

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

IGOR GONÇALVES DE SOUZA

**Competições terapêuticas e fragilidade em idosos - Estudo
SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento)**

São Paulo
2023

IGOR GONÇALVES DE SOUZA

**Competições terapêuticas e fragilidade em idosos - Estudo SABE
(Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento)**

Versão Revisada

Dissertação apresentada à Faculdade de
Saúde Pública da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Área de concentração: Saúde Pública

Orientadora: Profa. Dra. Yeda Aparecida de
Oliveira Duarte

**São Paulo
2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Souza, Igor Gonçalves de
Competições terapêuticas e fragilidade em idosos -
Estudo SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento) / Igor
Gonçalves de Souza; orientadora Yeda Aparecida de Oliveira
Duarte. -- São Paulo, 2023.
109 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo, 2023.

1. Idoso. 2. Envelhecimento. 3. Fragilidade. 4. Efeitos
Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.
5. Interações Medicamentosas. I. Aparecida de Oliveira
Duarte, Yeda, orient. II. Título.

SOUZA, I. G. **Competições terapêuticas e fragilidade em idosos – Estudo SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento)**. 2023. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

*Dedico este trabalho
aos meus avós
e aos meus pais,
que sempre serão
minha maior motivação.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que estiveram próximas e me incentivaram no período de realização deste trabalho, especialmente:

À minha família, principalmente meus pais, que são minha base e me apoiam em todos os meus passos. Ao Brunno, que esteve ao meu lado e apoiando em todo o processo do mestrado;

À minha orientadora Profa. Yeda Duarte, pela confiança e por me permitir trabalhar com o Estudo SABE;

À Dra. Caroline Molino, por sua disponibilidade, contribuições e dicas valiosas, e por ter explorado o tema de competições terapêuticas em idosos frente à escassez de estudos prévios;

À CAPES e à FAPESP, por apoiarem e viabilizarem a realização desta pesquisa;

Aos demais alunos do Programa de Pós-Graduação e integrantes da equipe do Estudo SABE que, apesar de nosso contato ter sido prejudicado pela pandemia, estiveram presentes em momentos importantes;

Aos professores, que contribuíram com o compartilhamento do conhecimento que permitiu a realização desta pesquisa;

Aos idosos participantes do Estudo SABE, por contribuírem com informações que enriquecem a pesquisa e a prática clínica na área do envelhecimento.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Esta pesquisa também contou com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, sob Processo nº 14/50649-6.

RESUMO

SOUZA, I. G. **Competições terapêuticas e fragilidade em idosos – Estudo SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento)**. 2022. Projeto de Pesquisa - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Introdução: A população mundial demonstra uma transição epidemiológica e a aceleração do envelhecimento. Estes fenômenos induzem cada vez mais o uso inadequado de medicamentos por idosos, os quais podem expô-los a desfechos indesejáveis, assim como se associar a diversos problemas, dentre eles a fragilidade. A complexidade da farmacoterapia pode induzir a ocorrência de competição terapêutica. Esta ocorre quando um medicamento aplicado a uma determinada doença afeta negativamente outro problema de saúde também presente, podendo piorar ou induzir o surgimento de outros agravantes em idosos. **Objetivo:** Caracterizar a presença de competições terapêuticas e avaliar sua associação com a síndrome de fragilidade de idosos do município de São Paulo. **Método:** Estudo transversal, de base populacional, realizado pela base de dados do Estudo Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento (SABE), estudo longitudinal de múltiplas coortes sobre as condições de vida e saúde dos idosos residentes no município de São Paulo. Foi utilizada a coorte entrevistada em 2015, com 1.224 idosos (pessoas com 60 anos ou mais). A análise descritiva foi apresentada pelas médias e desvios-padrão das variáveis quantitativas e frequências relativas das variáveis qualitativas. A presença de fragilidade foi estipulada com base nos componentes definidos por Fried (2001). A presença de competições terapêuticas foi determinada por meio de evidências já definidas em trabalhos anteriores. A análise de associação foi realizada por meio de regressão logística multinomial. **Resultados:** 11,2% dos idosos eram frágeis e 56,1% pré-frágeis. Idosos frágeis utilizavam mais medicamentos, sendo 46,7% em polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos). As classes farmacológicas mais utilizadas foram estatinas (agentes modificadores lipídicos - 28,1%), inibidores da bomba de prótons (usados em distúrbios gástricos - 23,6%) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (anti-hipertensivos - 23,1%). A prevalência de competições terapêuticas foi de 13,2% no total de idosos e maior no grupo de idosos frágeis (18,7%, valor-p: 0,0152). Competições terapêuticas envolvendo diabetes (5,1%), doença osteoarticular (3,5%) e hipertensão (3,2%) foram as mais identificadas. A competição terapêutica mais prevalente foi a que envolvia diabetes e doença cardiovascular (4,2% no total de idosos e 6,8% em idosos frágeis), principalmente com o uso de biguanidas e inibidores da enzima conversora de angiotensina. A presença de competição terapêutica foi associada à fragilidade na análise univariada – *odds ratio* 1,84 (IC95% 1,07-3,16) em idosos pré-frágeis e 2,43 (IC95%: 1,22-4,84) em frágeis. A chance de pré-fragilidade foi 2,41 vezes maior (IC95%: 1,04-5,61) em idosos que apresentavam duas competições terapêuticas no modelo múltiplo. **Conclusão:** verificou-se um número significativo de competições terapêuticas em idosos, com percentual mais elevado entre idosos frágeis. A presença de duas competições terapêuticas foi associada à presença de pré-fragilidade em idosos.

Descritores: Idoso, Envelhecimento, Fragilidade, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos, Interações Medicamentosas.

ABSTRACT

SOUZA, I. G. **Therapeutic competitions and frailty in elderly people – SABE Study (Health, Well-being and Aging)**. 2022. Research Project - Faculty of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, 2022.

Introduction: The world population demonstrates an epidemiological transition and the acceleration of aging. Associated with the increase in the prevalence of non-communicable chronic diseases and the advancement of health technologies, these phenomena increasingly induce the inappropriate use of drugs by the elderly, which can expose them to undesirable outcomes, as well as being associated with several problems, including frailty. The complexity of pharmacotherapy can induce the occurrence of therapeutic competition. This occurs when a drug applied to a certain disease negatively affects another health problem also present, which can worsen or induce the emergence of other aggravating factors in the elderly. **Objective:** To characterize the presence of therapeutic competitions and evaluate their association with the frailty syndrome of the elderly in the city of São Paulo. **Method:** Cross-sectional, population-based study, carried out using Health, Well-being and Aging Study (SABE) database, a longitudinal study of multiple cohorts on the living and health conditions of elderly people living in the city of São Paulo. The cohort interviewed in 2015 was used, with 1,224 elderly (people aged 60 and over). Descriptive analysis was presented by means and standard deviations of quantitative variables and relative frequencies of qualitative variables. The presence of frailty was stipulated based on the components defined by Fried (2001). The presence of therapeutic competitions was determined by means of evidence already defined in previous works. Association analysis was performed using multinomial logistic regression. **Results:** 11.2% of the elderly were frail and 56.1% were pre-frail. Frail elderly used more medications, with 46.7% in polypharmacy (use of five or more drugs). The most used pharmacological classes were statins (lipid modifying agents - 28.1%), proton pump inhibitors (used in gastric disorders - 23.6%) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (antihypertensives - 23.1%). The prevalence of therapeutic competitions was 13.2% in the total number of elderly and higher in the frail elderly group (18.7%, p-value: 0.0152). Therapeutic competitions involving diabetes (5.1%), osteoarticular disease (3.5%) and hypertension (3.2%) were the most identified. The most prevalent therapeutic competition was that involving diabetes and cardiovascular disease (4.2% of the total elderly and 6.8% of frail elderly), mainly with the use of biguanides and angiotensin-converting enzyme inhibitors. The presence of therapeutic competition was associated with frailty in the univariate analysis - odds ratio 1.84 (CI95% 1.07-3.16) in pre-frail elderly and 2.43 (CI95%: 1.22-4.84) in frail individuals. The odd of pre-frailty was 2.41 higher (CI95%: 1.04-5.61) in elderly people who had two therapeutic competitions in the multiple model. **Conclusion:** there was a significant number of therapeutic competitions in the elderly, with a higher percentage among frail elderly people. The presence of two therapeutic competitions was associated with the presence of pre-frailty in the elderly.

Keywords: Aged, Aging, Frailty, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Drug Interactions.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Ciclo decrescente de energia que conduziria à fragilidade, conforme proposto por Fried *et al.* (2001)22
- Figura 2 - Componentes de uma competição terapêutica.....28
- Figura 3 - Desenho do Estudo Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento, especificando as coortes de cada ano e o número de pessoas idosas em cada uma delas35
- Figura 4 – Distribuição (%) de pessoas idosas segundo as faixas etárias, por categorias de fragilidade e total (valor-p: < 0,0001). Estudo SABE: São Paulo, 2015 54
- Figura 5 - Percentual (%) e intervalo de confiança de 95% das quinze classes terapêuticas mais utilizadas pelas pessoas idosas, total e por classificação de fragilidade. Estudo SABE: São Paulo, 2015.....55
- Figura 6 - Proporção (%) do número de competições terapêuticas por categorias de fragilidade e total. Estudo SABE: São Paulo, 2015.....60
- Figura 7 – Boxplot da idade, número de doenças crônicas não transmissíveis e de medicamentos em uso por pessoas idosas, estratificados pela presença de CT. Estudo SABE: São Paulo, 2015.....61
- Figura 8 - Proporção e intervalo de confiança 95% das classes farmacológicas utilizadas por pelo menos 5% das pessoas idosas, estratificadas pela presença de competições terapêuticas. Estudo SABE: São Paulo, 2015.....62
- Figura 9 - Proporção (%) dos tipos de competições terapêuticas por categorias de fragilidade. Estudo SABE: São Paulo, 2015.....63
- Figura 10 - Distribuição (%) de idosos com competições terapêuticas segundo classificação de fragilidade. Estudo SABE: São Paulo, 2015.....63

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Componentes do fenótipo de fragilidade	23
Quadro 2 - Seções dos questionários do Estudo SABE, nos anos de 2000 e 2015.....	36
Quadro 3 - Pontos de corte para definição dos critérios do fenótipo de fragilidade. Estudo SABE, 2015.....	39
Quadro 4 - Variáveis independentes selecionadas para a pesquisa e categorização.....	41
Quadro 5 - Classificação de medicamentos, pelo primeiro nível do código ATC.....	43
Quadro 6 - Questões do Estudo SABE utilizadas para definição das DCNT envolvidas em CT.....	45

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Distribuição (%) das pessoas idosas segundo características sociodemográficas e clínicas, total e estratificada por sexo. Estudo SABE: Município de São Paulo, 2015.....49
- Tabela 2 - Distribuição (%) e características das pessoas idosas conforme fenótipo de fragilidade. Estudo SABE: São Paulo, 2015..... 51
- Tabela 3 – Proporção das classes farmacológicas utilizadas por pelo menos 3% dos indivíduos, total e estratificadas por classificação de fragilidade, segundo classificação farmacológica ATC. Estudo SABE: São Paulo, 2015.....56
- Tabela 4 - Distribuição (%) e características das pessoas idosas conforme presença de competição terapêutica. Estudo SABE: São Paulo, 2015.....58
- Tabela 5 - Proporção (%) das competições terapêuticas mais prevalentes e percentual de medicamentos mais envolvidos, total e em pessoas idosas frágeis. Estudo SABE: São Paulo, 2015.64
- Tabela 6 - Análises univariadas de regressão logística multinomial para associação com o fenótipo de fragilidade, para variáveis com valor-p $\leq 0,20$. Estudo SABE: São Paulo, 2015..... 65
- Tabela 7 - Modelo de regressão logística multinomial ajustado para associação com o fenótipo de fragilidade em pessoas idosas. Estudo SABE: São Paulo, 2015.....67

LISTA DE SIGLAS

ABVD	Atividades básicas de vida diária
AIVD	Atividades instrumentais de vida diária
AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
ARA	Antagonista do receptor de angiotensina
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CES-D	<i>Center for Epidemiological Studies - Depression</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COX	Ciclo-oxigenase
CT	Competição terapêutica
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DP	Desvio-padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
ECA	Enzima conversora de angiotensina
GPC	Guias de prática clínica
HPB	Hiperplasia prostática benigna
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	<i>Physical Activity Questionnaire</i>
ISRS	Inibidor seletivo da receptação de serotonina
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MPI	Medicamentos potencialmente inapropriados
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>

PNAUM	Pesquisa Nacional de Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos
SABE	Saúde, bem-estar e envelhecimento
SPPB	<i>Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 ENVELHECIMENTO E O USO DE MEDICAMENTOS POR PESSOAS IDOSAS	17
2.2 FRAGILIDADE EM PESSOAS IDOSAS.....	20
2.3 MULTIMORBIDADE E COMPETIÇÕES TERAPÊUTICAS	26
3 OBJETIVOS	31
3.1 OBJETIVO GERAL	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4 MÉTODOS	32
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E POPULAÇÃO	32
4.2 ESTUDO SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO (SABE)	32
4.3 COLETA DE DADOS	37
4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO	37
4.4.1 Variável dependente - Fragilidade	37
4.4.2 Variáveis independentes	40
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	46
4.6 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	47
5 RESULTADOS	48
5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	48
5.2 FRAGILIDADE E USO DE MEDICAMENTOS.....	51
5.3 COMPETIÇÕES TERAPÊUTICAS	57
5.4 ANÁLISE DE REGRESSÃO MULTINOMIAL	65
6 DISCUSSÃO	69
7 CONCLUSÕES	86
REFERÊNCIAS	87
APÊNDICE	102

1 INTRODUÇÃO

A população mundial vem demonstrando uma transição demográfica acelerada nos últimos anos, resultando no aumento significativo da parcela de indivíduos idosos (MITCHELL e WALKER, 2020). Essa modificação, somada ao avanço das tecnologias em saúde e o aumento da expectativa de vida, ocasiona a elevação da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e o crescente uso de medicamentos (WHO, 2017; WHO, 2019; WHO, 2021).

Estudos estimam que, entre 2015 e 2050, a proporção de pessoas idosas no mundo aumentará de 12 para 22% (WHO, 2021). Essa transição reforça a importância da atenção ao envelhecimento saudável e da adoção de medidas para fomentá-lo, por meio de políticas públicas e práticas em saúde, para que as necessidades e demandas da população com 60 anos e mais sejam adequadamente atendidas (BEARD *et al.*, 2016).

O aumento da proporção de pessoas idosas é acompanhado pelo crescimento acelerado da prevalência de fragilidade (HOOGENDIJK *et al.*, 2019). Esta, por sua vez, é uma síndrome multifatorial ocasionada pela redução progressiva das reservas e resistência a agentes estressores em pessoas idosas, e instala-se provocando o declínio funcional e predispondo esses indivíduos a incapacidades, dependência e maior vulnerabilidade (HOOGENDIJK *et al.*, 2019; FRIED *et al.*, 2001; MORLEY *et al.*, 2013). Os resultados desta síndrome entre as pessoas idosas incluem maiores riscos à saúde, comprometendo sua independência e autonomia, com consequente aumento nos custos em saúde e a necessidade do uso de mais medicamentos (KOJIMA *et al.*, 2016; SHAMLIYAN *et al.*, 2013; HAJEK *et al.*, 2018; NWADIUGWU, 2020).

Assim como em pessoas idosas que apresentam múltiplas doenças crônicas e síndrome de fragilidade, o uso de medicamentos tem sido necessário e benéfico em inúmeras condições clínicas na população em geral. O surgimento e a expansão das indústrias de medicamentos nas últimas décadas, assim como o avanço da pesquisa científica e clínica, contribuíram para a maior disponibilidade de diversas alternativas terapêuticas na sociedade atual. Esse crescimento possibilitou a realização de

intervenções mais efetivas em várias condições clínicas, tornando os medicamentos a tecnologia em saúde mais empregada atualmente (WIEDENMAYER *et al.*, 2006; FREITAS *et al.*, 2006).

A farmacoterapia adequada e o uso seguro de medicamentos são fundamentais para o manejo das DCNT, contribuindo com a melhor qualidade de vida e favorecendo o envelhecimento saudável (BRASIL, 2018). O uso de medicamentos, entretanto, envolve não apenas a sua prescrição, mas a percepção do indivíduo em relação ao tratamento e à sua condição de saúde, ao meio em que está inserido, a sua capacidade em ter autonomia e independência em relação à farmacoterapia, além de outras questões que envolvem seu cuidado em saúde. Embora traga resultados benéficos à população, o uso de medicamentos, quando realizado de modo inadequado, pode resultar em inefetividade terapêutica e ocorrência de eventos negativos e graves ao indivíduo que o utiliza, predispondo a efeitos adversos e podendo prejudicar seu adequado tratamento (NASCIMENTO *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2016).

A elevada prevalência de DCNT na população idosa induz a presença de duas ou mais doenças concomitantes, caracterizando a multimorbidade (PEARSON-STUTTARD, EZATTI e GREGG, 2019). Esse perfil demanda o uso de múltiplos medicamentos, que podem, eventualmente, afetar de forma negativa uma condição clínica também existente, à qual não foi diretamente aplicado. Estas interações fármaco-doença, definidas como competições terapêuticas (CT), podem levar a prejuízos à saúde das pessoas idosas por interferir em outra doença coexistente, embora ainda sejam pouco estudadas (MOLINO, 2018).

Alguns estudos descrevem a associação entre fragilidade e a presença de polifarmácia (NWADIUGWU, 2020; BOLINA *et al.*, 2019). Entretanto, ainda não se sabe a relação e o perfil de CT em pessoas idosas conforme o fenótipo desta síndrome. Até o presente momento, é desconhecido o desenvolvimento de pesquisas que avaliem a associação de CT à fragilidade de pessoas idosas.

Estudos envolvendo o perfil do uso de medicamentos na população idosa comumente associam o número de medicamentos a diferentes desfechos (CARVALHO *et al.*, 2012; RAMOS *et al.*, 2016). Entretanto, devido à maior prevalência de múltiplas doenças crônicas, a avaliação exclusivamente pela polifarmácia (definida

comumente como o uso de cinco ou mais medicamentos) pode não refletir as particularidades da farmacoterapia em indivíduos com 60 anos ou mais (MASNOON *et al.*, 2017). Assim, a definição de aspectos adicionais associados ao uso de medicamentos pelas pessoas idosas, como, por exemplo, as CT, assim como a sua associação com a síndrome de fragilidade, pode elucidar os fatores que envolvem o tratamento medicamentoso capazes de influenciar na qualidade de vida e na farmacoterapia adequada voltada a esta população. Além disso, este campo de estudo auxilia com subsídios para a elaboração de práticas, políticas e condutas que fortaleçam o uso seguro de medicamentos, o melhor manejo das DCNT e a redução da ocorrência de fragilidade em pessoas idosas induzida pela farmacoterapia inadequada.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ENVELHECIMENTO E O USO DE MEDICAMENTOS POR PESSOAS IDOSAS

O envelhecimento populacional é uma realidade mundial. Em 2018, o número de pessoas com 65 anos ou mais superou o de crianças menores de cinco anos pela primeira vez, e em 2022, o número de pessoas idosas no mundo tornou-se três vezes maior do que há cerca de 40 anos. Em 2050, estima-se que a população idosa mundial será composta por cerca de 1,6 bilhão de pessoas, sendo esperado na América Latina e Caribe um aumento de 9% em 2022 para 19% em 2050 neste grupo etário (UNITED NATIONS, 2022). No Brasil, o número de pessoas com 60 anos ou mais elevou-se de 22,3 para 31,2 milhões entre 2012 e 2021, aumento de quase 40% em 10 anos (IBGE, 2022).

A transição epidemiológica da população brasileira ocorre em um contexto de desigualdades, com condições econômicas, sociais e de saúde inadequadas, predispondo assim ao envelhecimento associado a desfechos adversos (BARROS e GOLDBAUM, 2018; MIRANDA *et al.*, 2016). As modificações demográficas ocasionam diversas consequências, dentre elas o aumento da prevalência de DCNT. Além disso, as mudanças no perfil populacional desafiam os sistemas de saúde e demandam mudanças em diversos aspectos da sociedade, de modo a proporcionar o atendimento adequado às suas necessidades (MIRANDA *et al.*, 2016).

O envelhecimento populacional se deve a um conjunto de fatores epidemiológicos, os quais levam às mudanças nas proporções das faixas etárias: a redução das taxas de mortalidade e da taxa de natalidade e o aumento da expectativa de vida (WHO, 2015; VASCONCELOS e GOMES, 2012). As consequências dessas alterações são a desaceleração do crescimento populacional e a inversão da pirâmide populacional, com aumento acelerado do percentual de idosos no país e no mundo.

A elevada prevalência de DCNT tornou-se uma das principais prioridades em saúde no Brasil e apresenta grande impacto na mortalidade (PASSOS *et al.*, 2020;

SCHMIDT *et al.*, 2011). Conseqüentemente, pessoas idosas com doenças crônicas demandam o uso contínuo de medicamentos, contribuindo com o controle destas condições clínicas e com uma melhor qualidade de vida. Assim, associado ao envelhecimento populacional e ao aumento da prevalência de DCNT, está o crescimento cada vez mais acentuado do uso de medicamentos pela população idosa (TAMEZ-PEÑA *et al.*, 2014).

Estima-se que pessoas acima de 65 anos recebam cerca de 25 a 50% de todas as prescrições medicamentosas, o que as torna o grupo etário mais medicalizado da sociedade (MILTON *et al.*, 2008). Entretanto, o uso de medicamentos por idosos deve ser avaliado com cautela, visto que esse grupo possui alterações fisiológicas e estruturais (como redução da velocidade de absorção, alterações na composição corporal, diminuição do metabolismo hepático e da função renal) que resultam em modificações farmacocinéticas, aumentando sua vulnerabilidade a eventos adversos e predispondo-os a maiores riscos (TAMEZ-PEÑA *et al.*, 2014; CHO *et al.*, 2011; BOWIE e SLATTUM, 2007). Cerca de 6 a 12% das admissões hospitalares entre idosos são resultado de eventos adversos associados ao uso de medicamentos (NAIR *et al.*, 2016).

A avaliação do perfil do uso de medicamentos e seus fatores associados permitem a identificação de um panorama epidemiológico, não apenas dos padrões de tratamento farmacológico, mas das doenças e desfechos que acometem os indivíduos idosos e outras características desta faixa etária, além de fornecer uma perspectiva sobre a própria assistência à saúde (MOREIRA *et al.*, 2020). Silva *et al.* (2012), por meio de estudo que utilizou dados obtidos por inquérito postal a três mil pessoas com 60 anos ou mais de diversas regiões do Brasil, identificaram que os medicamentos mais utilizados por idosos participantes pertenciam às classes que atuam no sistema cardiovascular (30,4%), sistema nervoso (16,8%) e do trato alimentar/metabolismo (15,0%). Dos idosos que compuseram a amostra, 83% utilizavam algum medicamento (SILVA *et al.*, 2012).

A presença de polifarmácia é frequente entre idosos, e está associada, dentre outros fatores, à idade maior ou igual a 75 anos, autoavaliação de saúde regular ou ruim e presença de hipertensão, diabetes, doença reumática ou problemas cardíacos (CARVALHO *et al.*, 2012; PEREIRA *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2017). Por meio de

entrevista a uma amostra de base populacional composta por 1.115 idosos com 65 anos e mais, Carvalho *et al.* (2012) identificaram que 36% dos idosos na cidade de São Paulo faziam uso de cinco ou mais medicamentos em 2006.

