oct;49(10):1103-10. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(96\)00210-7](https://doi.org/10.1016/0895-4356(96)00210-7)
34. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. the index of adl: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963;185:914-919. <https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016>.
35. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-186.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União, 2013. Disponível em:<<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>.

37. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*. 2019;169(14):1317-1324. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.229>
38. Dauphinot V, Mouchoux C, Veillard S, Delphin-Combe F, Krolak-Salmon P. Anticholinergic drugs and functional, cognitive impairment and behavioral disturbances in patients from a memory clinic with subjective cognitive decline or neurocognitive disorders. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):58. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0284-4>
39. Duke AN, Meng Z, Platt DM, et al. Evidence That Sedative Effects of Benzodiazepines Involve Unexpected GABA_A Receptor Subtypes: Quantitative Observation Studies in Rhesus Monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;366(1):145-157. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.249250>
40. Picton JD, Marino AB, Nealy KL. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly, *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2018;75(1):e6–e12, <https://doi.org/10.2146/ajhp160381>
41. Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S. Long-term use of benzodiazepines and related drugs among community-dwelling individuals with and without Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(4):202-208. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000080>.
42. Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, et al. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2020;11:344. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00344>.
43. Scott S, Aricescu AR. A structural perspective on GABA_A receptor pharmacology. *Curr Opin Struct Biol*. 2019;54:189-197. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2019.03.023>.
44. Gray SL, Dublin S, Yu O, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2016;352:i90. <https://doi.org/10.1136/bmj.i90>.
45. Torres-Bondia F, Dakterzada F, Galván L, et al. Benzodiazepine and Z-Drug Use and the Risk of Developing Dementia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022;25(4):261-268. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab073>.
46. Jackson G, Gerard C, Minko N, Parsotam N. Variation in benzodiazepine and antipsychotic use in people aged 65 years and over in New Zealand. *N Z Med J*. 2014;127(1396):67-78.
47. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia?. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(5):733-747. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1014796>.

48. Verger P, Mmadi Mrenda B, Cortaredona S, Tournier M, Verdoux H. Trajectory analysis of anxiolytic dispensing over 10 years among new users aged 50 and older. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(4):328-341. <https://doi.org/10.1111/acps.12858>
49. Kurlawala Z, Roberts JA, McMillan JD, Friedland RP. Diazepam Toxicity Presenting as a Dementia Disorder. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(3):935-938. <https://doi.org/10.3233/JAD-180745>.
50. Hessmann P, Jan Zeidler, Neubauer S, et al. Continuity of treatment with benzodiazepines in dementia patients: an analysis of German health insurance claims data. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018;33(5):282-289. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000230>.
51. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000850. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000850>.
52. Dixon O, Mead G. Selective serotonin reuptake inhibitors for mild cognitive impairment: A systematic review. *J Neurol Disord Stroke*. 2013;1:1022.
53. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol*. 2017;18:391–418. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3282ee2aa8>.
54. Goveas JS, Hogan PE, Kotchen JM, et al. Depressive symptoms, antidepressant use, and future cognitive health in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *Int Psychogeriatr*. 2012;24:1252–1264. <https://doi.org/10.1017/S1041610211002778>.
55. Lee CW, Lin CL, Sung FC, Liang JA, Kao CH. Antidepressant treatment and risk of dementia: a population-based, retrospective case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(1):117–22. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09580>.
56. Wang C, Gao S, Hendrie HC, et al. Antidepressant Use in the Elderly Is Associated With an Increased Risk of Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(2):99-104. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000103>.
57. Moraros J, Nwankwo C, Patten SB, Mousseau DD. The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2017;34(3):217-226. <https://doi.org/10.1002/da.22584>.
58. Leng Y, Diem SJ, Stone KL, Yaffe K. Antidepressant Use and Cognitive Outcomes in Very Old Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(10):1390-1395. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx226>.
59. Saczynski JS, Rosen AB, McCammon RJ, et al. Antidepressant Use and Cognitive Decline: The Health and Retirement Study. *Am J Med*. 2015;128(7):739-746. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.007>

60. Carrière I, Norton J, Farré A, et al. Antidepressant use and cognitive decline in community-dwelling elderly people - The Three-City Cohort. *BMC Med.* 2017;15(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0847-z>
61. Dublin S, Walker RL, Gray SL, et al. Prescription Opioids and Risk of Dementia or Cognitive Decline: A Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(8):1519-1526. <https://doi.org/10.1111/jgs.13562>.
62. Audi EG, Dellaroza MSG, Cabrera MAS. et al. Estudo SABE: Fatores associados ao uso de medicamentos para controle da dor crônica em idosos. *Revista Scientia Medica.* 2019;29(4):e34235 <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2019.4.34235>.
63. Souza TS, Souza VFL. Atribuições clínicas no contexto do cuidado farmacêutico a pacientes idosos submetidos à farmacoterapia da dor crônica. *Rev. Científica Multidisciplinar.* 2022; 3(5):e351467. <https://doi.org/10.47820/recima21.v3i5.1467>.
64. Pazan F, Petrovic M, Cherubini A, et al. A Systematic Review of the Current Evidence from Randomised Controlled Trials on the Impact of Medication Optimisation or Pharmacological Interventions on Quantitative Measures of Cognitive Function in Geriatric Patients. *Drugs Aging.* 2022;39(11):863-874. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00980-9>
65. Bloomfield HE, Greer N, Linsky AM. et al. Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020;35(11):3323-32. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06089-2>.