A prevalência de polifarmácia também foi determinada pela Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), estudo composto por amostra populacional representativa dos municípios brasileiros urbanos. A presença de polifarmácia foi de 18,1% em idosos acima de 65 anos, quase o dobro da prevalência encontrada na população geral (9,4%) (NASCIMENTO *et al.*, 2017). Ramos *et al.* (2016) demonstrou, também com dados da PNAUM, que 93,0% dos idosos utilizavam pelo menos um medicamento para doenças crônicas.

A polifarmácia também foi associada ao aumento da mortalidade em idosos (GÓMEZ *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2022), e predispõe ao uso de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) (CASSONI *et al.*, 2014; NASCIMENTO *et al.*, 2015). O uso de MPI, que está associado a potencial risco de eventos adversos, superando os benefícios clínicos, também é frequente na população idosa, e apresenta associação com o aumento de quedas, declínio cognitivo, aumento do uso dos serviços de saúde, hospitalizações e custos associados ao cuidado (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2023; FU e CHRISTENSEN, 2004; JUNGO *et al.*, 2021; XING *et al.*, 2019; MASUMOTO *et al.*, 2018; HYTTINEN *et al.*, 2016).

Em estudo com amostra representativa da população idosa (60 anos ou mais) da região metropolitana de Belo Horizonte, 43,3% dos idosos faziam uso de MPI (NASCIMENTO *et al.*, 2015). O uso de pelo menos um MPI aumentou o risco de morte em 44% (*Hazard ratio*: 1,44; IC95%: 1,21-1,71) quando comparado a idosos que não utilizavam estes medicamentos, em coorte composta por amostra representativa da população com 60 anos ou mais de Bambuí. Os antipsicóticos foram a classe mais associada à mortalidade neste grupo (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

Diante dos avanços no desenvolvimento de medicamentos, da crescente disponibilidade de alternativas terapêuticas e dos benefícios e riscos que envolvem sua aplicação em idosos, medidas devem ser adotadas para favorecer o uso adequado de medicamentos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o uso racional de medicamentos como aquele em que as pessoas recebem os

medicamentos apropriados para as suas necessidades, nas doses suficientes para que o efeito desejado ocorra, em período de tempo adequado e com o menor custo para ele e para a comunidade (WHO, 2002). A prescrição inadequada e o uso indiscriminado de medicamentos por idosos predispõe à ocorrência de problemas relacionados ao uso de medicamentos, os quais são associados ao aumento de morbidades e mortalidade neste grupo (SOLA *et al.*, 2020; NASCIMENTO *et al.*, 2011). Dentre os problemas que envolvem o uso de medicamentos por idosos, é frequente os que comprometem a segurança do tratamento, que podem ser resultado, por exemplo, do emprego de doses elevadas, uso de MPI, ocorrência de reações adversas e presença de interações medicamentosas (NASCIMENTO *et al.*, 2011).

Deste modo, é fundamental a instituição de práticas que promovam a otimização da farmacoterapia em idosos, a fim de se obter os melhores resultados farmacoterapêuticos com os menores riscos. O conhecimento dos fatores clínicos e demográficos que interferem na farmacoterapia aplicada à população com 60 anos ou mais potencializa a aplicação de práticas capazes de aprimorar os resultados obtidos com o uso dos medicamentos (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

2.2 FRAGILIDADE EM PESSOAS IDOSAS

O ser humano é submetido a diversas mudanças ao longo do seu processo de envelhecimento, tanto biológicas quanto psicossociais, as quais podem resultar no aumento da sua vulnerabilidade e predispô-lo à maior ocorrência de desfechos negativos. Dentre os desfechos que podem acometer às pessoas idosas, está a síndrome de fragilidade, que pode acarretar em eventos adversos à saúde, aumento de morbidades e mortalidade, assim como prejuízos na qualidade de vida destes indivíduos (FEDARKO, 2011).

Ofori-Asenso *et al.* (2019) estimaram, por meio de revisão sistemática e meta-análise realizada com 46 estudos observacionais envolvendo mais de 120 mil idosos de 28 países, a incidência global de fragilidade e pré-fragilidade em 43,4 e 150,6 novos casos por 1000 indivíduos-ano, respectivamente. O perfil crescente da

prevalência de pessoas idosas frágeis na população reforça a importância de se implementar ações, políticas públicas e desenvolvimento de pesquisas científicas capazes de fortalecer o conhecimento e atuação à saúde da pessoa idosa e a redução de fatores que a predisõem à tal consequência. Além disso, o acelerado envelhecimento da população e o conseqüente aumento do grupo com idade mais avançada podem elevar o número de pessoas idosas frágeis, uma vez que é conhecida sua maior prevalência em indivíduos mais longevos (FRIED *et al.*, 2001).

A fragilidade é uma síndrome multifatorial caracterizada pela redução progressiva de reservas e resistência a fatores estressores. Estas modificações são resultado de declínios cumulativos nas funções orgânicas, tornando o indivíduo mais vulnerável e predispondo-o a eventos adversos (FRIED *et al.*, 2001; CLEGG *et al.*, 2013). Entretanto, além do componente biológico, a síndrome de fragilidade envolve outros elementos, como os sociais, psicológicos, ambientais e econômicos (FARIÁS-ANTÚNEZ e FASSA, 2014).

A presença de fragilidade expõe o idoso a maiores riscos de quedas, hospitalização, institucionalização, declínio funcional, morbidades e óbito precoce (PINHEIRO *et al.*, 2020; DUARTE *et al.*, 2018; FHON *et al.*, 2018). Além disso, alguns fatores estão mais associados à ocorrência de fragilidade, como a idade mais avançada, sexo feminino, renda insuficiente, baixo nível de escolaridade, institucionalização, multimorbidade, percepção negativa de saúde, declínio cognitivo, comprometimento funcional e uso de medicamentos (ROHRMANN, 2020; FHON *et al.*, 2018; HANLON *et al.*, 2018; VIEIRA *et al.*, 2013; MOREIRA e LOURENÇO, 2013; PEGORARI e TAVARIS, 2014).

O desequilíbrio homeostático ocasionado pelas modificações fisiológicas no idoso resulta no mecanismo que induz a ocorrência de fragilidade (LIPSITZ, 2002). A síndrome de fragilidade constitui um processo fisiopatológico específico, que envolve o desequilíbrio na rede de regulação dos sistemas do organismo, os quais estão inter-relacionados. Sendo assim, quando o organismo é exposto a um agente estressor, sua capacidade compensatória e de reserva estará defasada, comprometendo sua manutenção homeostática. O indivíduo passa então a responder inapropriadamente a agentes estressores, levando a um declínio global e predispondo-o à ocorrência de desfechos associados à fragilidade (LIPSITZ, 2002; DUARTE e LEBRÃO, 2013).

Por meio da descrição do ciclo que ocasiona esta síndrome, Fried *et al.* (2001) propuseram um fenótipo composto por cinco características, as quais são utilizadas como um importante método para determinar a fragilidade em idosos. O Fenótipo de Fragilidade de Fried compreende os sinais e sintomas que estão interligados e prevalentes em idosos frágeis, e é composto por: 1) perda de peso não intencional, 2) exaustão, 3) diminuição da força, 4) redução da velocidade de marcha, 5) baixo nível de atividade física (Quadro 1) (FRIED *et al.*, 2001).

Quadro 1 – Componentes do fenótipo de fragilidade.

Componente	Definição
Perda de peso não intencional	Autorrelato de perda de peso não intencional, avaliado como $\geq 4,5\text{kg}$ ou $\geq 5\%$ do peso corporal, comparado ao ano anterior.
Exaustão	Autorrelato de exaustão, definida por meio de questões do <i>Center Epidemiological Studies - Depression</i> (CES-D).
Diminuição da força	Avaliada pela força de prensão manual, com redução de pelo menos 20% em relação ao basal, ajustada por sexo e índice de massa corporal (IMC).
Redução da velocidade de marcha	Definida por meio do teste de caminhada de três metros, considerando-se os 20% da população com maior tempo de caminhada, ajustado por sexo e altura.
Baixo nível de atividade física	Quartil mais baixo de gasto calórico por semana, identificado para cada gênero.

Fonte: Fried *et al.*, 2001.

Desse modo, a presença de três ou mais destes componentes caracteriza pessoas idosas frágeis. Quando um ou dois dos componentes estão presentes, o indivíduo é classificado como pré-frágil, indicando maior risco de fragilização posterior. Fried *et al.* (2001) definem a fragilidade como uma condição progressiva e frequentemente crônica.

A presença de distintas ferramentas para classificação de fragilidade, assim como a dificuldade em estabelecer a definição desta síndrome na população, limitam os dados epidemiológicos sobre indivíduos frágeis. A prevalência de fragilidade em populações idosas da comunidade varia mundialmente entre 4 e 74,1%, e é influenciada conforme a prevalência de DCNT na população (LOURENÇO *et al.*, 2018; O´CAOIMH *et al.*, 2020; PINHEIRO *et al.*, 2020; ROHRMANN, 2020; STRANDBERG *et al.*, 2011). No Brasil, as estimativas de pessoas idosas com fragilidade variam entre 6,7 e 74,1% em alguns estudos, com variações em diferentes localidades e métodos empregados na avaliação desta síndrome (LOURENÇO *et al.*, 2018; ANDRADE *et al.*, 2018; MELO *et al.*, 2020; SOUSA *et al.*, 2011; FILHO *et al.*, 2020). O elevado percentual de pessoas idosas frágeis reafirma seu impacto na população atual e na saúde deste grupo etário.

Um estudo longitudinal realizado por Duarte *et al.* (2018) determinou a ocorrência de fragilidade e seus fatores associados em pessoas idosas do município de São Paulo entre os anos 2006 e 2010. Foram utilizados os dados de indivíduos acompanhados no Estudo Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento (SABE). Ao final do período de avaliação, a prevalência de fragilidade aumentou de 8,5 para 9,8%, com maior progressão de pessoas idosas pré-frágeis para frágeis do que as não-frágeis. Idade acima de 80 anos, comprometimento funcional, declínio cognitivo e hospitalização no ano anterior à entrevista foram os fatores associados à presença de fragilidade ou pré-fragilidade (DUARTE *et al.*, 2018).

Os riscos que envolvem a aplicação de intervenções em saúde, como o uso de medicamentos, são amplamente evidenciados e podem estar associados a diversos desfechos indesejáveis em saúde, especialmente na população idosa. O uso de medicamentos demonstrou-se associado à ocorrência de fragilidade em pessoas idosas. A presença de polifarmácia, caracterizada como o uso de cinco ou mais medicamentos, tem sido comumente identificada em indivíduos pré-frágeis e frágeis (MASNOON *et al.*, 2017; PAZAN *et al.*, 2021).

Palmer *et al.* (2019) determinaram, por meio de revisão sistemática e meta-análise composta por 37 estudos, o percentual de polifarmácia de 47% (IC95%: 33-61) e 59% (IC95%: 42-76) em indivíduos pré-frágeis e frágeis, respectivamente. Além disso, os autores identificaram que indivíduos não frágeis com polifarmácia tinham

chance significativamente maior de se tornarem pré-frágeis (*Odds ratio* - OR: 1,30; IC95%: 1,12-1,51), indicando que o uso de cinco ou mais medicamentos pode favorecer o desenvolvimento do fenótipo de fragilidade.

A maioria dos estudos que tratam do uso de medicamentos e sua associação à fragilidade aborda a exposição à polifarmácia (REALLON *et al.*, 2020; GUTIÉRREZ-VALENCIA *et al.*, 2018; PALMER *et al.*, 2019; PAZAN *et al.*, 2021). Reallon *et al.* (2020) avaliaram a associação entre a exposição a medicamentos e a fragilidade em 403 indivíduos franceses com 65 anos ou mais. Destes, 44,7% possuíam polifarmácia e 17,1% em polifarmácia excessiva (uso de 10 ou mais medicamentos). Ambas foram associadas à fragilidade em modelo de regressão logística, com razão de chances de 2,18 (IC95%: 1,03-4,22) e 2,72 (IC95%: 1,01-7,37), respectivamente. Em revisão sistemática, Gutiérrez-Valencia *et al.* (2018), confirmaram a associação significativa entre a fragilidade e o número elevado de medicamentos em uso, sugerindo que a redução da polifarmácia pode ser uma estratégia para prevenção e manejo da síndrome de fragilidade.

A associação entre a presença de fragilidade em pessoas idosas e o uso de MPI, como anticolinérgicos, benzodiazepínicos e antipsicóticos, também foi demonstrada (MUHLACK *et al.*, 2019). A exposição combinada de anticolinérgicos e medicamentos sedativos resultou em mais de três vezes (OR: 3,54; IC95%: 1,47-8,5) a chance de fragilidade em pessoas com 65 anos ou mais que viviam na comunidade (REALLON, 2020). Em estudo longitudinal que acompanhou inicialmente 9.355 pessoas idosas com idade entre 77 e 82 anos por 14 anos, foi evidenciado que 74,2% dos indivíduos frágeis deste estudo utilizavam três ou mais MPI, incluindo benzodiazepínicos, inibidores da bomba de prótons e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE). As idosas frágeis tiveram 2% mais risco de usarem MPI ao final do estudo (OR: 1,02; IC95%: 1,01-1,03) (THIRUCHELVAM *et al.*, 2021).

Além da associação do uso de medicamentos com a fragilidade, deve-se ressaltar que a presença dessa síndrome na pessoa idosa também influencia em diversos fatores associados à farmacoterapia. Dentre estes, estão as modificações no perfil farmacocinético (por alterações na composição corporal e redução das funções orgânicas, como hepática, renal e gastrointestinal) e farmacodinâmico (por alterações nas sensibilidades a receptores), o risco de toxicidade, a predisposição a

reações adversas potenciais e alterações no efeito terapêutico esperado com o tratamento medicamentoso (GUTIÉRREZ-VALENCIA *et al.*, 2018; OLIVEIRA; CORRADI, 2018). O surgimento de fragilidade pode ainda afetar o modo como a pessoa idosa lida com o uso diário dos medicamentos, uma vez que esta síndrome, por resultar em incapacidades, pode afetar a realização de atividades de vida diária, dentre estas a manutenção do tratamento medicamentoso adequado (KOJIMA, 2017).

A fragilidade é potencialmente prevenível por meio do controle dos fatores predisponentes já conhecidos. Sendo assim, é fundamental a elaboração e implantação de medidas que visem evitar ou desacelerar o desenvolvimento de fatores capazes de tornar um indivíduo frágil, especialmente considerando-se o uso de múltiplos medicamentos e a presença de diversas condições crônicas (HOOGENDIJK *et al.*, 2019).

2.3 MULTIMORBIDADE E COMPETIÇÕES TERAPÊUTICAS

O número de pessoas idosas com múltiplas doenças é elevado na população, e é consequência do aumento cada vez mais pronunciado da prevalência de doenças crônicas, influenciado também pelo aumento da expectativa de vida. A multimorbidade é definida como a presença de duas ou mais doenças crônicas em um mesmo indivíduo, e está associada a eventos negativos na população, incluindo a redução da qualidade de vida e o risco aumentado de hospitalizações e morte (FORTIN *et al.*, 2012; BARNETT *et al.*, 2012; NUNES *et al.*, 2016).

As multimorbidades estão presentes em grande parte da população idosa, atingindo pelo menos metade desta (BARNETT *et al.*, 2012). Em estudo realizado por meio de entrevistas a 1.593 pessoas idosas no sul do Brasil, 81,3% (IC95% 79,3-83,3) delas apresentavam multimorbidade. A prevalência foi maior em indivíduos mais longevos (83,3% em pessoas com 75 anos ou mais), do sexo feminino (82,1%, vs 67,3% em homens), acamados (92,7%, vs 80,3% em não acamados) e que não possuíam plano privado de saúde (64,6%, vs 35,4% que possuíam plano de saúde) (NUNES *et al.*, 2015).

Em outro estudo transversal de base nacional da população brasileira não institucionalizada, 67,8% (IC95%: 65,6-69,9) dos 9412 participantes possuíam duas ou mais doenças crônicas. A média de idade foi de 62,9 anos, e foi observada a elevação do número de morbidades conforme o aumento da idade. As condições mais frequentes foram hipertensão arterial (52,2%), problemas de coluna (40,8%) e hipercolesterolemia (30,5%). A ocorrência de três ou mais doenças foi 66% maior em indivíduos com 80 anos ou mais, quando comparados àqueles com 50 a 59 anos (IC95% 50-83) (NUNES *et al.*, 2018).

Diversas combinações de problemas de saúde podem estar presentes em pessoas idosas com multimorbidade (NUNES *et al.*, 2015; NUNES *et al.*, 2018; BARNETT *et al.*, 2012). Em coorte retrospectiva para avaliação de multimorbidades em indivíduos adscritos na atenção primária, evidenciou-se que as condições mais prevalentes foram hipertensão (18,2%), depressão ou ansiedade (10,3%) e dor crônica (10,1%) (CASSELL *et al.*, 2018). Nunes *et al.* (2018), em estudo de base nacional, identificou como pares de doenças mais prevalentes a hipertensão e problema na coluna (23,2%), hipertensão e colesterol elevado (18,9%) e hipertensão e catarata (14,8%), sendo problema de coluna e hipertensão as condições mais presentes em multimorbidade.

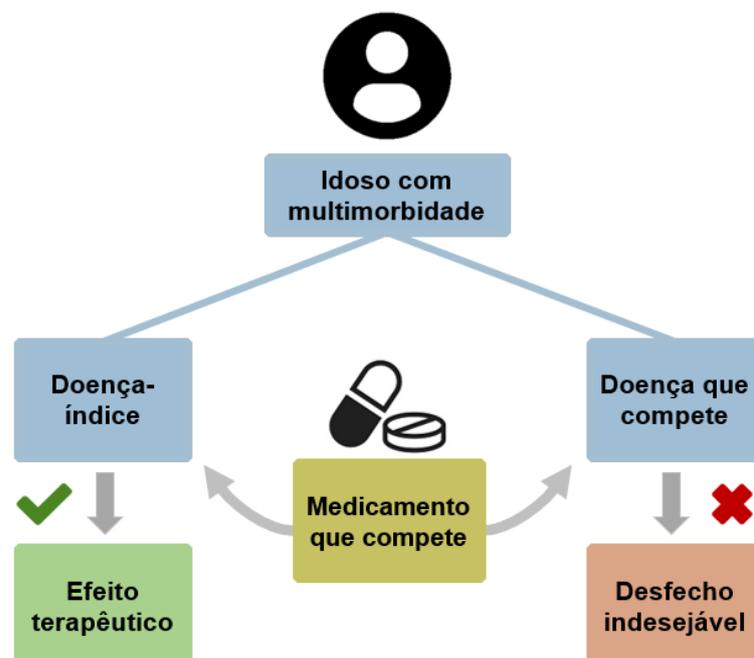
A presença de múltiplas doenças em pessoas idosas, associada a modificações ocasionadas pelo processo de envelhecimento, frequentemente demanda a utilização de múltiplos medicamentos para tratamento e controle, o que justifica, inclusive, a alta prevalência de polifarmácia nesta população (ROCHON *et al.*, 2021). O emprego de medicamentos e seu uso seguro constituem fatores cruciais para a manutenção da saúde na maioria dos idosos com multimorbidade (ROCHON *et al.*, 2021).

Entretanto, a presença de múltiplas doenças e o uso de vários medicamentos aumentam a complexidade do cuidado em saúde desses indivíduos, podendo predispor-los a riscos, além de induzir desfechos indesejáveis. Desta forma, um determinado medicamento utilizado para tratar uma condição clínica pode afetar negativamente outra doença pré-existente na pessoa idosa, dificultando seu manejo e/ou predispondo-a a efeitos negativos (MOLINO, 2018).

A influência de um medicamento aplicado em uma determinada doença de forma adversa a outra condição coexistente é definida como competição terapêutica (CT). Classificada como uma interação medicamento-doença, a CT é caracterizada pela presença de uma doença-índice, a qual o medicamento (que compete) é aplicado, e a doença que compete é afetada negativamente pelo medicamento (MARKUN *et al.*, 2014; LORGUNPAI *et al.*, 2014).

Deste modo, a CT é caracterizada por três componentes: a doença-índice, para a qual é empregado o medicamento que compete; a doença que compete, que coexiste com a doença-índice e é afetada de forma negativa pelo medicamento que compete; e o medicamento que compete, que é adequadamente indicado para a doença-índice, mas influencia negativamente na doença que compete (Figura 2) (MARKUN *et al.*, 2014; LORGUNPAI *et al.*, 2014). Estes três componentes constituem a presença de uma CT. Sendo assim, por definição, este evento ocorre em pessoas idosas que possuem pelo menos duas DCNT (a doença-índice e a doença que compete). Isto não exclui, entretanto, a presença de outros tipos de interações medicamento-doença no indivíduo.

Figura 2 – Componentes de uma competição terapêutica.



Fonte: Adaptado de Molino, 2018.

Por exemplo, uma pessoa idosa pode apresentar uma CT quando utiliza um anti-inflamatório não esteroidal (medicamento que compete) para tratamento de uma doença osteoarticular (doença-índice) na presença de hipertensão (doença que compete). Este idoso, que possui multimorbidade (já que tem duas DCNT – doença osteoarticular e hipertensão), pode apresentar dificuldade no controle da hipertensão devido ao uso do AINE, como consequência de uma CT. Isto ocorre devido à inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX) induzida pelo medicamento, o que, por meio da inibição da produção de prostaglandinas e elevação de aldosterona, favorece a retenção de sódio e redução da vasodilatação renal, mecanismos que induzem o aumento da pressão arterial (WONGRAKPANICH *et al.*, 2018).

Ainda que seja conhecido o impacto negativo do uso de medicamentos que afetam outras doenças pré-existentes, os estudos que descrevem a presença de CT em pessoas idosas são escassos. Apesar disso, estes revelam sua elevada prevalência nesta população. Em estudo transversal realizado com 5.815 idosos (≥ 65 anos), 22,6% receberam pelo menos um medicamento que poderia afetar negativamente outra doença coexistente (LORGUNPAI *et al.*, 2014). As CT mais prevalentes foram o uso de inibidores de COX-2 na presença de hipertensão e osteoartrite (39,7%); alfa/beta bloqueadores na presença de diabetes e hipertensão (23,8%); e betabloqueadores não-seletivos, alfa/beta bloqueadores, beta-agonistas e corticosteroides na presença de hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (14,6%) (LORGUNPAI *et al.*, 2014).

Schmidt-Mende *et al.* (2020) avaliaram a presença de interações medicamento-doença em pessoas idosas, sendo evidenciada a predominância de interações envolvendo AINE e hipertensão (SCHMIDT-MENDE *et al.*, 2020). Embora demonstrem resultados relevantes sobre a presença de CT em pessoas idosas na comunidade, este e outros estudos não apresentam seus fatores associados em idosos.

Em estudo que avaliou a presença de CT na população geral acompanhada em Unidades Básicas de Saúde, Arcanjo *et al.* (2021) verificaram que 63,8% dos indivíduos com CT eram pessoas idosas. Dentre as CT mais prevalentes, verificou-se: o uso de beta-bloqueadores na presença de hipertensão e diabetes (37,2%);

antipsicóticos em indivíduos que apresentavam depressão e hipercolesterolemia (7,6%); e uso de alfa/beta-bloqueadores na presença de insuficiência cardíaca e diabetes (6,9%) (ARCANJO *et al.*, 2021).

Molino (2018) descreveu a prevalência de CT e seus fatores associados em idosos participantes do Estudo SABE, na onda de 2015. Por meio de guias de prática clínica com alta qualidade, foram definidas as CT para identificação na amostra estudada. A presença de CT foi identificada em 13,2% das pessoas idosas, sendo 21,4% entre aqueles com multimorbidade. A presença de CT foi associada à polifarmácia, hospitalização no último ano, queda no último ano e pior autoavaliação de saúde. Não foi avaliada a associação de CT com fragilidade (MOLINO, 2018).

Diante da prevalência prévia de CT em pessoas idosas e sua associação com desfechos negativos, é pertinente a avaliação da presença de CT conforme o fenótipo de fragilidade. Esta avaliação é necessária, especialmente considerando-se que esta síndrome pode ser desencadeada e/ou agravada por diversos agentes agressores ao indivíduo, incluindo aqueles associados ao uso de medicamentos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a ocorrência de competições terapêuticas conforme os fenótipos de fragilidade e avaliar a associação entre a presença de competições terapêuticas e a fragilidade em pessoas idosas do município de São Paulo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil do uso de medicamentos pelas pessoas idosas;
- Identificar a prevalência e as características de competições terapêuticas na população idosa do município de São Paulo;
- Determinar os tipos de competições terapêuticas prevalentes conforme fenótipos de fragilidade;
- Identificar as características do uso de medicamentos e síndrome de fragilidade nos indivíduos do estudo.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Foi realizado um estudo transversal, analítico, de base populacional, com análise quantitativa, por meio de dados provenientes do Estudo SABE. O Estudo SABE acompanha longitudinalmente indivíduos com 60 anos ou mais, com a realização de entrevistas por meio de questionário estruturado para a coleta de informações sobre a população idosa do município de São Paulo (LEBRÃO *et al.*, 2018).

O acompanhamento dos idosos pelo Estudo SABE objetiva a avaliação das suas características determinantes e condições de vida e saúde, e é composto por múltiplas coortes, desde o ano 2006 (LEBRÃO *et al.*, 2018). Para a presente pesquisa, utilizou-se o banco de dados proveniente das entrevistas realizadas no ano de 2015, composto pelas coortes A₁₅, B₁₅, C₁₅ e D₁₅. Esta é a onda mais recente do Estudo SABE, e compreende 1.224 idosos entrevistados, totalizados pelas quatro coortes.

A população estudada foi constituída por indivíduos com 60 anos ou mais, de ambos os sexos, residentes no município de São Paulo e que responderam à entrevista realizada no Estudo SABE no ano de 2015.

A pesquisa envolveu riscos mínimos por se tratar de uma análise quantitativa baseada em coleta e análise de banco de dados. Não foram divulgadas as informações confidenciais dos indivíduos, garantindo a confidencialidade e a privacidade dos registros dos participantes do estudo.

4.2 ESTUDO SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO (SABE)

O Estudo SABE se iniciou como um inquérito multicêntrico elaborado pela Organização Pan-Americana de Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS), sendo realizado em sete centros urbanos da América Latina e Caribe. No Brasil, o

estudo foi conduzido na cidade de São Paulo. Embora a cidade não fosse a que possuísse maior proporção de pessoas idosas no país, abriga o maior número absoluto de indivíduos nesta faixa etária. Além disso, os processos migratórios permitiram a constituição desta população com características mais diversificadas, o que também justifica a escolha deste centro urbano brasileiro para o estudo (LEBRÃO *et al.*, 2018).

Além de São Paulo, o estudo original também foi realizado em Bridgetown - Barbados, Buenos Aires - Argentina, Cidade do México - México, Havana - Cuba, Montevideu - Uruguai e Santiago - Chile, entre 1999 e 2000. Exclusivamente no Brasil, o estudo foi conduzido com múltiplas coortes até os dias atuais, com acompanhamento longitudinal das pessoas idosas e aplicação do questionário em períodos regulares (LEBRÃO e LAURENTI, 2005).

O Estudo SABE tem como objetivo avaliar o estado de saúde e as condições de vida da população com 60 anos ou mais, de modo a contribuir na saúde pública e auxiliar na projeção das necessidades deste grupo etário. O estudo se dá em um momento de acentuada transição epidemiológica e aumento da população idosa, não apenas no Brasil, mas em toda a América Latina. Como consequência, a elevada velocidade do envelhecimento populacional e sua prematuridade resultam no aumento considerável da demanda por serviços de saúde (LEBRÃO e DUARTE, 2003).

A população inicial do estudo foi constituída por indivíduos com 60 anos ou mais, residentes na área urbana da cidade de São Paulo no ano 2000 (coorte A). O Estudo SABE compreende uma pesquisa de base populacional, e, portanto, seus resultados são representativos da população idosa da cidade de São Paulo. Os indivíduos foram selecionados com estratificações de sexo e grupos etários. Na primeira coorte, foram coletados dados referentes a 2.143 pessoas idosas, sendo esta amostra constituída por dois segmentos: sorteio, com amostra probabilística totalizando 1.568 idosos; e 757 idosos residentes em distritos em que foram realizadas entrevistas anteriores, como estratégia para compensar a maior mortalidade de indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos, com o intuito de completar o número de entrevistas em pessoas nesta faixa etária (LEBRÃO e LAURENTI, 2005). Além disso, devido à maior mortalidade da população masculina,

a amostra foi ajustada, de modo a se igualar à população feminina (LEBRÃO e DUARTE, 2003).

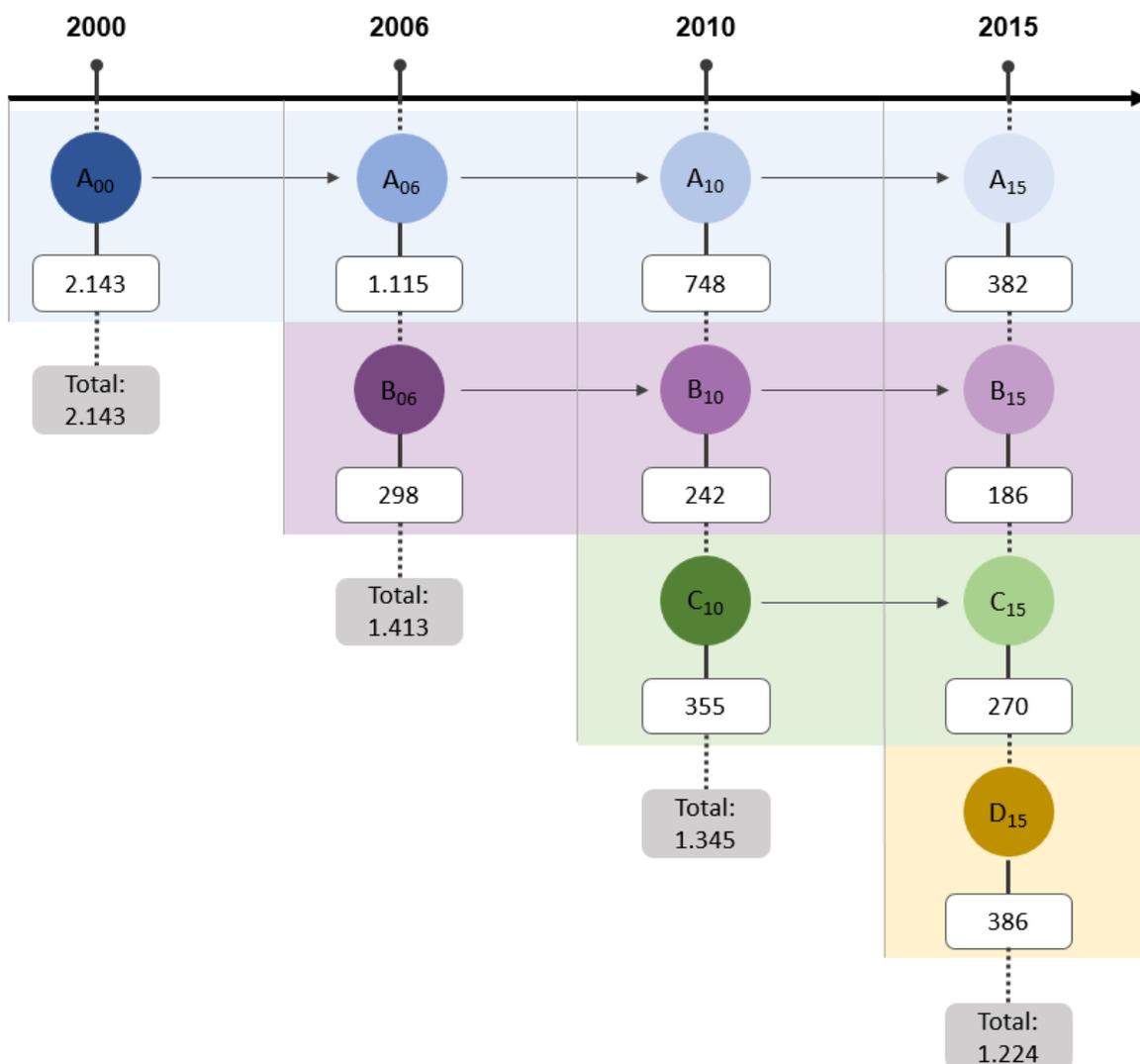
Para o sorteio dos domicílios participantes do estudo, foi realizada amostragem por conglomerados em dois estágios. A amostra de primeiro estágio foi obtida por meio do cadastro permanente de 72 setores censitários do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP). No segundo estágio, foram selecionados os domicílios próximos aos setores selecionados, ou dentro dos limites dos distritos, para complementar a amostra de pessoas com 75 anos ou mais (LEBRÃO e DUARTE, 2003).

De acordo com cada setor censitário ou com o percentual de pessoas idosas por faixa etária na população, os pesos amostrais foram calculados, para que a amostra fosse representativa da população com 60 anos ou mais de São Paulo (LEBRÃO e LAURENTI, 2005). A descrição completa do processo de amostragem e outros aspectos metodológicos do Estudo SABE podem ser acessados em <http://www.hygeia3.fsp.usp.br/sabe/>.

Após cinco anos do inquérito inicial, os idosos foram revisitados para nova entrevista, em 2006, o que concretizou o delineamento longitudinal do Estudo SABE. Dos 2.143 idosos inicialmente selecionados (Coorte A₀₀), 1.115 foram re-entrevistados em 2006, agora constituindo a coorte A₀₆. Esta coorte foi novamente entrevistada em 2010 (Coorte A₁₀) e 2015 (Coorte A₁₅) (LEBRÃO *et al.*, 2018). O desenho de múltiplas coortes do Estudo SABE está esquematizado na Figura 3.

A cada nova aplicação do inquérito, uma nova coorte foi acrescentada ao estudo, por meio de novos cálculos amostrais, com idosos da faixa etária de 60 a 64 anos, permitindo, deste modo, avaliar de forma adequada as mudanças em diversos aspectos na população idosa. Sendo assim, em 2006, além da entrevista à coorte A₀₆, também foi introduzida a coorte B₀₆, com 298 idosos de 60 a 64 anos. Posteriormente, em 2010, foram entrevistadas as coortes A₁₀ (n=748), B₁₀ (n=242) e C₁₀, recém introduzida à amostra e composta por 355 idosos. Em 2015, as coortes foram novamente entrevistadas, sendo denominadas A₁₅ (n=380), B₁₅ (n=187) e C₁₅ (n=271), assim como a nova coorte adicionada (Coorte D₁₅), com 386 idosos. Em 2015, a combinação das quatro coortes entrevistadas resultaram em uma amostra composta por 1.224 idosos (LEBRÃO *et al.*, 2018).

Figura 3 – Desenho do Estudo Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento, especificando as coortes de cada ano e o número de pessoas idosas em cada uma delas.



Fonte: Estudo SABC, 2015.

Para cada novo ciclo de entrevistas, os indivíduos inseridos nas coortes eram localizados por meio dos endereços já registrados. Em casos de mudanças, foram verificadas informações por pessoas próximas ou estabelecimentos, a fim de localizar a pessoa idosa. A diferença nos números de pessoas entrevistadas foi devido a óbitos, institucionalizações, recusas, não localização e mudanças para outros municípios, identificados por relatos ou busca em bases de dados, quando aplicáveis (LEBRÃO *et al.*, 2018; LEBRÃO e DUARTE, 2008).

Quadro 2 - Seções dos questionários do Estudo SABE, nos anos de 2000 e 2015.

Seção	2000	2015
A	Informações pessoais	Informações pessoais
B	Avaliação cognitiva	Avaliação cognitiva
C	Estado de saúde	Estado de saúde
D	Estado funcional	Estado funcional
E	Medicamentos	Medicamentos
F	Uso e acesso a serviços de saúde	Uso e acesso a serviços de saúde
G	Rede de suporte social e familiar	Rede de suporte social e familiar
H	História laboral e renda	História laboral e renda
J	Condições de moradia	Condições de moradia
K	Antropometria	Antropometria
L	Testes funcionais	Testes funcionais
M	-	Maus tratos
N	-	Avaliação dos cuidadores
Q	-	Qualidade de vida

Fonte: Estudo SABE, 2015.

O questionário utilizado no Estudo SABE foi originalmente desenvolvido e validado em 2000, sendo idealizado pela OPAS. Constituído de 11 seções, abrangia as principais questões relacionadas ao estudo do envelhecimento (Quadro 2). Os questionários utilizados em 2006 e 2010 apresentaram a mesma estrutura geral daquele desenvolvido para a coorte de 2000, porém com algumas modificações após revisão e atualização (LEBRÃO *et al.*, 2018). Para a onda de 2015, algumas modificações também foram realizadas no questionário, incluindo três seções, dentre elas a seção “qualidade de vida”. A coleta dos dados por meio da aplicação do questionário padronizado foi realizada por equipe previamente treinada. O Quadro 2 relaciona as seções estruturadas no Estudo SABE, com uma comparação entre o questionário original (desenvolvido em 2000) e o utilizado nas coortes de 2015.

Na cidade de São Paulo, o Estudo SABE é financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo, sob coordenação do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP (LEBRÃO e DUARTE, 2003). Conforme preconizado pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.3 COLETA DE DADOS

As variáveis utilizadas no presente estudo foram obtidas por meio de banco de dados previamente estruturado, com os dados coletados por meio das entrevistas realizadas na onda de 2015 do Estudo SABE. Foram utilizadas variáveis das seguintes seções do banco de dados: A - informações pessoais, B - avaliação cognitiva, C - estado de saúde, E - medicamentos, F - uso e acesso a serviços de saúde, H - história marital e renda e K - antropometria. O questionário completo do Estudo SABE está disponível em <http://www.hygeia3.fsp.usp.br/sabe/>.

4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.4.1 Variável dependente - Fragilidade

O fenótipo de fragilidade dos indivíduos entrevistados em 2015 foi considerado a variável dependente do estudo. A definição da síndrome de fragilidade foi feita com base no conceito proposto por Fried *et al.* (2001), avaliada pelos cinco componentes que constituem o fenótipo.

Conforme descrito por Lebrão *et al.* (2018), os componentes que constituem a síndrome de fragilidade foram definidos da seguinte forma no Estudo SABE:

- Perda de peso não intencional - definido por meio da pergunta subjetiva da seção C (Estado de saúde): “No último ano, o(a) Sr(a) perdeu peso sem fazer nenhuma dieta?”. O idoso pontuava neste critério caso refira perda de peso superior a 3 quilos.
- Exaustão ou fadiga autorreferida - definida por meio de duas questões elaboradas pelo *Center for Epidemiological Studies - Depression* (CES-D) e validada para pessoas idosas brasileiras por Batistoni *et al.* (2007):

“Com que frequência, na última semana, a realização de suas atividades rotineiras exigiram do(a) Sr(a) um grande esforço para serem realizadas?”

“Com que frequência, na última semana, o(a) Sr.(a.) sentiu que não conseguiria levar adiante suas coisas?”

As respostas para ambas as perguntas eram registradas como: 0 = nunca ou raramente (menos de um dia); 1 = poucas vezes (1 a 2 dias); 2 = algumas vezes (3 a 4 dias); 3 = a maior parte do tempo. O componente era considerado presente no idoso que respondia “2” ou “3” para pelo menos uma das perguntas.

- Diminuição da força - Avaliada por meio da força de preensão manual, a qual foi mensurada com dinamômetro. Os indivíduos que pontuaram neste critério foram aqueles que correspondiam ao quintil mais baixo de distribuição, estratificados por sexo e quartil do IMC, conforme explicitado no Quadro 3.
- Redução da velocidade de marcha - obtida por meio da realização do teste de caminhada de três metros, definido pelo *Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function* (SPPB) (PFEFFER *et al.*, 1982). Este componente foi considerado presente nos idosos que compuseram o quintil mais elevado de distribuição, estratificados por sexo e valor mediano da estatura (Quadro 3).
- Baixo nível de atividade física: avaliado por meio da versão traduzida do *Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) (GUEDES *et al.*, 2005; BENEDETTI *et al.*, 2004), com avaliação por autorrelato da realização de caminhada, atividades moderadas ou atividades vigorosas e definição do gasto calórico semanal com as atividades realizadas. Este critério foi considerado presente

nas pessoas idosas pertencentes ao menor quintil de gasto calórico, estratificados por sexo (Quadro 3).

Quadro 3 - Pontos de corte para definição dos critérios do fenótipo de fragilidade. Estudo SABE, 2015.

Componentes	Definição operacional
Diminuição da força	<p>20% com menores valores na força de preensão manual, segundo sexo e IMC (kg/m²):</p> <p>Homens</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Força ≤ 22,0 kg para IMC ≤ 23,98 kg/m² ● Força ≤ 23,5 kg para IMC 23,99 a 26,83 kg/m² ● Força ≤ 24,5 kg para IMC 26,84 a 29,81 kg/m² ● Força ≤ 27,0 kg para IMC > 29,81 kg/m² <p>Mulheres</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Força ≤ 15,0 kg para IMC ≤ 25,48 kg/m² ● Força ≤ 17,0 kg para IMC 25,49 a 28,62 kg/m² ● Força ≤ 16,6 kg para IMC 28,63 a 32,41 kg/m² ● Força ≤ 15,5 kg para IMC > 32,41 kg/m²
Redução da velocidade de marcha	<p>20% mais lentos no teste de caminhada:</p> <p>Homens</p> <ul style="list-style-type: none"> ● > 5,3 segundos para altura ≤ 1,66 m ● > 4,8 segundos para altura > 1,66 m <p>Mulheres</p> <ul style="list-style-type: none"> ● > 5,8 segundos para altura ≤ 1,52 m ● > 4,8 segundos para altura > 1,52 m
Baixo nível de atividade física	<p>20% com menor gasto calórico, segundo sexo:</p> <p>Homens = 353,43 kcal Mulheres = 368,73 kcal</p>

Fonte: Lebrão *et al.*, 2018.

IMC: Índice de massa corporal.

No presente estudo, a variável dependente foi empregada como qualitativa categórica, sendo composta por três categorias. Idosos com três ou mais componentes do fenótipo de fragilidade foram classificados como “frágil”. Aqueles

com um ou dois componentes constituíram o grupo “pré-frágil”, e a categoria “não-frágil” compreendeu os idosos sem nenhum dos componentes de fragilidade.

4.4.2 Variáveis independentes

Para o presente estudo, foram utilizadas variáveis que representam as características sociodemográficas (faixa etária, sexo, escolaridade, arranjo domiciliar, autopercepção de suficiência de renda) (DUARTE *et al.*, 2018; TREVISAN *et al.*, 2017), clínicas e comportamentais (tabagismo, consumo de bebida alcoólica, condições de saúde, medicamentos em uso, hospitalização, quedas, autopercepção de saúde) (DUARTE *et al.*, 2018; GONZÁLEZ-PICHARDO *et al.*, 2014; MAKIZAKO *et al.*, 2015; SÁNCHEZ-GARCIA *et al.*, 2017; VETRANO *et al.* 2018) dos participantes do estudo, conforme descrito no Quadro 4. A seleção das variáveis independentes compreende aquelas já descritas na literatura por se associarem à fragilidade e, portanto, consistiram em variáveis de ajuste importantes neste estudo.

Nesta pesquisa, polifarmácia foi definida como o uso concomitante de cinco ou mais medicamentos (MASNOON *et al.*, 2017). A multimorbidade foi considerada presente naqueles idosos que possuíam dois ou mais problemas de saúde crônicos (JOHNSTON *et al.*, 2019; WHO, 2016). As DCNT utilizadas para a definição de multimorbidade foram elencadas previamente por Molino (2018), que baseou em guias de alta qualidade para a avaliação de CT.

Quadro 4 - Variáveis independentes selecionadas para a pesquisa e categorização.

Variável	Categorização	Seção no Estudo SABE
Competição terapêutica	0 = Não 1 = Sim	E – Medicamentos e C – Estado de saúde
Número de competições terapêuticas	0 = Nenhuma 1 = Uma 2 = Duas 3 = Três ou mais	E – Medicamentos e C – Estado de saúde
Faixa etária	0 = 60 a 69 anos 1 = 70 a 79 anos 2 = 80 a 89 anos	A - Informações pessoais
Sexo	0 = Masculino 1 = Feminino	Informações iniciais
Escolaridade	0 = 8 anos ou mais 1 = 4 a 7 anos 2 = 1 a 3 anos 3 = Analfabeto	A - Informações pessoais
Arranjo domiciliar	0 = Mora acompanhado 1 = Mora sozinho	A - Informações pessoais
Autopercepção de suficiência de renda	0 = Suficiente 1 = Não suficiente	H - História laboral e renda
Queda no último ano	0 = Não 1 = Sim	C - Estado de saúde
Hospitalização no último ano	0 = Não 1 = Sim	F - Uso e acesso a serviços de saúde
Tabagismo	0 = Nunca fumou 1 = Ex-tabagista 2 = Tabagista	C - Estado de saúde
Consumo de bebida alcoólica*	0 = < 1 vez na semana 1 = 1-3 vezes na semana 2 = 4 vezes ou mais	C - Estado de saúde
Autopercepção de saúde	0 = Muito boa ou boa 1 = Regular 2 = Ruim ou muito ruim	C - Estado de saúde

Continua

Conclusão

Variável	Categorização	Seção no Estudo SABE
Número de medicamentos em uso	0 = Nenhum 1 = 1 a 2 medicamentos 2 = 3 a 4 medicamentos 3 = 5 ou mais medicamentos	E - Medicamentos
Multimorbidade**	0 = Não 1 = Sim	C - Estado de saúde

Fonte: Estudo SABE, 2015.

*Consumo nos últimos 3 meses

** Presença de duas ou mais doenças crônicas não transmissíveis

- **Medicamentos em uso**

As informações sobre medicamentos utilizados pelos idosos do Estudo SABE foram obtidas por meio da pergunta “O(a) Sr(a) poderia me dizer o nome dos medicamentos (remédios) que está tomando (usando)?”, que constitui a seção E (medicamentos) do inquérito. Estes foram codificados conforme a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* (WHO, 2022), proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A classificação ATC agrupa as substâncias ativas em relação às suas características químicas, farmacológicas e terapêuticas. Organizada em cinco níveis, a classificação parte do primeiro nível, com 15 grupos anatômicos/farmacológicos (Quadro 5), até o quinto nível, com o grupo específico da substância química (WHO, 2018).

No presente estudo, não foram considerados medicamentos manipulados, chás, fitoterápicos, homeopáticos, vitaminas e suplementos alimentares. As variáveis que envolvem os medicamentos foram empregadas como quantitativas discretas e qualitativas, para quantificação e avaliação do uso de medicamentos em grupos específicos. Para a realização das análises e descrição da população, foram utilizados o segundo nível do código ATC, referente ao subgrupo terapêutico, e o quarto nível, que compreende o subgrupo químico dos medicamentos (WHO, 2018).

Quadro 5 - Classificação de medicamentos, pelo primeiro nível do código ATC.

Código ATC	Classes dos medicamentos
A	Aparelho digestivo e metabolismo
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos
C	Aparelho cardiovascular
D	Medicamentos dermatológicos
G	Aparelho genito-urinário e hormônios sexuais
H	Preparações hormonais sistêmicas, exceto sexuais e insulina
J	Anti-infecciosos de uso sistêmico
L	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
M	Sistema musculoesquelético
N	Sistema nervoso
P	Antiparasitários, inseticidas e repelentes
Q	Uso veterinário
R	Aparelho respiratório
S	Órgãos dos sentidos
V	Outros

Fonte: World Health Organization, 2018.

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical Classification*.

Os medicamentos foram utilizados para a definição das CT, por meio do quarto ou quinto nível do código ATC, conforme necessário. Por exemplo, na definição da CT entre doença pulmonar (doença-índice) e diabetes (doença que compete) no uso de corticoides orais (medicamento que compete), foi considerada presente a CT caso o idoso possuísse as duas DCNT e tivesse relatado o uso de pelo menos um fármaco presente no grupo H02AB (corticosteroides para uso sistêmico – nível 4, subgrupo químico) da classificação ATC. Do mesmo modo, para verificar a presença de CT entre doença pulmonar e metoprolol na presença de doença cardiovascular, empregou-se o medicamento com código ATC C07AB02 (metoprolol – nível 5, substância química).

- **Competições terapêuticas**

As CT foram identificadas por meio da relação previamente definida por Molino (2018), onde as CT foram definidas através de revisão sistemática e avaliação da

qualidade, a partir da seleção de guias de prática clínica (GPC) de alta qualidade. Estes documentos foram elaborados por revisão sistemática da literatura e expuseram o conhecimento científico sobre determinado tema de forma sintetizada, com recomendações práticas para profissionais de saúde (INSTITUTE OF MEDICINE, 2011; MOLINO, 2018). A relação de CT, classes de medicamentos e DCNT consideradas neste estudo estão apresentadas no **Apêndice A**.

Para a definição das CT, as DCNT foram identificadas por meio das perguntas na seção C (estado de saúde) do Estudo SABE. As DCNT elencadas foram definidas por Molino (2018), e algumas delas agrupadas devido ao formato do questionário realizado aos idosos no estudo. Desse modo, as seguintes condições clínicas foram agrupadas: doença coronariana, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e hipercolesterolemia como doenças cardiovasculares; asma e DPOC como doenças pulmonares; e doença articular, artrite, osteoartrose e reumatismo como osteoartrite.

Algumas DCNT descritas em CT não possuíam perguntas específicas no Estudo SABE. Por este motivo, foi utilizada a pergunta “O(a) Sr.(a) sente algum outro desconforto ou mal estar ou tem alguma outra doença que o(a) incomoda ou interfere no seu dia-a-dia e que não foi citado até agora?”, presente no questionário, com o intuito de identificar a presença de hiperplasia prostática benigna (HPB), hipercolesterolemia e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).

Neste estudo, foi considerado CT quando o idoso relatou que utilizava o medicamento que compete, além de possuir uma determinada doença-índice na presença da doença que compete. Outros tipos de interação fármaco-doença não foram considerados nesta pesquisa. Medicamentos com associações de fármacos também foram considerados na identificação de CT, desde que um destes fármacos fosse causador do evento. A CT foi empregada neste estudo como uma variável dicotômica, para avaliar sua presença ou ausência, e pelo número de CT, sendo categorizada quanto à ausência, uma, duas e três ou mais CT nos idosos.

O Quadro 6 relaciona as questões do Estudo SABE realizadas para definição das variáveis de DCNT envolvidas em CT, que foram utilizadas como qualitativas dicotômicas neste estudo.

Quadro 6 - Questões do Estudo SABE utilizadas para definição das DCNT envolvidas em CT.

Descrição da questão	DCNT definida	Categorização
Alguma vez um médico ou enfermeiro lhe disse que o(a) Sr.(a) tem pressão sanguínea alta, quer dizer, hipertensão?	Hipertensão	0 = Ausente 1 = Presente
Alguma vez um médico ou enfermeiro lhe disse que o(a) Sr.(a) tem diabetes, quer dizer, níveis altos de açúcar no sangue?	Diabetes	0 = Ausente 1 = Presente
Alguma vez um médico ou enfermeiro lhe disse que tem alguma doença crônica do pulmão, como asma, bronquite ou enfisema?	Doença pulmonar	0 = Ausente 1 = Presente
Alguma vez um médico ou enfermeiro lhe disse que o(a) Sr.(a) tem algum problema ou doença no coração, como doença congestiva, doença coronariana ou infarto (ataque do coração)?	Doença cardiovascular	0 = Ausente 1 = Presente
Alguma vez um médico ou enfermeira disse que o(a) Sr.(a) tem alguma doença articular (nas articulações ou juntas) tais como: artrite, reumatismo, artrose?	Doença osteoarticular	0 = Ausente 1 = Presente
Alguma vez um médico ou enfermeiro lhe disse que tem depressão?	Depressão	0 = Ausente 1 = Presente
Alguma vez um médico ou enfermeiro disse que o Sr. tem osteoporose (osso fraco)?	Osteoporose	0 = Ausente 1 = Presente
Alguma vez um médico ou enfermeira lhe disse que o(a) Sr.(a) tem doença de Alzheimer?	Doença de Alzheimer	0 = Ausente 1 = Presente

Fonte: Estudo SABE, 2015.

CT: Competições terapêuticas.

DCNT: Doença crônica não transmissível.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio da determinação das frequências relativas das variáveis qualitativas e médias e desvios-padrão (DP) das variáveis quantitativas. As variáveis descritivas foram apresentadas em relação ao total da população e estratificadas por sexo, fenótipo de fragilidade e presença de CT. As análises comparativas das variáveis categóricas com a fragilidade, sexo e CT foram feitas por meio de teste Qui-Quadrado de Pearson com correção Rao-Scott (RAO e SCOTT, 1987), com nível de significância de 5%, considerando-se os pesos amostrais para estimativas com ponderações populacionais.

As classes terapêuticas mais utilizadas pelos idosos foram apresentadas pela população total e estratificadas por fenótipo de fragilidade e presença de CT. As CT mais prevalentes na população também foram descritas.

As variáveis que apresentaram nível de significância $\leq 0,20$ na análise univariada foram selecionadas para o modelo múltiplo. A análise múltipla foi realizada por meio de regressão logística multinomial, utilizando-se como variável dependente o fenótipo de fragilidade, nas categorias “não-frágil”, “pré-frágil” e “frágil”. No modelo de regressão logística múltipla, foi empregado o número de CT (categorizado) como variável independente. Adotou-se um valor de significância estatística de 5%. Os coeficientes da análise de regressão univariada e múltipla foram apresentados em *odds ratio* (OR), acompanhados dos respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Para se avaliar a qualidade do ajuste do modelo múltiplo final, empregou-se o teste de qualidade de Hosmer-Lemeshow para regressão logística multinomial, admitindo-se a hipótese nula de que o modelo está bem ajustado (FAGERLAND e HOSMER, 2012). Todas as análises estatísticas foram feitas por meio do software Stata[®], versão 14.

As análises foram realizadas considerando-se os pesos amostrais e, portanto, seus resultados podem ser extrapolados para a população idosa da cidade de São Paulo.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

De acordo com a resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, foi garantida a confidencialidade e a privacidade dos registros dos pacientes e das instituições envolvidas, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas envolvidas, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro (BRASIL, 1996).

O Estudo SABE foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da USP, sob o registro CAAE 25000.024350/99-60. Todos os participantes do estudo ou, quando necessário, seus responsáveis, assinaram o TCLE.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A onda de 2015 do Estudo SABE foi composta por 1.224 pessoas idosas, o que equivale a 1.365.458 indivíduos da população da cidade de São Paulo no mesmo ano. Destes, 56,7% eram do sexo feminino. A média de idade foi de 70,8 anos (DP: 0,7), sendo a idade máxima de 101 anos. Quase metade dos indivíduos relatou que sua renda era insuficiente para as despesas diárias (47,3%), e 15,7% viviam sozinhos. Das pessoas idosas entrevistadas, 50,8% relataram autopercepção de saúde como regular, ruim ou muito ruim. Apenas 31,7% dos indivíduos referiram ter estudado oito anos ou mais, e 13,1% declararam não possuir nenhum estudo.

85,6% das pessoas idosas possuíam pelo menos uma das DCNT elencadas, sendo as mais prevalentes hipertensão (66,3%), doença osteoarticular (33,5%) e diabetes (28,2%). Apenas 0,25% dos indivíduos reportaram a presença de HPB. A presença de multimorbidade foi constatada em 61,7% das pessoas idosas, sendo que 28,7% possuíam duas DCNT e 33,2% apresentavam 3 ou mais. Os indivíduos apresentaram em média 2,0 DCNT (DP: 0,05).

A Tabela 1 contém as características sociodemográficas e clínicas das pessoas idosas participantes do estudo, total e estratificadas por sexo. Quando comparado aos homens, mais mulheres idosas moravam sozinhas, apresentaram queda em um ano e reportaram pior autoavaliação de saúde. Os homens relataram maior ingestão de bebida alcoólica e fumavam mais que as mulheres. A presença de multimorbidade foi maior no sexo feminino, e as idosas também relataram a presença de diabetes, doença osteoarticular, depressão, osteoporose e hipercolesterolemia com mais frequência que os homens.

Tabela 1 – Distribuição (%) das pessoas idosas segundo características sociodemográficas e clínicas, total e estratificada por sexo. Estudo SABE: Município de São Paulo, 2015.

Variáveis		% Total	% Mulheres	% Homens	Valor-p
Faixa etária	60 a 69 anos	54,3	54,7	45,3	0,2519
	70 a 79 anos	30,4	57,9	42,1	
	80 anos e mais	15,3	61,4	38,6	
Escolaridade	Nenhum	13,1	58,7	41,3	0,2554
	1 a 3 anos	17,9	61,9	38,1	
	4 a 7 anos	37,3	56,5	43,5	
	8 anos ou mais	31,7	53,2	46,8	
Arranjo domiciliar	Mora acompanhado	84,3	53,9	46,1	< 0,0001
	Mora sozinho	15,7	71,5	28,5	
Percepção de renda	Suficiente	52,7	54,9	45,1	0,1429
	Insuficiente	47,3	58,8	41,2	
Plano de saúde	Não	53,6	57,5	42,5	0,5646
	Sim	46,4	55,8	44,2	
Queda no último ano*	Não	71,2	53,0	47,0	0,0003
	Sim	28,8	65,7	34,3	
Hospitalização no último ano**	Não	86,8	56,7	43,3	0,8924
	Sim	13,2	57,4	42,6	
Tabagismo	Nunca fumou	48,3	71,4	28,6	<0,0001
	Ex-tabagista	13,3	40,1	59,9	
	Tabagista	38,4	50,9	49,1	
Consumo de bebida alcoólica***	< 1 vez na semana	81,1	64,0	36,0	< 0,0001
	1-3 vezes na semana	11,7	29,4	70,6	
	4 vezes ou mais	7,2	18,1	81,9	
Autopercepção de saúde	Muito boa ou boa	49,2	52,4	47,6	0,0333
	Regular	44,1	59,3	40,7	
	Ruim ou muito ruim	6,7	69,5	30,5	

Continua

Variáveis					Conclusão
		% Total	% Mulheres	% Homens	Valor-p
Uso de medicamentos	Nenhum	14,6	53,1	46,9	0,3606
	1-2	21,9	59,2	40,8	
	3-4	24,7	59,9	40,1	
	5 ou mais	38,8	54,5	45,5	
Multimorbidade	Não	38,3	41,5	58,5	<0,0001
	Sim	61,7	66,1	33,9	
Hipertensão	Não	33,7	49,2	50,8	0,0006
	Sim	66,3	60,5	39,5	
Diabetes	Não	71,8	56,7	43,3	0,9555
	Sim	28,2	56,8	43,2	
Doença pulmonar	Não	91,8	56,2	43,8	0,3503
	Sim	8,2	61,2	38,8	
Doença cardiovascular	Não	76,2	56,8	43,2	0,8990
	Sim	23,8	56,3	43,7	
Doença osteoarticular	Não	66,5	46,4	53,6	<0,0001
	Sim	33,5	76,3	23,7	
Depressão	Não	84,0	52,3	47,7	< 0,0001
	Sim	16,0	79,5	20,5	
Osteoporose	Não	73,8	49,8	50,2	<0,0001
	Sim	26,2	95,6	7,4	
Doença de Alzheimer	Não	97,9	56,3	43,7	0,1174
	Sim	2,1	73,2	26,8	
Doença do refluxo gastroesofágico	Não	98,3	57,0	43,0	0,1193
	Sim	1,7	37,8	62,2	
Hipercolesterolemia	Não	96,3	56,1	43,9	0,0294
	Sim	3,7	72,8	27,2	

Fonte: Estudo SABE, 2015.

Em negrito os valores de $p < 0,05$. Teste com Qui-quadrado de Pearson e correção Rao-Scott.

*relato de pelo menos uma queda dentro de 12 meses.

**internação de pelo menos 1 dia nos últimos 12 meses.

***Consumo nos últimos 3 meses.

Quase nove em cada dez pessoas idosas (85,4%) relataram o uso de pelo menos um medicamento, sendo mais de um terço (38,8%) em polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos). 6,4% estavam em polifarmácia excessiva (uso de 10 ou mais medicamentos), o que equivale a 16,4% do total de pessoas idosas em polifarmácia. Os indivíduos utilizaram em média 4,1 medicamentos (DP: 0,2), sendo o uso máximo de 21 medicamentos por uma única pessoa.

5.2 FRAGILIDADE E USO DE MEDICAMENTOS

Das pessoas idosas residentes no município de São Paulo em 2015, 11,2% foram identificadas como frágeis, 56,1% como pré-frágeis e 32,7% como não frágeis. O percentual de indivíduos frágeis equivale à prevalência da síndrome em 152.986 pessoas idosas na população do município. Quase a totalidade dos indivíduos que não utilizavam medicamento (97,0%) eram pré-frágeis ou não frágeis. A prevalência de pessoas frágeis foi maior no sexo feminino, indivíduos com 80 anos ou mais e menor nível de escolaridade, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição (%) e características das pessoas idosas conforme fenótipo de fragilidade. Estudo SABE: São Paulo, 2015.

Variáveis		Não-frágil	Pré-frágil	Frágil	Valor-p
Sexo	Feminino	33,5	53,2	13,3	0,0274
	Masculino	31,7	59,7	8,6	
Faixa etária	60 a 69 anos	43,8	50,9	5,3	<0,0001
	70 a 79 anos	25,9	64,3	9,8	
	80 anos e mais	7,0	58,0	35,0	
Escolaridade	Nenhum	18,9	60,3	20,8	<0,0001
	1 a 3 anos	28,4	57,6	14,0	
	4 a 7 anos	34,6	55,6	9,8	
	8 anos ou mais	38,9	54,2	6,9	

Continua

Continuação

Variáveis		% Não-frágil	% Pré-frágil	% Frágil	Valor-p
Arranjo domiciliar	Mora acompanhado	32,4	56,7	10,9	0,4664
	Mora sozinho	34,9	52,3	12,8	
Percepção de renda	Suficiente	32,8	56,7	10,5	0,8127
	Insuficiente	32,8	55,5	11,7	
Plano de saúde	Não	31,0	56,5	12,5	0,2054
	Sim	34,8	55,5	9,7	
Queda no último ano*	Não	34,5	56,1	9,4	0,0584
	Sim	28,6	55,8	15,6	
Hospitalização no último ano**	Não	35,1	55,8	9,1	<0,0001
	Sim	17,5	57,2	25,3	
Tabagismo	Nunca fumou	34,2	52,5	13,3	0,0456
	Ex-tabagista	30,2	60,9	8,9	
	Tabagista	35,4	55,3	9,3	
Consumo de bebida alcoólica***	< 1 vez na semana	32,4	55,1	12,5	0,0555
	1-3 vezes na semana	37,8	56,9	5,3	
	4 vezes ou mais	28,3	65,4	6,3	
Autopercepção de saúde	Muito boa ou boa	39,7	53,7	6,6	<0,0001
	Regular	29,4	60,1	10,5	
	Ruim ou muito ruim	13,0	56,5	30,5	
Uso de medicamentos	Nenhum	50,0	47,0	3,0	<0,0001
	1-2	35,4	53,8	10,8	
	3-4	31,4	55,7	12,9	
	5 ou mais	25,6	60,9	13,5	
Multimorbidade	Não	37,1	56,5	6,4	0,0001
	Sim	30,0	55,7	14,3	
Hipertensão	Não	37,5	54,9	7,6	0,0091
	Sim	30,4	56,7	12,9	

Continua

					Conclusão
Variáveis		Não-frágil	Pré-frágil	Frágil	Valor-p
Diabetes	Não	32,2	58,1	9,7	0,0292
	Sim	33,6	51,5	14,9	
Doença pulmonar	Não	22,5	62,5	15,0	0,0085
	Sim	33,7	55,6	10,7	
Doença cardiovascular	Não	36,0	54,1	9,9	0,0002
	Sim	22,1	62,5	15,4	
Doença osteoarticular	Não	33,7	56,6	9,7	0,0491
	Sim	31,5	54,3	14,2	
Depressão	Não	33,4	56,4	10,2	0,0248
	Sim	29,6	54,0	16,4	
Osteoporose	Não	33,7	56,3	10,0	0,0117
	Sim	27,9	54,9	17,2	
Doença de Alzheimer	Não	33,4	56,3	10,3	<0,0001
	Sim	3,7	45,8	50,5	
Doença do refluxo gastroesofágico	Não	32,7	56,1	11,2	0,8398
	Sim	34,2	50,8	15,0	
Hiperplasia prostática benigna	Não	32,7	56,1	11,2	0,6446
	Sim	56,6	43,4	0	
Hipercolesterolemia	Não	32,3	56,3	11,4	0,2185
	Sim	43,2	50,7	6,1	
Competição terapêutica	Não	34,5	55,0	10,5	0,0152
	Sim	21,4	62,8	15,8	

Fonte: Estudo SABE, 2015.

Em negrito os valores de $p < 0,05$. Teste com Qui-quadrado de Pearson e correção Rao-Scott.

*relato de pelo menos uma queda dentro de 12 meses.

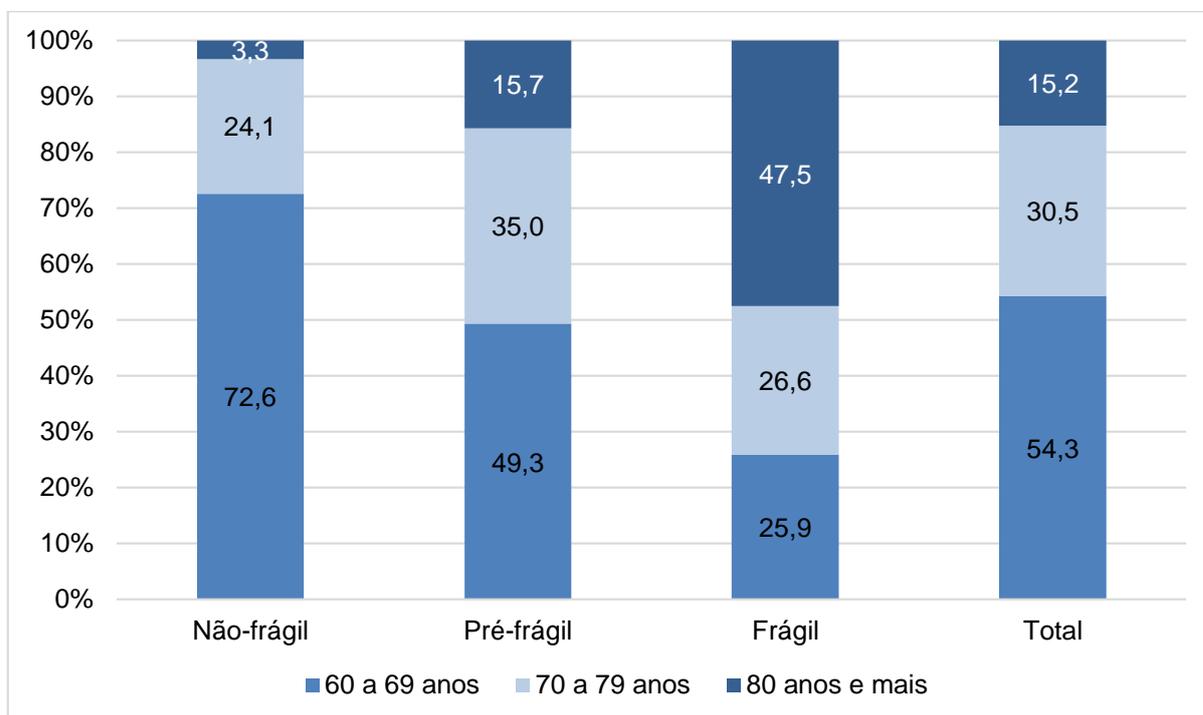
**internação de pelo menos 1 dia nos últimos 12 meses.

***Consumo nos últimos 3 meses.

O número de pessoas idosas frágeis foi diretamente proporcional ao aumento da idade, conforme demonstrado na Figura 4, e inversamente proporcional ao número de anos de estudo. Pessoas frágeis apresentaram ainda maior percentual de internação em um ano e pior autoavaliação de saúde. O percentual de indivíduos frágeis foi mais elevado quanto maior número de medicamentos em uso, o inverso

do percentual de pessoas idosas não frágeis. Multimorbidade também esteve mais presente em indivíduos que possuíam o fenótipo de fragilidade.

Figura 4 – Distribuição (%) de pessoas idosas segundo as faixas etárias, por categorias de fragilidade e total (valor-p: < 0,0001). Estudo SABE: São Paulo, 2015.



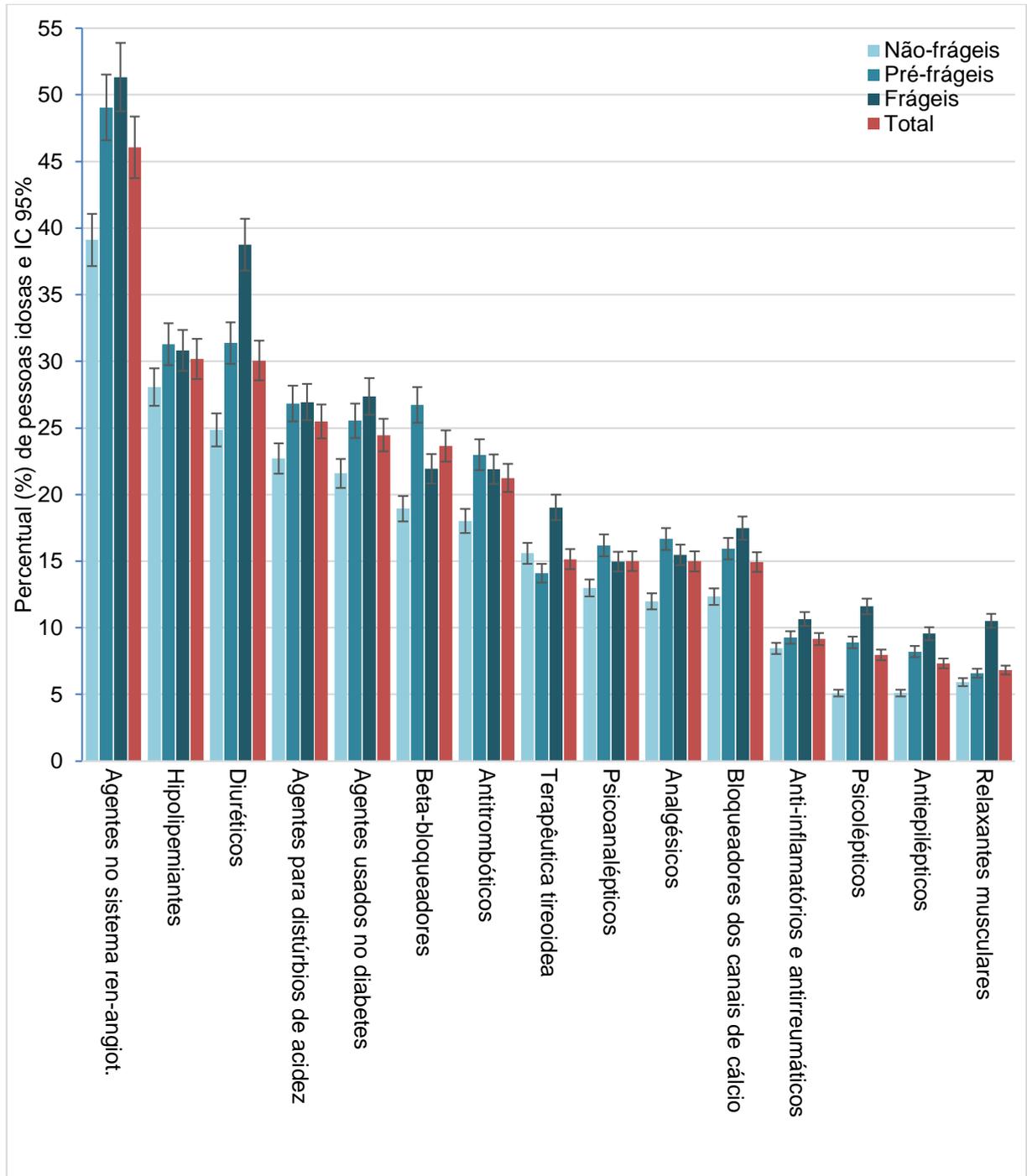
Fonte: Estudo SABE, 2015. Teste com Qui-quadrado de Pearson e correção Rao-Scott.

O uso de pelo menos um medicamento esteve presente em 96,2% das pessoas idosas frágeis e em 87,7% dos pré-frágeis. O percentual de polifarmácia foi de 46,7% e 42,2% em indivíduos frágeis e pré-frágeis, respectivamente. Polifarmácia esteve presente em 30,4% das pessoas não-frágeis. Em relação à multimorbidade, foi verificada em 78,9% das pessoas idosas frágeis, 62,2% em pré-frágeis e 60,7% em não-frágeis. A média de medicamentos em uso foi maior em indivíduos frágeis (4,7; DP: 0,2) e menor naqueles não frágeis (3,5; DP: 0,3).

Os percentuais das quinze classes terapêuticas mais utilizadas pelas pessoas idosas estão representados na Figura 5, assim como o percentual utilizado em cada classificação da síndrome de fragilidade. A classe mais utilizada pelas pessoas idosas foi a dos agentes que atuam no sistema renina-angiotensina (46,1%), classe de fármacos anti-hipertensivos. O uso foi maior naqueles frágeis (valor p: 0,0097), sendo que mais da metade destes faziam uso de pelo menos um medicamento desta

classe (51,3%). Também apresentaram diferença estatisticamente significativa entre as classificações de fragilidade o uso de diuréticos (valor p : 0,0073), beta-bloqueadores (valor p : 0,0427) e psicodélicos (valor p : 0,0260).

Figura 5 – Percentual (%) e intervalo de confiança de 95% das quinze classes terapêuticas mais utilizadas pelas pessoas idosas, total e por classificação de fragilidade. Estudo SABE: São Paulo, 2015.



Fonte: Estudo SABE, 2015.

A Tabela 3 apresenta a proporção das classes de medicamentos utilizadas por pelo menos 3% das pessoas idosas, total e estratificadas por classificação de fragilidade. Estatinas (agentes modificadores lipídicos), inibidores da bomba de prótons (utilizados em distúrbios gástricos) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) foram as classes farmacológicas mais utilizadas pelos indivíduos.

Tabela 3 – Percentual (%) das classes farmacológicas utilizadas por pelo menos 3% dos indivíduos, total e estratificadas por classificação de fragilidade, segundo classificação farmacológica ATC. Estudo SABE: São Paulo, 2015.

Classe Farmacológica	Código ATC	Não-frágil	Pré-frágil	Frágil	Total
Estatinas	C10AA	25,9	29,1	29,9	28,1
Inibidores da bomba de prótons	A02BC	19,5	25,6	25,8	23,6
Inibidores da ECA	C09AA	18,7	24,6	28,0	23,1
Antagonistas dos receptores de angiotensina	C09CA	19,9	22,3	24,8	21,8
Diuréticos tiazídicos	C03AA	18,9	21,4	25,7	21,1
Biguanidas	A10BA	16,9	20,8	22,3	19,7
Inibidores da agregação plaquetária*	B01AC	16,9	20,1	18,7	18,9
Beta-bloqueadores seletivos	C07AB	12,9	17,8	13,5	15,8
Hormônios tireoideanos	H03AA	15,2	14,1	19,0	15,1
Derivados diidropiridínicos	C08CA	11,7	14,8	17,5	14,1
Sulfonilureias	A10BB	9,1	9,3	9,4	9,2
Pirazolonas (dipirona)	N02BB	7,7	9,7	6,7	8,7
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	N06AB	7,8	9,7	5,6	8,6
Agentes alfa e beta-bloqueadores	C07AG	3,2	6,5	5,2	5,3
Bifosfonatos	M05BA	5,0	5,3	3,0	4,9
Diuréticos sulfonamidas	C03CA	2,7	5,2	7,5	4,6
Inibidores não seletivos da recaptção de monoaminas	N06AA	1,9	5,5	6,7	4,4

Continua

Classe Farmacológica	Código ATC	Não- frágil	Pré- frágil	Conclusão	
				Frágil	Total
Anilidas (paracetamol)	N02BE	3,4	4,6	6,3	4,4
Insulinas e análogos	A10AC	4,1	4,9	2,5	4,3
Derivados do ácido propiônico	M01AE	3,5	4,3	3,8	3,9
Biflavonoides	C05CA	4,1	3,2	2,7	3,4
Éteres semelhantes aos anti- histamínicos (orfenadrina)	M03BC	2,7	3,9	3,1	3,4
Inibidores da produção de ácido úrico	M04AA	2,1	3,7	4,7	3,3
Antivertiginosos	N07CA	2,8	3,5	3,0	3,2
Clonazepam	N03AE	2,4	3,1	6,2	3,2
Adrenérgicos em combinação com corticosteroides ou outros fármacos**	R03AK	1,4	3,6	5,8	3,1
Antagonistas da aldosterona	C03DA	2,5	3,0	4,9	3,0
Derivados benzodiazepínicos***	N05BA	2,4	2,9	5,5	3,0

Fonte: Estudo SABE, 2015.

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical*; ECA: Enzima conversora de angiotensina.

*exceto heparina.

**exceto anticolinérgicos.

***exceto clonazepam.

5.3 COMPETIÇÕES TERAPÊUTICAS

A prevalência de CT nas pessoas idosas foi de 13,2%, o que indica que mais de 180 mil pessoas com 60 anos ou mais da cidade de São Paulo utilizavam pelo menos um medicamento capaz de afetar negativamente outra condição clínica presente. Do total de indivíduos, 8,0% apresentaram apenas uma CT, 2,8% duas e 2,4% três ou mais. Levando-se em consideração o grupo de pré-frágeis e frágeis, CT esteve presente em 15,5% das pessoas idosas. Este percentual foi de 18,7% quando avaliado apenas o grupo de indivíduos frágeis.

A Tabela 4 apresenta as características dos participantes do estudo, de acordo com a presença ou ausência de CT. O percentual de pessoas idosas com CT foi

maior no grupo do sexo feminino, com histórico de queda no último ano, que foram hospitalizados no último ano e que se autodeclararam com pior estado de saúde. O percentual de indivíduos com CT foi mais elevado quanto maior foi o número de medicamentos utilizados.

Tabela 4 – Distribuição (%) e características das pessoas idosas conforme presença de competição terapêutica. Estudo SABE: São Paulo, 2015.

Variáveis	Competição terapêutica (%)		Valor-p	
	Não	Sim		
Sexo	Feminino	84,9	15,1	0,0441
	Masculino	89,2	10,8	
Faixa etária	60 a 69 anos	89,2	10,8	0,0579
	70 a 79 anos	84,6	15,4	
	80 anos e mais	82,6	17,4	
Escolaridade	Nenhum	86,6	13,4	0,2381
	1 a 3 anos	84,2	15,8	
	4 a 7 anos	85,7	14,3	
	8 anos ou mais	89,6	10,4	
Arranjo domiciliar	Mora acompanhado	86,8	13,2	0,9323
	Mora sozinho	86,6	13,4	
Percepção de renda	Suficiente	87,1	12,9	0,7391
	Insuficiente	86,4	13,6	
Plano de saúde	Não	87,5	12,5	0,4985
	Sim	86,0	14,0	
Queda no último ano*	Não	88,7	11,3	0,0102
	Sim	82,1	17,9	
Hospitalização no último ano**	Não	88,3	11,7	0,0008
	Sim	76,7	23,3	
Tabagismo	Nunca fumou	87,0	13,0	0,9707
	Ex-tabagista	86,5	13,5	
	Tabagista	86,5	13,5	

Continua

Continuação

Variáveis		Competição terapêutica (%)		Valor-p
		Não	Sim	
Consumo de bebida alcoólica***	< 1 vez na semana	86,2	13,8	0,3982
	1-3 vezes na semana	88,4	11,6	
	4 vezes ou mais	90,9	9,1	
Autopercepção de saúde	Muito boa ou boa	91,2	8,8	< 0,0001
	Regular	84,1	15,9	
	Ruim ou muito ruim	70,4	29,6	
Uso de medicamentos	Nenhum	100,0	0	< 0,0001
	1-2	96,4	3,6	
	3-4	88,3	11,7	
	5 ou mais	75,4	24,6	
Multimorbidade	Não	100,0	0	< 0,0001
	Sim	78,6	21,4	
Hipertensão	Não	95,6	4,4	< 0,0001
	Sim	82,3	17,7	
Diabetes	Não	90,8	9,2	< 0,0001
	Sim	76,5	23,5	
Doença pulmonar	Não	91,7	8,3	< 0,0001
	Sim	32,3	67,7	
Doença cardiovascular	Não	92,4	7,6	< 0,0001
	Sim	68,6	31,4	
Doença osteoarticular	Não	90,6	9,4	< 0,0001
	Sim	78,7	21,3	
Depressão	Não	88,4	11,6	0,0004
	Sim	78,3	21,7	
Osteoporose	Não	88,4	11,6	< 0,0001
	Sim	78,0	22,0	
Doença de Alzheimer	Não	86,8	13,2	0,9556
	Sim	86,4	13,6	
Doença do refluxo gastroesofágico	Não	86,7	13,3	0,6950
	Sim	89,7	10,3	

Continua

Variáveis		Competição terapêutica (%)		Conclusão
		Não	Sim	Valor-p
		Hiperplasia prostática benigna	Não	
	Sim	43,4	56,6	
Hipercolesterolemia	Não	87,1	12,9	0,0922
	Sim	78,1	21,9	
Fenótipo de fragilidade	Não-frágil	91,4	8,6	0,0152
	Pré-frágil	85,2	14,8	
	Frágil	81,3	18,7	

Fonte: Estudo SABE, 2015.

Em negrito os valores de $p < 0,05$. Teste com Qui-quadrado de Pearson e correção Rao-Scott.

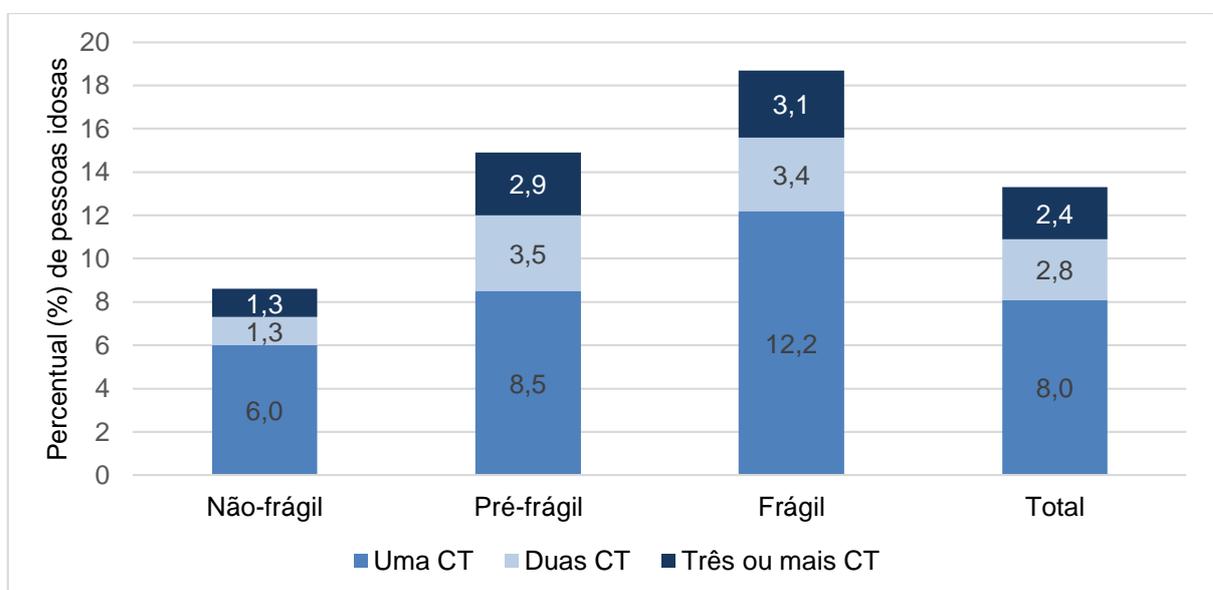
*relato de pelo menos uma queda dentro de 12 meses.

**internação de pelo menos 1 dia nos últimos 12 meses.

***Consumo nos últimos 3 meses.

A proporção de pessoas idosas com CT mostrou-se crescente conforme o fenótipo de fragilidade, sendo cerca de 10% maior em indivíduos frágeis, quando comparado àqueles não frágeis. A Figura 6 estratifica o percentual do número de CT nas pessoas idosas de acordo com a classificação da síndrome de fragilidade.

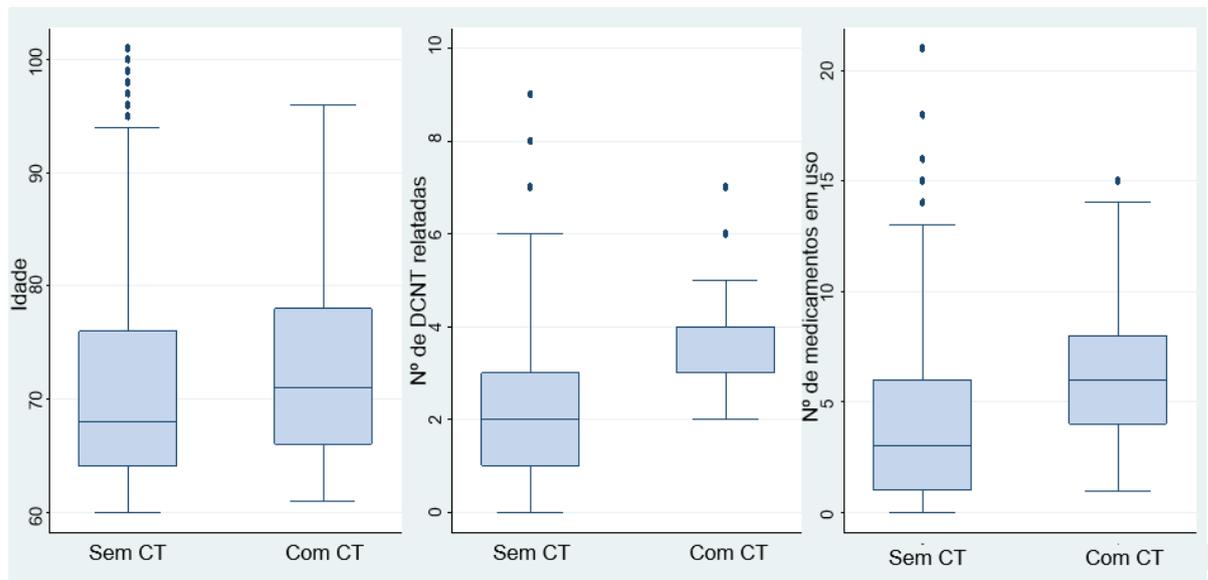
Figura 6 – Proporção (%) do número de competições terapêuticas por categorias de fragilidade e total. Estudo SABE: São Paulo, 2015.



Fonte: Estudo SABE, 2015. CT: Competição terapêutica.

Os gráficos boxplot com as médias de idade, número de DCNT e número de medicamentos em uso conforme presença de CT estão apresentados na Figura 7. O número médio de DCNT foi maior no grupo de pessoas idosas com CT (3,5; DP: 0,9) do que naquele sem CT (1,8; DP: 0,5). Os indivíduos que apresentaram CT tiveram também maior média de medicamentos utilizados (6,3; DP: 0,2) quando comparados ao grupo que não possuía CT (3,8; DP: 0,2).

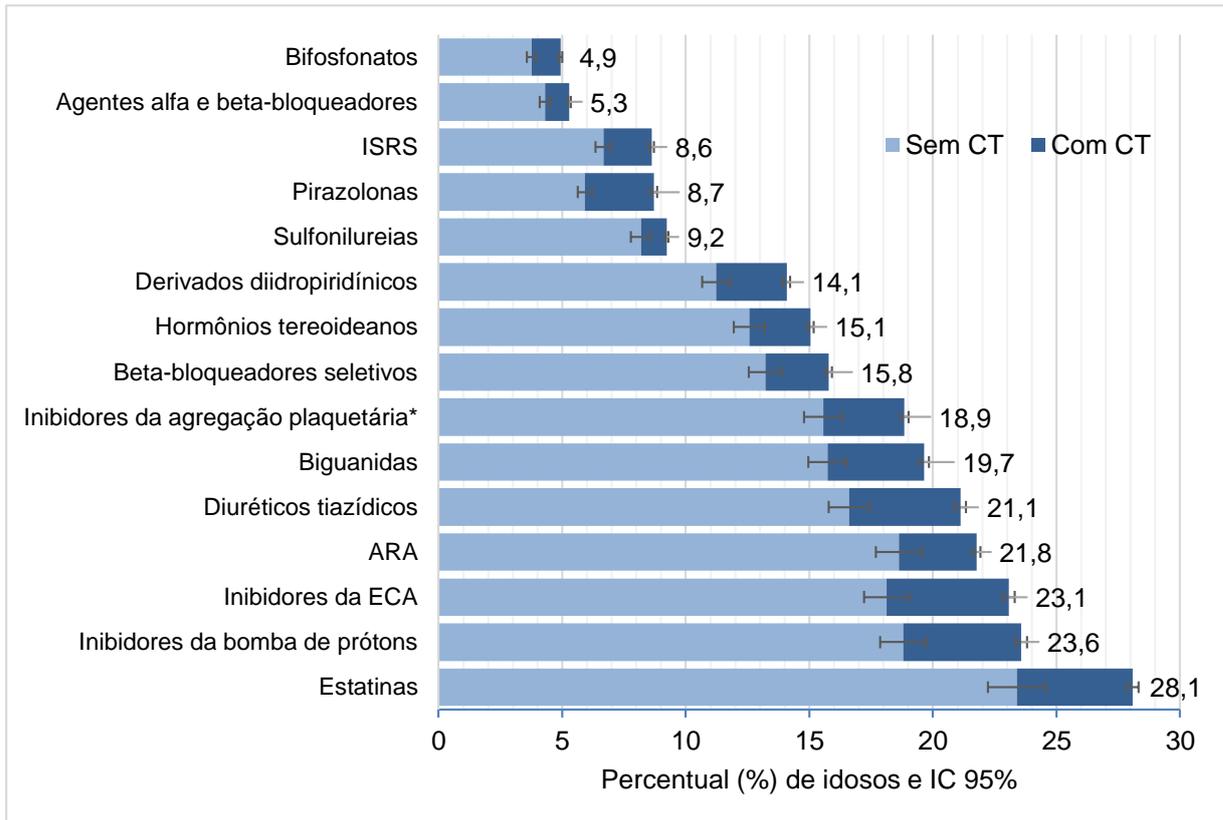
Figura 7 – Boxplot da idade, número de doenças crônicas não transmissíveis e de medicamentos em uso por pessoas idosas, estratificados pela presença de CT. Estudo SABE: São Paulo, 2015.



Fonte: Estudo SABE, 2015.
 CT: Competição terapêutica.
 DCNT: Doenças crônicas não transmissíveis.

A Figura 8 apresenta a proporção das classes de medicamentos utilizadas por pelo menos 5% dos indivíduos, estratificadas pela presença de CT. Estatinas, inibidores da bomba de prótons e inibidores da ECA foram as classes farmacológicas mais utilizadas na população idosa geral. Avaliando-se o grupo de indivíduos que apresentaram CT, as classes mais utilizadas foram inibidores da ECA (4,9%), inibidores da bomba de prótons (4,8%), estatinas (4,7%) e diuréticos tiazídicos (4,5%).

Figura 8 – Proporção e intervalo de confiança 95% das classes farmacológicas utilizadas por pelo menos 5% das pessoas idosas, estratificadas pela presença de condições terapêuticas. Estudo SABE: São Paulo, 2015.



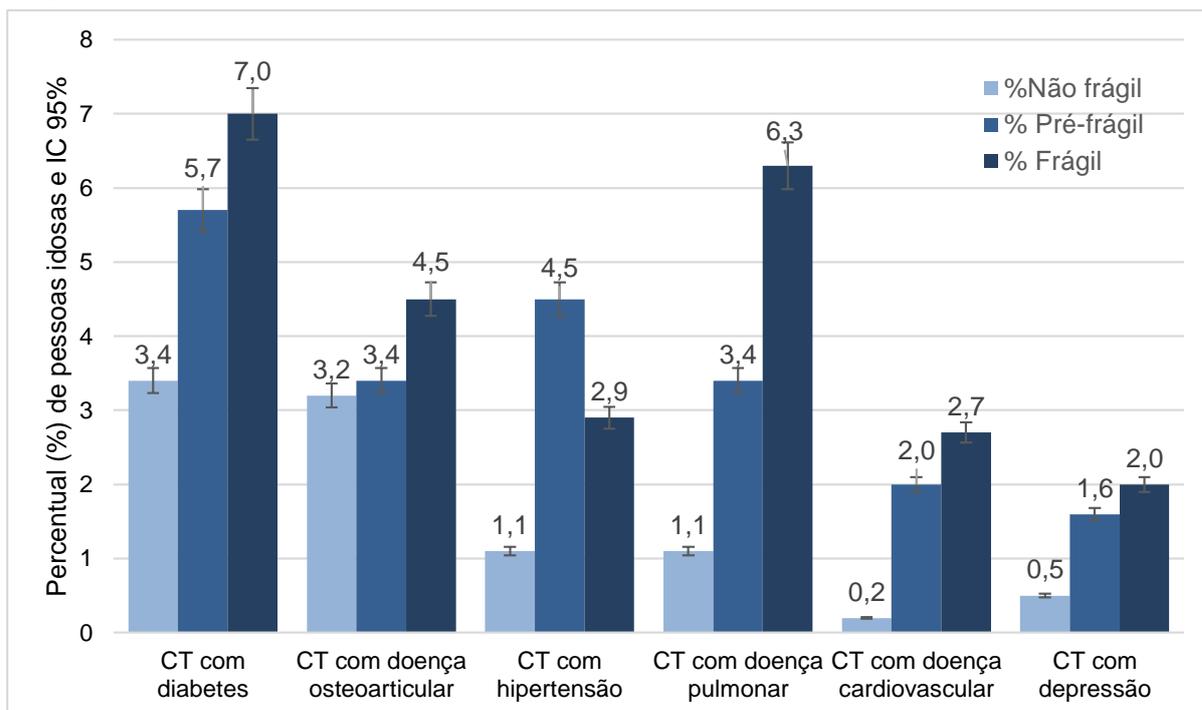
Fonte: Estudo SABE, 2015.

*Exceto heparina.

ARA: antagonista do receptor de angiotensina; CT: condição terapêutica; ECA: enzima conversora de angiotensina; IC: intervalo de confiança; ISRS: inibidor seletivo da recepção de serotonina.

O percentual da presença de CT para cada categoria de fragilidade está representado na Figura 9. As CT com diabetes (5,1%), doença osteoarticular (3,5%), hipertensão (3,2%) e doença pulmonar (3,0%) foram as mais prevalentes para a população geral de pessoas idosas. Em indivíduos frágeis, o percentual de todas estas CT foram mais elevadas, e as CT que envolveram doença pulmonar foram o segundo grupo mais prevalente. Com exceção das CT envolvendo hipertensão (que apresentou maior proporção em indivíduos pré-frágeis), todas as CT foram mais prevalentes no grupo de pessoas idosas frágeis. Não foram observadas CT com HPB e DRGE.

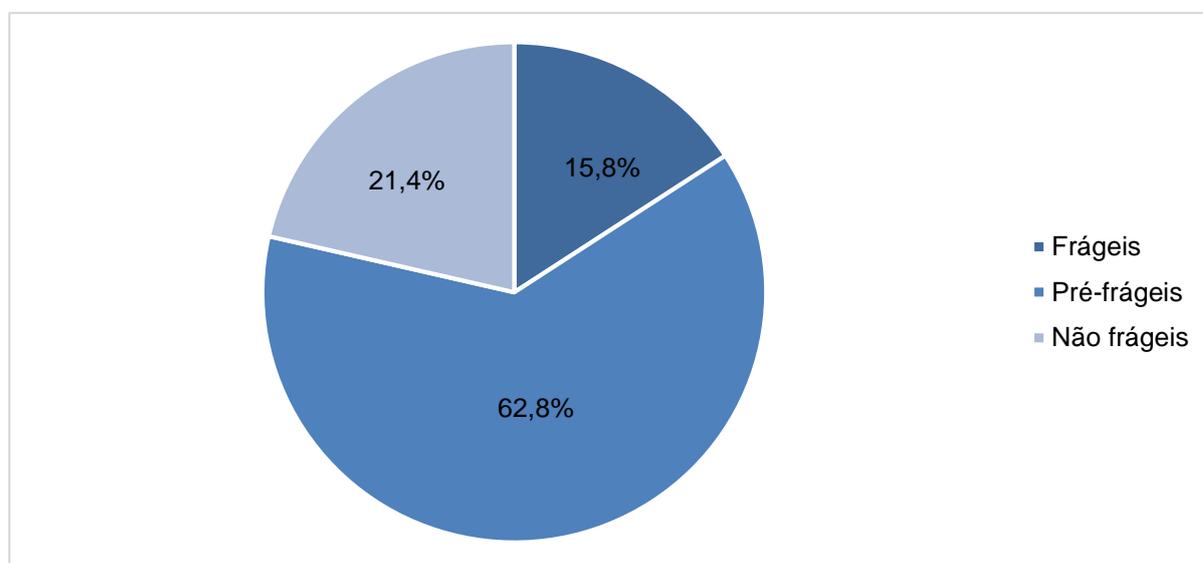
Figura 9 – Proporção (%) dos tipos de competições terapêuticas por categorias de fragilidade. Estudo SABE: São Paulo, 2015.



Fonte: Estudo SABE.
CT: Competição terapêutica.

Quase dois terços das CT foram identificadas em indivíduos pré-frágeis, como demonstrado na Figura 10.

Figura 10 – Distribuição (%) de pessoas idosas com competições terapêuticas segundo classificação de fragilidade. Estudo SABE: São Paulo, 2015.



Fonte: Estudo SABE, 2015.

A Tabela 5 relaciona a prevalência das dez CT mais frequentes na população estudada e no grupo de pessoas frágeis. Para cada dupla de DCNT, são apresentados os medicamentos que afetam negativamente a doença que compete.

Tabela 5 – Proporção (%) das competições terapêuticas mais prevalentes e percentual de medicamentos mais envolvidos, total e em pessoas idosas frágeis. Estudo SABE: São Paulo, 2015.

Doença índice	Doença que compete	%		Classe ou medicamento que compete	%	
		Total	Idosos frágeis		Total	Idosos frágeis
Diabetes	Doença cardiovascular	4,2	6,8	Biguanidas	59,0	63,7
				iECA	51,7	50,3
				Metoprolol	2,4	1,7
Hipertensão	Doença pulmonar	3,2	2,9	Beta-bloqueadores	60,4	59,3
				iECA	56,9	56,1
Doença osteoarticular	Hipertensão	2,8	3,8	AINE	100,0	100,0
Doença pulmonar	Hipertensão	2,4	4,7	Beta-2 agonistas	94,5	94,1
				Corticosteroides de uso oral	16,3	17,3
Doença cardiovascular	Doença pulmonar	1,5	2,7	Beta-bloqueadores	98,1	98,0
				AINE	8,8	5,0
				Propafenona	6,0	6,2
				Amiodarona	11,5	11,9
Doença osteoarticular	Diabetes	1,2	2,5	AINE	100,0	100,0
Diabetes	Doença pulmonar	1,1	1,1	Biguanidas	94,9	94,9
				Metoprolol	11,9	11,9
Doença osteoarticular	Doença cardiovascular	1,0	0,5	AINE	100,0	100,0
Doença pulmonar	Diabetes	1,0	2,0	Beta-2 agonistas	78,1	75,9
				Corticosteroides orais	29,6	32,6
Doença pulmonar	Osteoporose	0,9	0,9	Corticosteroides inalatórios	86,0	80,4
				Corticosteroides orais	28,4	19,6

Fonte: Estudo SABE, 2015.

iECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina; AINE: Anti-inflamatórios não esteroidais.

Por exemplo, dos 3,2% de pessoas idosas com a doença índice hipertensão e doença pulmonar como doença que compete, equivalente a 43.695 indivíduos na população da cidade de São Paulo, 60,4% (26.392 pessoas) estavam em uso de beta-bloqueadores e 56,9% (24.863 pessoas) estavam em uso de inibidores da ECA.

A CT mais prevalente nas pessoas idosas foi aquela envolvendo o uso de biguanidas na presença de diabetes e doença cardiovascular. Dos 57.486 indivíduos com CT entre diabetes e doença cardiovascular, mais da metade fazia uso de metformina, o que equivale a 33.917 (59,0%) pessoas com 60 anos ou mais em uso do medicamento. No grupo de indivíduos frágeis, esta proporção elevou-se para 63,7% nas pessoas idosas com a CT.

5.4 ANÁLISE DE REGRESSÃO MULTINOMIAL

A Tabela 6 apresenta a análise de regressão logística multinomial univariada das variáveis elencadas para o desfecho fragilidade. A presença de CT demonstrou associação estatisticamente significativa, tanto com a pré-fragilidade quanto com a fragilidade, tendo como base o grupo de pessoas idosas não-frágeis. Também houve associação com significância estatística com a presença de duas CT em indivíduos pré-frágeis e com uma CT naqueles frágeis.

Tabela 6 – Análises univariadas de regressão logística multinomial para associação com o fenótipo de fragilidade, para variáveis com valor-p $\leq 0,20$. Estudo SABE: São Paulo, 2015.

Variável	Pré-frágil	Frágil
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Presença de competição terapêutica	1,84 (1,07-3,16)	2,43 (1,22-4,84)
Número de competições terapêuticas		
Uma	1,53 (0,85-2,73)	2,30 (1,03-5,11)
Duas	2,77 (1,17-6,55)	2,85 (0,99-8,18)
Três ou mais	2,33 (0,71-7,61)	2,63 (0,62-11,19)

Continua

Variável	Conclusão	
	Pré-frágil OR (IC 95%)	Frágil OR (IC 95%)
Sexo (feminino)	0,84 (0,64-1,11)	1,46 (0,93-2,30)
Faixa etária		
70-79 anos	2,14 (1,48-3,07)	3,09 (1,77-5,39)
≥80 anos	7,07 (3,30-15,18)	40,51 (18,02-91,09)
Escolaridade		
Analfabeto	2,30 (1,42-3,72)	6,24 (3,10-12,56)
1-3 anos	1,46 (0,99-2,12)	2,78 (1,34-5,78)
4-7 anos	1,15 (0,84-1,59)	1,60 (0,92-2,79)
Queda no último ano*	1,20 (0,85-1,68)	2,01 (1,42-2,85)
Hospitalização no último ano**	2,05 (1,30-3,23)	5,62 (3,36-9,39)
Tabagismo (fumante)	1,02 (0,74-1,41)	0,67 (0,34-1,33)
Consumo de bebida alcoólica*** (≥4 vezes por semana)	1,36 (0,79-2,32)	0,58 (0,22-1,54)
Autopercepção de saúde		
Ruim ou muito ruim	3,21 (1,52-6,77)	14,12 (5,85-34,09)
Regular	1,51 (1,10-2,07)	2,16 (1,32-3,52)
Uso de medicamentos		
5 ou mais	2,53 (1,61-3,97)	9,00 (3,31-24,49)
3 ou 4	1,89 (1,17-3,06)	7,06 (2,64-18,88)
1 ou 2	1,62 (1,07-2,45)	5,20 (1,95-13,83)
Multimorbidade	1,22 (0,94-1,59)	2,78 (1,73-4,46)

Fonte: Estudo SABE, 2015.

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Em negrito, resultados com significância estatística.

*Pelo menos uma queda nos últimos 12 meses.

** Pelo menos por uma noite nos últimos 12 meses.

***Consumo nos últimos 3 meses.

O modelo de regressão logística multinomial está descrito na Tabela 7, onde o fenótipo de fragilidade é empregado como variável desfecho.

Tabela 7 – Modelo de regressão logística multinomial ajustado para associação com o fenótipo de fragilidade em pessoas idosas. Estudo SABE: São Paulo, 2015.

Variável	Pré-frágil OR (IC 95%)	Frágil OR (IC 95%)
Número de competições terapêuticas		
Uma	1,29 (0,68-2,45)	1,31 (0,50-3,45)
Duas	2,41 (1,04-5,61)	1,30 (0,46-3,66)
Três ou mais	1,92 (0,58-6,37)	1,87 (0,32-10,99)
Sexo (feminino)	0,77 (0,56-1,04)	1,20 (0,69-2,09)
Faixa etária		
70-79 anos	2,01 (1,36-2,96)	2,64 (1,38-5,06)
≥80 anos	6,44 (2,97-13,97)	27,16 (11,61-63,52)
Escolaridade		
Analfabeto	1,41 (0,84-2,37)	2,33 (0,99-5,47)
1-3 anos	1,04 (0,71-1,53)	1,32 (0,58-2,99)
4-7 anos	0,94 (0,67-1,32)	0,95 (0,49-1,86)
Queda no último ano*	1,15 (0,85-1,54)	1,56 (1,12-2,19)
Hospitalização no último ano**	1,81 (1,13-2,91)	3,85 (2,15-6,88)
Autopercepção de saúde		
Ruim ou muito ruim	2,56 (1,12-5,86)	8,29 (2,85-24,16)
Regular	1,42 (1,01-1,99)	1,74 (0,99-3,03)
Multimorbidade	0,89 (0,66-1,21)	1,30 (0,69-2,43)

Fonte: Estudo SABE, 2015.

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Em negrito, resultados com significância estatística.

*Pelo menos uma queda nos últimos 12 meses.

** Pelo menos por uma noite nos últimos 12 meses.

A presença de duas CT em pessoas idosas demonstrou-se estatisticamente significativa para o fenótipo de pré-fragilidade, com chance de 2,41 (IC95%: 1,04-5,61) vezes para este fenótipo, quando comparado ao grupo de pré-frágeis que não apresentavam CT. Além disso, apresentaram-se com significância estatística as associações em indivíduos pré-frágeis com a faixa etária, hospitalização no último ano e autopercepção de saúde (tanto regular quanto ruim ou muito ruim). Em pessoas idosas frágeis, verificou-se associação significativa com a faixa etária, a ocorrência

de queda e hospitalização no último ano e autopercepção de saúde ruim ou muito ruim.

Para o modelo múltiplo ajustado, o teste de Hosmer-Lemeshow para avaliação da qualidade em regressão logística multinomial resultou em um valor de qui-quadrado de 15,828 (valor-p: 0,465), aceitando-se, portanto, a hipótese de que o modelo apresentou um bom ajuste final.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo utilizou dados de uma amostra de base populacional de idosos com 60 anos ou mais representativa da cidade de São Paulo, por meio do banco de dados do Estudo SABE. Os resultados obtidos são referentes a 1.365.458 idosos. Destes, mais de 153 mil idosos (11,2%) eram frágeis, e 180.514 idosos (13,2%) apresentaram pelo menos uma CT, prevalência que demonstrou-se aumentada em idosos frágeis (18,7%) e pré-frágeis (14,8%). A prevalência de CT foi crescente em idosos classificados como não-frágil, pré-frágil e frágil, respectivamente. Foi observada contribuição estatisticamente significativa da presença de duas CT no fenótipo de pré-fragilidade em modelo logístico múltiplo, assim como chance aumentada de fragilidade em idosos que possuíam CT na análise univariada.

Mais da metade dos idosos apresentava estado pré-frágil, totalizando cerca de 765.203 indivíduos com 60 anos ou mais. Entretanto, o número médio de medicamentos em uso foi maior em idosos frágeis, o que também está relacionada à maior proporção de DCNT e multimorbidade neste grupo. Como consequência, os grupos pré-frágil e frágil apresentaram maior proporção de idosos em polifarmácia (5 ou mais medicamentos). A classe terapêutica mais utilizada foi a de agentes que atuam no sistema renina-angiotensina. Em relação à classe farmacológica, a das estatinas foi informada por 28,1% dos idosos na cidade de São Paulo em 2015. A CT mais prevalente envolveu idosos que possuíam diabetes, e 6 em cada 10 idosos que possuíam pelo menos uma CT foram classificados como pré-frágeis.

O número de idosos com pelo menos uma DCNT foi elevado (85,6%), sendo hipertensão, doença osteoarticular e diabetes as condições mais prevalentes. Além disso, 61,7% dos idosos apresentavam multimorbidade, valor que se elevou para 78,9% quando observado o grupo de idosos frágeis. Em estudo transversal de base nacional realizado com 9.412 indivíduos brasileiros com 50 anos ou mais, foi encontrada a prevalência de multimorbidade de 67,8%, sendo maior com o aumento da idade (NUNES *et al.*, 2018). Apesar de aproximada, a prevalência superior àquela encontrada neste estudo pode ter sido verificada devido à seleção de DCNT incluídas

em cada trabalho. Nunes *et al.* (2018) incluíram 19 doenças crônicas na avaliação de multimorbidade. Catarata (24,9%) e glaucoma (8,4%), por exemplo, foram condições relatadas no estudo, porém não consideradas nesta pesquisa. Sabe-se que a presença de multimorbidade é mais frequente em indivíduos frágeis (YARNALL *et al.*, 2017).

A prevalência do fenótipo de fragilidade foi de 11,2% em idosos da cidade de São Paulo, enquanto 56,1% foram classificados como pré-frágeis. No Brasil, a prevalência de fragilidade varia entre 6,7 e 74,1% (LOURENÇO *et al.*, 2018). A ampla faixa observada se deve possivelmente à diversidade de conceitos para a síndrome de fragilidade, o emprego de métodos distintos para a sua identificação e as diferenças locais nas populações estudadas.

Duarte *et al.* (2018) identificaram que 12,1% dos idosos com multimorbidade eram frágeis, dentre os idosos integrantes da coorte de 2006 do Estudo SABE, resultado inferior ao verificado nesta pesquisa (14,3%), cuja coorte de 2015 foi utilizada. Esta elevação pode sugerir um aumento da prevalência de multimorbidade em idosos não institucionalizados do município de São Paulo ao longo do tempo. Em revisão sistemática e meta-análise conduzida por 48 estudos e 78.122 participantes, a prevalência de idosos frágeis em indivíduos com multimorbidade foi de 16% (IC95%: 12-21%), resultado semelhante ao encontrado em idosos do Estudo SABE (VETRANO *et al.*, 2019). Vetrano *et al.* (2019) encontraram ainda a presença de multimorbidade em 72% dos participantes, valor inferior ao do presente estudo (78,9%), o que pode ter sido ocasionado pela idade dos participantes avaliados (52 a 85 anos), já que indivíduos mais longevos tendem a apresentar mais DCNT.

Carneiro *et al.* (2017), em estudo transversal com amostragem por conveniência de 360 indivíduos com 65 anos ou mais do norte de Minas Gerais, identificaram percentual de fragilidade de 47,2%, e maior prevalência no sexo feminino e idosos mais longevos. Em outro estudo de base populacional com idosos com 60 anos ou mais na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, a prevalência de fragilidade foi de 13,8%, e também foi maior no sexo feminino, idosos com 75 anos ou mais e que viviam sozinhos (FARÍAS-ANTÚNEZ; FASSA, 2019), resultados também evidenciados nesta pesquisa. Pinheiro *et al.* (2020) determinaram a prevalência de idosos frágeis e pré-frágeis em 24,0% e 32,9%, respectivamente, pela

avaliação de 439 idosos com 60 anos ou mais atendidos em serviço especializado de geriatria e gerontologia do Distrito Federal.

Em estudo transversal realizado por meio de entrevista a 580 idosos (60 anos ou mais) residentes na área urbana do município de Uberaba-MG, a maioria dos idosos foi classificada como pré-frágil (55,7%), de acordo com os critérios para definição do fenótipo por Fried *et al.* (2001) (ALVES *et al.*, 2020). A presença de fragilidade foi constatada em 13,1% dos indivíduos. Estes resultados são semelhantes aos observados no presente estudo. Destaca-se a proporção acentuada de idosos pré-frágeis na população, que possuíam um ou dois dos componentes que constituem o fenótipo de fragilidade proposto por Fried (2001).

Neri *et al.* (2013) conduziram o estudo “Fragilidade em Idosos Brasileiros” (FIBRA) em sete cidades do país, totalizando a participação de 3.478 idosos com 65 anos ou mais. 9,1% dos idosos eram frágeis, enquanto 51,8% eram pré-frágeis, porcentagens inferiores às observadas no Estudo SABE. A prevalência expressiva de idosos pré-frágeis, também observada neste estudo (presente em mais da metade dos idosos), merece especial atenção, já que o risco de fragilização em idosos pré-frágeis é consideravelmente maior que naqueles não frágeis. Ofori-Asenso *et al.* (2019) demonstraram, por meio de meta-análise, que a incidência de fragilidade em idosos com mais de 60 anos foi significativamente maior em indivíduos pré-frágeis do que em robustos, com taxas de incidência de 62,7 (IC95%: 49,2-79,8) e 12,0 (IC95%: 8,2-17,5) casos por 1000 indivíduos-ano, respectivamente.

A prevalência de pré-fragilidade geralmente é maior na população do que a fragilidade e, enquanto estado transitório para o surgimento desta síndrome, merece especial atenção entre os idosos, por indicar um risco aumentado de fragilização (SIRIWARDHANA *et al.*, 2018). Portanto, é fundamental que os fatores que levam à pré-fragilidade também sejam evidenciados e conhecidos, uma vez que intervenções neste grupo de idosos podem caracterizar medidas potenciais para a redução da ocorrência da síndrome de fragilidade na população.

Assim como a fragilidade, os problemas ocasionados pelo uso de medicamentos contribuem para a ocorrência de eventos indesejáveis à saúde dos idosos, como hospitalizações e maior risco de morte (STEVENSON *et al.*, 2022). 85,4% dos idosos utilizavam pelo menos um medicamento, o equivalente a mais de

1,1 milhão na cidade de São Paulo. Dentre os indivíduos frágeis, este percentual foi quase 11% maior, ou seja, quase a totalidade das pessoas idosas frágeis faziam uso de pelo menos um medicamento (96,2%).

O uso de medicamentos, embora comumente necessário, pode afetar negativamente a saúde do idoso frágil, independente da presença de polifarmácia. Stevenson *et al.* (2022) demonstraram a chance de idosos com 65 anos ou mais de necessitarem de serviços de saúde por danos ocasionados pelo uso de medicamentos (incluindo reação adversa, não adesão e erro de medicação), que foi significativamente associada à condição de fragilidade (OR: 10,06; IC95%: 2,06-49,26) e independentemente da idade, sexo e número de medicamentos em uso. Esse estudo foi realizado por dados de uma coorte composta por 1.280 participantes do sul da Inglaterra após alta hospitalar.

Diante dos riscos que envolvem o uso de medicamentos, a farmacoterapia em idosos frágeis deve ser avaliada com cautela, já que modificações biológicas nestes indivíduos, como mudanças na composição corporal, alterações nas funções orgânicas e a vulnerabilidade aumentada a estressores externos podem modificar o perfil farmacocinético e farmacodinâmico dos fármacos (HILMER; WU; ZHANG, 2019). Esse perfil compromete a segurança da terapia medicamentosa frente à fragilidade. Entretanto, a relação causal entre o uso de medicamentos e a presença de fragilidade é complexa, já que é difícil determinar, a nível epidemiológico, se os medicamentos são prescritos para manejar as condições crônicas emergentes em idosos frágeis, ou se o fenótipo de fragilidade é uma resposta à farmacoterapia, que exerce a função do agente estressor e desencadeia a série de eventos indutores da síndrome (ROCHON; STALL; HOLMES, 2019).

Quase metade dos idosos da cidade de São Paulo utilizavam um agente anti-hipertensivo que atua no sistema renina-angiotensina, valor aumentado entre os idosos frágeis. O uso de fármacos anti-hipertensivos foi reportado com frequência no Estudo SABE, e se correlaciona à elevada prevalência de hipertensão entre idosos em São Paulo (mais de 900 mil idosos) e mundialmente (ZHOU *et al.*, 2021). Destaca-se, entretanto, o percentual elevado de idosos frágeis em uso de diuréticos em relação à população geral, sendo esta a segunda classe terapêutica mais utilizada neste grupo. O controle inadequado da hipertensão arterial induz, além das

consequências cardiovasculares, o declínio cognitivo e a perda da autonomia, fatores que contribuem para a ocorrência de síndrome da fragilidade (BENETOS, PETROVIC; STRANDBERG, 2019). Do mesmo modo, o emprego inadequado de anti-hipertensivos pode ser um agravante ou desencadeante da fragilidade em idosos, o que reforça a necessidade de otimização da farmacoterapia anti-hipertensiva, de modo a preservar tanto a efetividade quanto a segurança do tratamento (KRAUT *et al.*, 2022).

Por exemplo, Vries *et al.* (2018) observaram, em revisão sistemática e meta-análise, que o uso de diuréticos de alça foi associado ao risco aumentado de quedas (OR: 1,36; IC95% 1,17-1,57). Moura e Hartmann (2022) descreveram a relação entre o uso de diuréticos e sarcopenia em idosos com hipertensão. A sarcopenia, caracterizada pela perda progressiva e generalizada da massa e função muscular, é uma condição estritamente relacionada à condição de fragilidade, e apresentou-se associada ao uso de diuréticos (MOURA; HARTMANN, 2022). Desse modo, o uso elevado de anti-hipertensivos observado em idosos no Estudo SABE, especialmente naqueles frágeis e pré-frágeis, deve ser avaliado e monitorado com cautela, para reduzir a progressão ou surgimento da síndrome.

O uso de hipolipemiantes foi o segundo mais reportado entre os idosos, com proporções semelhantes entre as categorias de fragilidade e a população total. Estatinas foram a classe farmacológica mais utilizada, relatada por 29,9% dos idosos frágeis. O uso de estatinas tem sido empregado no controle de dislipidemias e na prevenção de eventos cardiovasculares (ARMITAGE *et al.*, 2019).

Dumurgier *et al.* (2014) descreveram a associação entre o uso de hipolipemiantes e a velocidade de marcha em 4009 idosos com 65 anos ou mais que viviam na comunidade. Os distúrbios do perfil lipídico, por modularem respostas inflamatórias crônicas, podem estar associados ao declínio funcional e redução da velocidade de marcha, um dos componentes da síndrome de fragilidade. Os autores concluíram que o relato de uso de hipolipemiantes (estatinas ou fibratos) no mês anterior foi associado a declínio 27% menor na velocidade de marcha quando comparado aos idosos que não utilizavam um medicamento desta classe, sugerindo, deste modo, que o uso desta classe pode ser benéfica na função motora dos idosos, quando indicado (DUMURGIER *et al.*, 2014). Deve-se destacar, entretanto, o risco

de miopatia como reação adversa ao uso de estatinas, com risco de incidência mais elevado em indivíduos idosos e que pode contribuir para incapacidades neste grupo (HORODINSCHI *et al.*, 2019).

Dentre os aspectos da farmacoterapia observadas neste estudo, cabe ressaltar também o número expressivo de idosos que referiram o uso de inibidores da bomba de prótons, equivalente a mais de 322 mil idosos na cidade de São Paulo em 2015. Esta classe de medicamentos foi a segunda mais reportada entre os idosos, e esteve presente em 25,8% dos idosos frágeis. Ao mesmo tempo, nota-se uma baixa prevalência de DRGE reportada no Estudo SABE (1,7%), o que sugere que parte considerável dos idosos possam utilizar o medicamento para outras indicações, ou até mesmo de forma desnecessária.

Segundo Critério de Beers, que relaciona os MPI, o uso de inibidores da bomba de prótons deve ser evitado por tempo superior a 8 semanas (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2023). Entretanto, devido ao delineamento transversal deste estudo, não foi possível definir se estes medicamentos eram empregados pelo tempo recomendado para tratamento. Apesar de constituírem uma classe conhecida e amplamente utilizada pela população, estes medicamentos são frequentemente utilizados sem indicação estabelecida, ou por tempo superior ao recomendado, sendo comumente utilizados de forma crônica (REN; GURNEY; HORNECKER, 2019). Ainda, apesar de apresentarem bom perfil de segurança quando adequadamente empregados, o uso prolongado de inibidores da bomba de prótons, especialmente por idosos, pode desencadear eventos adversos, como deficiências de vitaminas e minerais, fraturas ósseas e infecções pulmonares (YIBIRIN *et al.*, 2021; KOYYADA, 2021).

Existe uma relação complexa entre a polifarmácia, fragilidade e multimorbidade, e que, conseqüentemente, é relevante na avaliação de CT na população idosa. Geralmente, a polifarmácia surge como uma consequência do tratamento na multimorbidade (FARMER *et al.*, 2016; HILMER, WU; ZHANG, 2019). Entretanto, a relação causal entre fragilidade e multimorbidade não é bem determinada (VETRANO *et al.*, 2019).

Foi verificada uma média de 4,1 (DP: 0,2) medicamentos em uso por idoso no município de São Paulo, enquanto 38,8% utilizavam cinco ou mais medicamentos.

Esta característica, associada à elevada prevalência de multimorbidade (61,7% dos idosos), é facilitadora à ocorrência de CT, já que expõe os idosos à maior possibilidade de combinações farmacológicas prejudiciais, na presença de uma determinada condição clínica. Sendo assim, tanto a prevalência de multimorbidade (78,9%) quanto a média de medicamentos em uso (4,7; DP: 0,2) e presença de polifarmácia (46,7%) foram maiores no grupo de idosos frágeis que na população geral de pessoas idosas, os quais podem ser fatores que justificam a maior prevalência de CT observada em indivíduos frágeis que possuíam o fenótipo de fragilidade (18,7%). Além disso, o grupo de idosos que apresentaram CT possuía maior média de medicamentos em uso e DCNT.

Dentre os fatores da farmacoterapia mais observados e estudados em idosos, está a polifarmácia. O uso de cinco medicamentos ou mais apresentou associação independente com a presença de CT em idosos da onda de 2015 do Estudo SABE, como descrito por Molino (2018). Polifarmácia aumentou em 4,70 (IC95%: 3,00-7,36) vezes a chance de um idoso apresentar pelo menos uma CT (MOLINO, 2018).

Reallon *et al.* (2020) determinaram a prevalência de polifarmácia e polifarmácia excessiva em 44,7% e 17,1%, respectivamente, valores maiores que aqueles obtidos com idosos do Estudo SABE. O estudo, entretanto, foi realizado com 403 idosos da comunidade que possuíam 65 anos ou mais admitidos em um serviço de saúde, o que pode ter contribuído para a maior prevalência observada. Os autores demonstraram que tanto polifarmácia (OR: 2,18; IC95%: 1,03-4,22) quanto polifarmácia excessiva (OR: 2,72; IC95%: 1,01-7,37) foram significativamente associadas à fragilidade. Em revisão sistemática e meta-análise, Palmer *et al.* (2019) também demonstraram a chance aumentada de polifarmácia em idosos frágeis (OR: 2,62; IC95%: 1,81-3,79), assim como em pré-frágeis (OR: 1,52; IC95%: 1,32-1,79).

O presente estudo identificou um número considerável de CT na população idosa da cidade de São Paulo (13,2%). Quando considerados apenas idosos que possuíam o fenótipo de fragilidade, este percentual se elevou em mais de 5% do que no total de indivíduos com 60 anos ou mais, estando presente em quase dois em cada dez idosos frágeis. Quando comparado ao grupo de idosos não-frágeis, houve um incremento de 10% na prevalência de CT no grupo de indivíduos frágeis. Os estudos que avaliam a prevalência de CT em idosos são escassos. Embora esta

pesquisa demonstre diferenças importantes na prevalência de CT em idosos frágeis, pré-frágeis e não frágeis, até o momento de realização desta dissertação, não foram encontrados outros estudos que descrevam a prevalência de CT estratificada pelos diferentes fenótipos de fragilidade.

Lorgunpai *et al.* (2014), em um estudo de base nacional composto por 5.815 idosos com 65 anos ou mais, identificou a presença de CT em 22,6% nos indivíduos da população dos Estados Unidos. As possíveis causas das diferenças de prevalência de CT entre os idosos do Estudo SABE e o estudo de Lorgunpai *et al.* foram propostas por Molino (2018), e inclui: a inclusão de idosos com 65 anos ou mais; a maior proporção de idosos com 80 anos ou mais (34,4%) e consequente aumento da prevalência de multimorbidade e CT, enquanto esta faixa etária compunha 15,3% da amostra na coorte de 2015 do Estudo SABE; e a presença de CT não identificadas nos idosos do Estudo SABE.

A prevalência de CT obtida por Lorgunpai *et al.* (2014), embora superior ao encontrado por meio do Estudo SABE, aproxima-se mais daquele estimado no grupo de idosos frágeis. Esta aproximação possivelmente se deve às características da amostra avaliada pelos autores, que se assemelham mais ao grupo de idosos frágeis descrito nesta dissertação. Este grupo continha 35,0% dos idosos com 80 anos ou mais no Estudo SABE e 34,4% no estudo conduzido por Lorgunpai *et al.* (2014). Além disso, a prevalência de multimorbidade, característica importante na ocorrência de CT, foi semelhante entre o grupo de idosos frágeis (78,9%) e a amostra estudada por Lorgunpai *et al.* (78,1%).

No presente estudo, a prevalência de CT foi maior no sexo feminino, grupo em que a presença de multimorbidade e fragilidade também foram mais elevadas. Um maior número de CT também foi detectado em idosos com histórico de hospitalização no último ano e que se autodeclararam com pior estado de saúde, ambas características mais prevalentes em idosos frágeis. CT também foram mais prevalentes quanto maior o número de medicamentos em uso, fator este que favorece a probabilidade de combinações prejudiciais frente a condições clínicas específicas. Molino (2018), ao determinar os fatores associados a CT em idosos da onda de 2015 do Estudo SABE, verificou que a chance de CT em idosos com multimorbidade foi maior naqueles com histórico de hospitalização nos últimos 12 meses (OR: 1,75;

IC95%: 1,07-2,87), que autoavaliaram a saúde como regular, ruim ou muito ruim (OR: 1,92; IC95%: 1,23-2,99) e que estavam em polifarmácia (OR: 4,70; IC95%: 3,00-7,36).

As CT mais presentes nos idosos envolveram classes de medicamentos comumente utilizados na comunidade (como biguanidas, inibidores da ECA e AINE) e DCNT altamente prevalentes (como diabetes, doenças osteoarticulares e hipertensão), reforçando, assim, a facilidade com que um medicamento de uso crônico pode afetar negativamente uma condição clínica em indivíduos com 60 anos ou mais. Na maioria dos grupos que possuíam essas doenças ou medicamentos em uso, a prevalência de CT foi mais elevada nos grupos de pré-frágeis e/ou frágeis quando comparados aos não frágeis, sugerindo que a presença dos componentes definidores da síndrome de fragilidade, além de resultarem em maior vulnerabilidade e menor resistência a estressores, podem também estar associados a outras características com potencial de trazer prejuízo à saúde desses idosos.

Um número elevado de CT foi observado em idosos pré-frágeis. O estado de pré-fragilidade, embora não apresente todas as características da síndrome de fragilidade instaladas, confere um risco conhecido de fragilização posterior do idoso (OLIVEIRA *et al.*, 2022). A maior prevalência de CT neste grupo pode ser um fator que contribui para a ocorrência de fragilidade. Estudos posteriores são necessários para se determinar a influência das CT na fragilização de idosos que já apresentavam algum componente da síndrome de fragilidade. No presente estudo, foi observada a associação entre a presença de duas CT e a condição de pré-fragilidade, que será discutida posteriormente.

As CT envolvendo diabetes foram as mais prevalentes, tanto na população geral de idosos quanto nos grupos com diferentes características de fragilidade. Destas, as CT na presença de diabetes (doença-índice) e doenças cardiovasculares (doença que compete) foram as mais observadas, e apresentou prevalência de 2,6% maior em idosos frágeis, em relação à população total estudada. A classe das biguanidas (metformina) foi a mais envolvida nesta CT, sendo esta classe utilizada por 22,3% dos idosos frágeis da cidade de São Paulo.

A metformina é um dos fármacos antidiabéticos mais utilizados mundialmente no controle do diabetes e, apesar de apresentar perfil de segurança satisfatório, seu

uso pode desencadear algumas reações adversas, como a acidose láctica. Embora rara, a ocorrência de acidose láctica induzida por metformina pode ser grave e potencialmente fatal, sendo associada à mortalidade que varia entre 25 e 49% (ASHRAF *et al.*, 2022). Esta reação é caracterizada pela elevação da concentração de ácido láctico na corrente sanguínea em níveis superiores a 5 mmol/L, com a redução do pH sanguíneo abaixo de 7,35. O mecanismo deste evento envolve a inibição da conversão do lactato intracelular em piruvato, favorecendo a elevação do seu nível sérico (DI MAURO *et al.*, 2022).

Devido ao risco de indução de acidose láctica, o uso de metformina pode ser contraindicado em situações de hipóxia tecidual aguda e condições hipoxêmicas crônicas, incluindo doenças cardiovasculares (como insuficiência cardíaca), renais e respiratórias, situações em que a ocorrência da reação adversa tem sido mais observada (SALPETER *et al.*, 2010; REDMON *et al.*, 2014; WHO, 2020). Deste modo, a presença de CT entre diabetes, doença cardiovascular e metformina pode resultar em consequências prejudiciais a idosos, embora, até o momento, este risco não tenha sido mensurado. Cabe ainda destacar que, em idosos frágeis, as alterações nos sistemas biológicos e diminuição das funções fisiológicas poderiam, teoricamente, contribuir para a ocorrência desta reação adversa, o que deve ser alertado devido à maior prevalência desta CT observada em indivíduos com esta síndrome. Entretanto, novas pesquisas são necessárias para comprovar tal associação.

A presença de CT entre betabloqueadores e doença pulmonar (doença que compete) na presença de hipertensão (doença-índice) também foi expressiva, assim como encontrado previamente por Lorgunpai *et al.* (2014) e Molino (2018). Em idosos frágeis, esta CT também apresentou prevalência considerável, embora inferior à observada na população total de idosos na cidade de São Paulo. Entretanto, quando avaliada a CT sendo doença cardiovascular a doença-índice e doença pulmonar aquela que compete, a prevalência em idosos frágeis foi quase o dobro da observada na população geral de idosos, sendo os betabloqueadores presentes em 98,0% das CT envolvendo estas DCNT. Em uma coorte retrospectiva realizada com 10.992 idosos com 65 anos ou mais institucionalizados nos Estados Unidos em pós-infarto,

o uso de betabloqueadores foi associado a maior chance de experienciar dispneia (OR: 1,10; IC95%: 1,01-1,20) após 90 dias (ZULLO *et al.*, 2019).

O efeito benéfico do uso de betabloqueadores em doenças cardiovasculares, assim como a relação entre o uso desta classe de fármacos e a redução da função pulmonar em indivíduos com doenças prévias (como asma e DPOC) é bem documentada na literatura (BAKER; WILCOX, 2017; DUFFY *et al.*, 2017; GULEA *et al.*, 2021; MORALES *et al.*, 2017). O mecanismo desta classe farmacológica envolve o antagonismo dos receptores de catecolaminas (β 1-adrenorreceptores), ação que resulta na redução da velocidade e força de contração cardíaca e redução da pressão arterial. Entretanto, fármacos desta classe com perfil não seletivo aos receptores β 1 cardíaco (como propranolol e carvedilol) são capazes de antagonizar também os β 2-adrenorreceptores presentes nos pulmões, induzindo broncoconstrição em indivíduos susceptíveis (BENNETT *et al.*, 2021). Acredita-se que o uso destes fármacos associados a doenças pulmonares (como asma e DPOC) possa também reduzir a função basal dos pulmões e prejudicar a efetividade do tratamento com β -agonistas, que possuem ação broncodilatadora (BAKER; WILCOX, 2017).

O efeito induzido pelos betabloqueadores na função pulmonar, entretanto, ainda apresenta controversas. Em coorte conduzida por Morales *et al.* (2017) composta por 35.502 indivíduos adultos que possuíam asma e doença cardiovascular, o uso de betabloqueadores não seletivos foi associado ao aumento do risco de exacerbação moderada da asma quando iniciado em doses baixas ou moderadas (RR: 5,16; IC95%: 1,83-14,54). Em idosos, as reações adversas desencadeadas por betabloqueadores na presença de doenças pulmonares pode ser menos tolerada (LIPWORTH *et al.*, 2016). Apesar dos efeitos prejudiciais desta CT, outros estudos descrevem que não existe associação significativa entre o uso de betabloqueadores e a exacerbação de doenças pulmonares (DUFFY *et al.*, 2017; MALTAIS *et al.*, 2018; GULEA *et al.*, 2021; RUTTEN *et al.*, 2010).

Cabe ressaltar que os efeitos da CT envolvendo betabloqueadores na presença de doenças pulmonares pode resultar em desfechos mais graves em idosos frágeis. Em revisão sistemática, Symvoulakis *et al.* (2021) concluíram que a presença de fragilidade afeta negativamente a qualidade de vida e aumenta o risco de mortalidade em idosos com DPOC, fibrose pulmonar e asma. O grupo de indivíduos

frágeis com DPOC também possui maiores taxas de hospitalização e quedas, como descrito por Guan e Niu (2018) em revisão.

Entre os idosos frágeis, a CT entre doença pulmonar (doença-índice) e hipertensão (doença que compete) foi a segunda mais prevalente, principalmente envolvendo o uso de beta-2-agonistas, mas também presentes com corticosteroides de uso oral. Ao estimular os receptores adrenérgicos cardíacos, o uso de beta-2-agonista pode dificultar o controle adequado da pressão arterial por induzir a sua elevação (NEWNHAM, 2001). Os corticosteroides também podem afetar negativamente o controle da hipertensão, por estimularem a reabsorção renal de sódio e potencializarem o efeito vasoconstritor (BUCHMAN, 2001). A elevada prevalência de hipertensão e doença pulmonar em idosos frágeis reforça a importância deste tipo de CT nestes indivíduos, uma vez que pode prejudicar o alcance dos objetivos terapêuticos adequados.

Destaca-se também a importância de CT envolvendo o uso de AINE no tratamento de doença osteoarticular (doença-índice), especialmente tendo como doenças que competem a hipertensão e diabetes (3,2 e 2,5% em idosos frágeis, respectivamente). A dor é uma condição que afeta parcela considerável dos idosos na comunidade, inclusive na sua forma persistente (GUERRIERO; REID, 2020). A relação entre fragilidade e dor tem sido descrita na literatura. A dor persistente é um agente estressor ao idoso e, por sua vez, afeta a homeostase e pode atuar como indutor ou potencializador da fragilidade (WADE *et al.*, 2016). Além disso, sua prevalência é elevada dentre os idosos que possuem a síndrome de fragilidade. Em meta-análise conduzida por Lin *et al.* (2020), 50% (IC95%: 45-55%) dos indivíduos frágeis e 37% (IC95%: 31-42%) dos pré-frágeis apresentavam dor crônica. Devido à elevada prevalência de dor em idosos frágeis, o uso de analgésicos merece destaque neste grupo.

Assim como o manejo subestimado da dor, o emprego inadequado de analgésicos pode acarretar em problemas ao idoso, como inefetividade e reações adversas (KOPONEN *et al.*, 2013; WONG, 2022). A classe dos AINE é amplamente utilizada por indivíduos com 60 anos ou mais, e seu uso pode acarretar em reações adversas, como distúrbios do trato gastrointestinal (hemorragia gástrica e úlcera péptica), lesão renal e eventos cardiovasculares (MONTEIRO, 2022;

WONGRAKPANICH *et al.*, 2018; WEHLING, 2014). Estes fármacos constituem a relação de MPI para idosos, devendo ser utilizados com cautela e evitando seu uso prolongado (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2023). Em idosos, estima-se que os AINE sejam responsáveis por 23,5% das internações hospitalares ocasionadas por reações adversas a medicamentos (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2009). Além do perfil de segurança desta classe, deve-se destacar também o seu uso em automedicação por idosos, o que pode favorecer a presença de CT e predispor ao surgimento de reações adversas (HARIRFOROOSH, ASGHAR; JAMALI, 2013). Em idosos frágeis, o emprego de analgésicos é complexo, devido à presença de multimorbidade, polifarmácia e modificações fisiopatológicas decorrentes da síndrome, fatores que podem resultar em variabilidades nas respostas pelo uso destes medicamentos (MCLACHLAN *et al.*, 2011).

Os AINE constituem um grupo de fármacos com diferenças estruturais e farmacológicas que atuam por meio da inibição das enzimas COX 1 e 2, impedindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, substâncias envolvidas em processos inflamatórios e diversas outras funções orgânicas (MONTEIRO, 2022). Este mecanismo justifica também as principais reações adversas desencadeadas por estes fármacos. A inibição da síntese de prostaglandinas afeta a pressão arterial por reduzir seu efeito vasodilatador, elevar os níveis de aldosterona e favorecer a retenção de sódio (KUMAR; SWEE, 2015; SZETO *et al.*, 2020). Em relação às reações cardíacas, o uso de AINE também foi associado a maior risco de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico (BALLY *et al.*, 2017; COOPER *et al.*, 2019; MONTEIRO *et al.*, 2022; WONGRAKPANICH *et al.*, 2018). No diabetes, estes fármacos podem dificultar o controle glicêmico, além de expor o idoso a maior risco de complicações, devido ao seu efeito nefrotóxico (BAHADUR; KESHRI; PATHAK, 2011; WAMI *et al.*, 2013).

Não foram identificadas CT envolvendo HPB e DRGE neste estudo, o que pode estar relacionado às baixas prevalências destas DCNT reportadas nos idosos participantes. Esta, por sua vez, pode ter sido subestimada devido ao formato do questionário do Estudo SABE, que não contém questões específicas para verificar a presença destas condições nos idosos entrevistados. De fato, enquanto no presente

estudo foram identificadas prevalências de 0,25% e 1,7% para HPB e DRGE, respectivamente, Lorgunpai *et al.* (2014) encontraram 10,6% e 20,9% para as mesmas doenças.

A presença de CT foi associada à pré-fragilidade e fragilidade na análise univariada, aumentando a chance desses fenótipos, respectivamente, em 1,84 (IC95%: 1,07-3,16) e 2,43 (IC95%: 1,22-4,84) vezes. A comparação da associação entre CT e fragilidade é dificultada devido à ausência de trabalhos prévios na literatura, ainda que sua presença seja sugestiva de efeitos negativos em idosos (MOLINO, 2018). Entretanto, estudos anteriores evidenciaram a associação de características da farmacoterapia com o fenótipo de fragilidade, como o uso de medicamentos potencialmente inapropriados (ALVES *et al.*, 2020), o uso de um a quatro medicamentos e cinco ou mais (PEGORARI; TAVARES, 2014), polifarmácia (PAGNO *et al.*, 2018; NWADIUGWU, 2020) e interações medicamentosas (PAGNO *et al.*, 2018). O resultado obtido neste estudo pode indicar que presença de CT é um dos fatores negativos que associam-se ao fenótipo de pré-fragilidade e fragilidade em idosos.

A chance de pré-fragilidade em idosos foi 2,41 (IC95%: 1,04-5,61) vezes maior naqueles que apresentavam duas CT, quando comparados aos indivíduos que não possuíam nenhuma CT. Este resultado traz informações importantes sobre os fatores que podem estar associados ao fenótipo de fragilidade nestes indivíduos e, conseqüentemente, inferências sobre o processo de fragilização, uma vez que já é conhecido o risco aumentado de que idosos pré-frágeis tornem-se frágeis ao longo do tempo (OLIVEIRA *et al.*, 2022; OFORI-ASENSO *et al.*, 2019; SIRIWARDHANA *et al.*, 2018). Além disso, este estudo demonstrou também que idosos pré-frágeis fazem uso de múltiplos medicamentos (42,2% dos idosos pré-frágeis faziam uso de polifarmácia, o equivalente a cerca de 323 mil idosos do município de São Paulo) e possuem várias DCNT (62,2% dos idosos com multimorbidade, mais de 475 mil pessoas com 60 anos ou mais em São Paulo), características que aumentam a probabilidade de combinações capazes de resultar em CT. Estes resultados reafirmam a necessidade de se avaliar integralmente a farmacoterapia das pessoas idosas, considerando suas condições clínicas coexistentes e a presença de

combinações entre medicamentos e doenças que podem prejudicar o estado geral de saúde do idoso.

A idade foi um fator fortemente associado à pré-fragilidade e fragilidade, sendo mais evidente quanto mais avançada a faixa etária. A influência da idade mais avançada no processo de fragilização é bem documentado na literatura nacional e internacional (DUARTE et al., 2018; VERONESE et al., 2021; VIEIRA et al., 2013), e pode ser justificada pelas modificações fisiológicas, maior vulnerabilidade a estressores e a condições patológicas que o processo de envelhecimento pode favorecer, características que predis põem à ocorrência de fragilização (GORDON; HUBBARD, 2022). No presente estudo, por exemplo, a chance de um idoso apresentar o fenótipo de fragilidade foi de 27,16 (IC95%: 11,61-63,52) vezes naqueles mais longevos (com 80 anos ou mais) e 2,64 (IC95%: 1,38-5,06) naqueles com 70 a 79 anos, quando comparados com idosos com 60 a 69 anos. Embora associado à condição de fragilidade, deve-se ressaltar, entretanto, que o envelhecimento por si só não deve ser tratado como sinônimo à fragilidade, uma vez que esta síndrome é resultado de uma interação complexa e multifatorial de condições que ocasionam o desequilíbrio homeostático nos indivíduos (FULOP et al., 2010).

Outros fatores que também apresentaram associação com o fenótipo de fragilidade no presente estudo – como queda e internações no ano anterior – são bem descritas e conhecidas na literatura. Estes eventos se somam aos demais fatores que contribuem para a ocorrência de incapacidades, aumento da vulnerabilidade e fragilização do idoso (CARNEIRO et al., 2017; DUARTE et al., 2018; FHON et al., 2016; MORLEY et al., 2013).

Este estudo identificou a presença de CT em idosos na cidade de São Paulo, assim como a prevalência mais elevada entre idosos frágeis. A presença de CT está associada a desfechos negativos em idosos (MOLINO, 2018). Por meio de regressão logística múltipla com dados de idosos com multimorbidade da onda de 2015 do Estudo SABE, Molino (2018) identificou a presença de associação entre CT e polifarmácia, pior autoavaliação de saúde, hospitalização e queda nos últimos 12 meses. Alguns destes fatores, como a hospitalização e queda, também são conhecidos por estarem associados a idosos frágeis e, inclusive, de favorecer a

fragilização (DUARTE *et al.*, 2018; FHON *et al.*, 2016; MARCHIORI *et al.*, 2022; MARCHIORI; TAVARES, 2017).

Os resultados dessa pesquisa reforçam a necessidade de uma avaliação criteriosa quanto ao uso dos medicamentos pelos idosos. Ainda que empregados para condições que demandam intervenções farmacológicas, a farmacoterapia não isenta o idoso a riscos adicionais pelo seu uso (HUBBARD; O'MAHONY; WOODHOUSE, 2013; IBRAHIM *et al.*, 2021). As CT identificadas, seus tipos e sua prevalência mais expressiva em idosos frágeis, são informações que devem ser consideradas na prática clínica, dada a complexidade deste grupo etário, a presença de diversas DCNT e polifarmácia, assim como as consequências negativas que podem ser ocasionadas pela presença de CT. Deste modo, é evidente a necessidade de uma avaliação integral do idoso frágil em uso de medicamentos, de modo a considerar e intervir sobre várias condições da terapia medicamentosa que possam afetar negativamente sua saúde (LIAU *et al.*, 2021). O profissional da saúde, em sua avaliação da efetividade e segurança de um medicamento, deve levar em conta que, embora um tratamento seja efetivo para uma determinada condição, este pode comprometer a segurança do idoso por afetar negativamente outra condição clínica também presente.

Os resultados obtidos por este trabalho contribuem para a literatura na área, pois, até o momento, não são conhecidos outros estudos que avaliaram a presença de CT em idosos conforme o fenótipo de fragilidade, assim como a associação entre fragilidade e CT. Este é o primeiro estudo que estimou a prevalência de CT conforme fenótipo de fragilidade e seus principais tipos. Esta pesquisa também tem como ponto forte a sua realização por meio de dados do Estudo SABE, um estudo longitudinal de múltiplas coortes na cidade de São Paulo. A amostra empregada neste estudo permite a obtenção de resultados de base populacional, capazes de refletir a realidade da população idosa no município. Além disso, deve-se destacar o fato de o estudo ser realizado com idosos da cidade de São Paulo. Embora não seja a cidade com maior proporção de pessoas com 60 anos ou mais no Brasil, a população do município de São Paulo é composta por imigrantes de vários locais, o que confere uma população miscigenada e capaz de conter várias particularidades regionais na maior cidade do país.

Cabe ressaltar o emprego de métodos previamente definidos para a definição das CT e da síndrome de fragilidade nos idosos. As CT utilizadas neste estudo foram identificadas previamente por Molino (2018), que as determinou por meio de avaliação criteriosa de Guias de Prática Clínica de alta qualidade, o que reforça a confiabilidade das CT elencadas nesta pesquisa. Do mesmo modo, a definição de fragilidade foi feita empregando-se o fenótipo proposto por Fried (2001), amplamente conhecido e utilizado para determinação de fragilidade em idosos (BIENIEK; WILCZYNSKI; SZEWIECZEK, 2016; DUARTE *et al.*, 2018; GUEDES *et al.*, 2020; MORLEY *et al.*, 2013).

Algumas limitações podem ser apontadas em relação a este estudo. A avaliação de CT se restringiu às DCNT elencadas neste estudo e definidas previamente por Molino (2018) e Lorgunpai *et al.* (2014). Deste modo, outras CT podem acometer os idosos, embora não tenham sido identificadas neste trabalho. O estudo pode ter subestimado ainda o uso de medicamentos pelos idosos, especialmente aqueles utilizados em condições agudas, que podem não ter sido mencionados durante as entrevistas. O uso de analgésicos, por exemplo, pode não ter sido informado se o emprego foi feito em um quadro agudo, o que não exclui a ocorrência de CT, entretanto. A ausência de perguntas específicas no questionário do Estudo SABE também pode ter subestimado a presença de algumas DCNT elencadas, como HPB e DRGE. Por fim, a identificação de CT neste estudo não indica a sua ocorrência de fato nestes idosos, e não foi possível mensurar as consequências destas CT identificadas.

Ainda que os resultados deste trabalho sejam relevantes no campo que envolve o uso de medicamentos, CT e a síndrome de fragilidade, evidências sobre este tema ainda são escassas e precisam ser explorados. Para isto, é fundamental que novas pesquisas abordem as consequências negativas da presença de CT em idosos frágeis, assim como sua relação causal e a contribuição das CT no processo de fragilização em idosos.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo identificou uma prevalência considerável de CT nos idosos participantes. Este número foi ainda superior em idosos frágeis, quando comparado aos fenótipos de não frágeis e pré-frágeis. As CT mais prevalentes envolveram a presença de medicamentos comumente utilizados pela população idosa para as DCNT. Além disso, a chance de apresentar a síndrome de fragilidade foi maior na presença de CT em análise univariada, e associada ao aumento da chance de pré-fragilidade quando na presença de duas CT após ajuste a outras variáveis em modelo múltiplo.

Os resultados deste estudo refletem no cuidado à população idosa e na avaliação da farmacoterapia na prática clínica. O uso de medicamentos, embora necessário e benéfico em diversas ocasiões, pode ser um agente causador de problemas e incapacidades em idosos. Deste modo, e dada a complexidade do cuidado que envolve a presença de multimorbidades e frequentemente o uso de múltiplos medicamentos, é fundamental que a terapia medicamentosa seja constantemente avaliada e otimizada de modo a proporcionar os melhores resultados, alinhados aos menores riscos possíveis.

REFERÊNCIAS

- ALVES, M. K. L. *et al.* Evidence of association between the use of drugs and community-dwelling older people frailty: a cross-sectional study. **São Paulo Medical Journal**, v. 138, n. 6, p. 465-474, 2020.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. American Geriatrics Society 2023 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 4, p. 674-694, 2023.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. Pharmacological management of persistent pain in older persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 57, n. 8, p. 1331-1346, 2009.
- ANDRADE, J. M. *et al.* Frailty profile in Brazilian older adults: ELSI-Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, Suppl 2, p. 1s-10s, 2018.
- ARCANJO, A. R. *et al.* Prevalência de competências terapêuticas na farmacoterapia de usuários das Unidades de Saúde da Família de Ribeirão Preto, São Paulo. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, p. 1-10, 2021.
- ARMITAGE, J. *et al.* Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. **Lancet**, v. 393, n. 10170, p. 407-415, 2019.
- ASHRAF, S. *et al.* Metformin-Associated Lactic Acidosis: A Case Report and Review. **Cureus**, v. 14, n. 4, p. 1-4, 2022.
- BAHADUR, S.; KESHRI, L.; PATHAK, K. Adverse drug reactions and safety considerations of NSAIDs: clinical analysis. **Current Drug Safety**, v. 6, n. 5, p. 310-317, 2011.
- BAKER, J. G.; WILCOX, R. G. β -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. **BMJ**, v. 72, p. 271-276, 2017.
- BALLY, M. *et al.* Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. **BMJ**, v. 357, p. 1-13, 2017.
- BARNETT, K. *et al.* Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. **The Lancet**, v. 380, n. 9836, p. 37-43, 2012.
- BARROS, M. B. A.; GOLDBAUM, M. Desafios do envelhecimento em contexto de desigualdade social. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, Supl 2, p. 1s-3s, 2018.

BATISTONI, S. S. T.; NERI, A. L.; CUPERTINO, A. P. F. B. Validade da escala de depressão do Center for Epidemiological Studies entre idosos brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 4, P. 598-605, 2007.

BEARD, J. R. *et al.* The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. **The Lancet**, v. 387, n. 10033, p. 2145-2154, 2016.

BENEDETTI, T. B.; MAZO, G. Z.; BARROS, M. V. G. Application of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) for evaluation of elderly women: concurrent validity and test-retest reproducibility. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 12, n. 1, p. 25-34, 2004.

BENETOS, A.; PETROVIC, M.; STRANDBERG, T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. **Circulation Research**, v. 124, n. 7, p. 1045-1060, 2019.

BENNETT, M. *et al.* The safety of cardioselective β 1-blockers in asthma: literature review and search of global pharmacovigilance safety reports. **European Respiratory Society Journal**, v. 7, n. 1, 2021.

BIENIEK, J.; WILCZYNSKI, K.; SZEWIECZEK, J. Fried frailty phenotype assessment components as applied to geriatric inpatients. **Clinical Interventions in Aging**, v. 11, p. 453-459, 2016.

BOLINA, A. F. *et al.* Potentially inappropriate medication use and frailty phenotype among community-dwelling older adults: A population-based study. **Journal of Clinical Nursing**, v. 28, p. 3914-3922, 2019.

BOWIE, M. W.; SLATTUM, P. W. Pharmacodynamics in older adults: a review. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v. 5, n. 3, p. 263-303, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: **Diário Oficial da União**, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Uso de Medicamentos e Medicalização da Vida: recomendações e estratégias. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2018. 33 p.

BUCHMAN, A. L. Side effects of corticosteroid therapy. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 33, n. 4, p. 289-294, 2001.

CARNEIRO, J. A. *et al.* Fragilidade em idosos: prevalência e fatores associados. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 70, n. 4, p. 780-785, 2017.

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

CASELL, A. *et al.* The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. **British Journal of General Practice**, v. 68, n. 669, p. e245-e251, 2018.

CASSONI, T. C. J. *et al.* Uso de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos do Município de São Paulo, Brasil: Estudo SABE. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 8, p. 1708-1720, 2014.

CHO, S. *et al.* Geriatric drug evaluation: where are we now and where should we be in the future? **Archives of Internal Medicine**, v. 171, n. 10, p. 937-940, 2011.

CLEGG, A. *et al.* Frailty in elderly people. **The Lancet**, v. 381; n. 9868, p. 752-762, 2013.

COOPER, C. *et al.* Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? **Drugs Aging**, v. 36, s. 1, p. 15-24, 2019.

DI MAURO, S. *et al.* Metformin: When Should We Fear Lactic Acidosis? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 15, p. 1-8, 2022.

DUARTE, Y. A. O. *et al.* Frailty in older adults in the city of São Paulo: Prevalence and associated factors. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 21Suppl 02, n. Suppl 02, p. 1-16, 2018.

DUARTE, Y. A. O.; LEBRÃO, M. L. Fragilidade e Envelhecimento. *In*: FREITAS, E. V. *et al.* Tratado de Geriatria e Gerontologia. 3. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2013, p. 1802-1819.

DUFFY, S. *et al.* Effect of beta-blockers on exacerbation rate and lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Respiratory Research**, v. 18, n. 124, 2017.

DUMURGIER, J. *et al.* Lipid-lowering drugs associated with slower motor decline in the elderly adults. **Journal of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. 2, p. 199-206, 2014.

FAGERLAND, M. W.; HOSMER, D. W. A generalized Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test for multinomial logistic regression models. **The Stata Journal**, v. 12, n. 3, p. 447-453, 2012.

FARÍAZ-ANTÚNEZ, S.; FASSA, A. G. Prevalência e fatores associados à fragilidade em população idosa do Sul do Brasil, 2014. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 28, n. 1, p. 1-13, 2019.

FEDARKO, N. S. The biology of aging and frailty. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 27, n. 1, p. 27-37, 2011.

- FHON, J. R. S. *et al.* Fall and its association with the frailty syndrome in the elderly: systematic review with meta-analysis. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 50, n. 6, p. 1005-1013, 2016.
- FHON, J. R. S. *et al.* Fatores associados à fragilidade em idosos: estudo longitudinal. **Revista de Saúde Pública**, v. 74, n. 52, p. 1-8, 2018.
- FILHO, J. M. *et al.* Frailty prevalence and related factors in older adults from southern Brazil: A cross-sectional observational study. **Clinics**, v. 75, p. 1-8, 2020.
- FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.
- FORTIN, M. *et al.* A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. **Annals of Family Medicine**, v. 10, n. 2, p. 142-151, 2012.
- FREITAS, E. L.; RAMALHO DE OLIVEIRA, D.; PERINI, E. Atenção Farmacêutica – Teoria e Prática: um Diálogo Possível. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 25, n. 3, p. 447 – 453, 2006.
- FRIED, L. P.; TANGEN, C. M.; WALSTON, J.; NEWMAN, A. B. *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **Journals of Gerontology**, v. 56, n. 3, p. 146-156, 2001.
- FU, A. Z.; LIU, G. G.; CHRISTENSEN, D. B. Inappropriate medication use and health outcomes in the elderly. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 52, n. 11, p. 1934-1939, 2004.
- FULOP, T. *et al.* Aging, frailty and age-related diseases. **Biogerontology**, v. 11, n. 5, p. 547-563, 2010.
- GÓMEZ C. *et al.* Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). **Gerontology**, v. 61, n. 4, p. 301-309, 2015.
- GONZÁLEZ-PICHARDO, A. M. *et al.* Association between Self-Reported Health Status and Frailty in Community-Dwelling Elderly. **The Journal of Frailty & Aging**, v. 3, n. 2, p. 104-108, 2014.
- GORDON, E. H.; HUBBARD, R. E. Frailty: understanding the difference between age and ageing. **Age and Ageing**, v. 2, n. 51, 2022.
- GUAN, C.; NIU, H. Frailty assessment in older adults with chronic obstructive diseases. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 1513-1524, 2018.

GUEDES, D. P.; LOPES, C. C.; GUEDES, J. E. R. P. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física em adolescentes. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 11, n. 2, p. 151-158, 2005.

GUEDES, R. C. *et al.* Frailty síndrome in Brazilian older people: a populational based study. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 5, p. 1947-1954, 2020.

GUERRIERO, F.; REID, M. C. Linking Persistent Pain and Frailty in Older Adults. **Pain Medicine**, v. 21, n. 1, p. 61-66, 2020.

GULEA, C. *et al.* Beta-blocker therapy in patients with COPD: a systematic literature review and meta-analysis with multiple treatment comparison. **Respiratory Research**, v. 22, n. 64, 2021.

GUTIÉRREZ-VALENCIA, M. *et al.* The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 7, p. 1432-1444, 2018.

GUTIÉRREZ-VALENCIA, M. *et al.* The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 7, p. 1432-1444, 2018.

HAJEK, A. *et al.* Frailty and healthcare costs-longitudinal results of a prospective cohort study. **Age and Ageing**, v. 47, n. 2, p. 233-241, 2018.

HANLON, P. *et al.* Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. **Lancet Public Health**, v. 3, n. 7, p. e323-e332, 2018.

HARIRFOROOSH, S.; ASGHAR, W.; JAMALI, F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 5, p. 821-847, 2013.

HILMER, S. N.; WU, H.; ZHANG, M. Biology of frailty: Implications for clinical pharmacology and drug therapy in frail older people. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 181, p. 22-28, 2019.

HOOGENDIJK, E. O. *et al.* Frailty: implications for clinical practice and public health. **The Lancet**, v. 394, n. 10206, p. 1365-1375, 2019.

HORODINSCHI, R. N. *et al.* Treatment with Statins in Elderly Patients. **Medicina (Kaunas)**, v. 55, n. 11, p. 1-11, 2019.

HUBBARD, R. E.; O'MAHONY, M. S.; WOODHOUSE, M. S. O. K. W. Medication prescribing in frail older people. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 3, p. 319-326, 2013.

HYTTINEN, V.; JYRKÄ, J.; VALTONEN, H. A Systematic Review of the Impact of Potentially Inappropriate Medication on Health Care Utilization and Costs Among Older Adults. **Medical Care**, v. 54, n. 10, p. 950-964, 2016.

IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra em Domicílios (PNAD) 2022 [Internet]. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**, 2022. [Acesso em 08 nov. 2022]: Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9127-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios.html?=&t=destaques>

IBRAHIM, K. *et al.* A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. **BMC Geriatrics**, v. 21, n. 1, p. 1-16, 2021.

INSTITUTE OF MEDICINE. Clinical Practice Guidelines We Can Trust [Internet]. Washington, D.C.: **The National Academies Press**, 2011. 300 p. [Acesso em 02 fev. 2022]: Disponível em: www.nap.edu

JOHNSTON, M. C. *et al.* Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. **European Journal of Public Health**, v. 29, n. 1, p. 182-189, 2019.

JUNGO, K. T.; STREIT, S.; LAUFFENBURGER, J. C. Patient factors associated with new prescribing of potentially inappropriate medications in multimorbid US older adults using multiple medications. **BMC Geriatrics**, v. 21, n. 163, p. 1-12, 2021.

KRAUT, R. *et al.* Antihypertensive medication in frail older adults: A narrative review through a deprescribing lens. **American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice**, v. 17, p. 1-12, 2022.

KOJIMA, G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. **Disability and Rehabilitation**, v. 39, n. 19, p. 1897-1908, 2017.

KOPONEN, M. P. H. *et al.* Analgesic Use and Frailty among Community-Dwelling Older People. **Drugs Aging**, v. 30, p. 129-136, 2013.

KOYYADA, A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. **Therapie**, v. 76, n. 1, p. 13-21, 2021.

KUMAR, B.; SWEE, M. L. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in a Patient With Hypertension. A Teachable Moment. **JAMA Internal Medicine**, v. 175, n. 6, p. 892-893, 2015.

LEBRÃO, M. L. *et al.* 10 Years of SABE Study: background, methodology and organization of the study. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, Suppl 02, p. 1-21, 2018.

LEBRÃO, M. L.; DUARTE, Y. A. O. Desafios de um estudo longitudinal: o Projeto SABE. **Saúde Coletiva**, v. 5, n. 24, p. 166-167, 2008.

LEBRÃO, M. L.; DUARTE, Y. A. O. O Projeto SABE no município de São Paulo: uma abordagem inicial. Brasília: **Organização Pan-Americana da Saúde**, 1. ed, 2003. 255p.

LEBRÃO, M. L.; LAURENTI, R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no município de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 8, n. 2, p. 127-141, 2005.

LI, Y. *et al.* Association between polypharmacy and mortality in the older adults: A systematic review and meta-analysis. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, 100, 2022.

LIAU, S. J. *et al.* Medication Management in Frail Older People: Consensus Principles for Clinical Practice, Research, and Education. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 22, n. 1, p. 43-49, 2021.

LIN, T. *et al.* Association between frailty and chronic pain among older adults: a systematic review and meta-analysis. **European Geriatric Medicine**, v. 11, n. 6, p. 945-959, 2020.

LIPSITZ, L. A. Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. **Journals of Gerontology**, v. 57, n. 3, p. 115-125, 2002.

LIPWORTH, B. *et al.* Beta-blockers in COPD, time for reappraisal. **European Respiratory Journal**, v. 48, p. 880-888, 2016.

LORGUNPAI, S. J. *et al.* Potential therapeutic competition in community-living older adults in the U.S.: use of medications that may adversely affect a coexisting condition. **PLoS One**, v. 9, n. 2, p. 1-10, 2014.

LOURENÇO, R. A. *et al.* Brazilian consensus on frailty in older people: concepts, epidemiology and evaluation instruments. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 12, n. 2, p. 121-135, 2018.

MAKIZAKO, H. *et al.* Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. **BMJ Open**, v. 5, n. 9, p. 1-9, 2015.

MALTAIS, F. *et al.* β -Blockers in COPD: A Cohort Study From the TONADO Research Program. **Chest**, v. 153, n. 6, p. 1315-1325, 2018.

MARCHIORI, G. F.; TAVARES, D. M. S. Changes in frailty conditions and phenotype components in elderly after hospitalization. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, p. 1-8, 2017.

MARCHIORI, G. F. *et al.* Frailty syndrome among older adults after hospitalization: A structural equation modeling analysis. **Applied Nursing Research**, v. 67, 2022.

MARKUN, S.; HOLZER, B. M.; RODAK, R.; KAPLAN, V. *et al.* Therapeutic conflicts in emergency department patients with multimorbidity: a cross-sectional study. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. 1-9, 2014.

MASNOON, N. *et al.* What is polypharmacy? A systematic review of definitions. **BMC Geriatrics**, v. 17, n. 1, p. 1-10, 2017.

MASUMOTO, S. *et al.* Potentially inappropriate medications with polypharmacy increase the risk of falls in older Japanese patients: 1-year prospective cohort study. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 18, n. 7, p. 1064-1070, 2018.

MCLANCHLAN, A. J. *et al.* Clinical pharmacology of analgesic medicines in older people: impact of frailty and cognitive impairment. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 3, p. 351-364, 2011.

MELO, R. C. *et al.* Prevalence of Frailty in Brazilian Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 24, n. 7, p. 708-716, 2020.

MILTON, J. C.; HILL-SMITH, I.; JACKSON, S. H. Prescribing for older people. **BMJ**, v. 336, n. 7644, p. 606-609, 2008.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A. C. G.; SILVA, A. L. A. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 3, p. 507-519, 2016.

MITCHELL, E.; WALKER, R. Global ageing: successes, challenges and opportunities. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 81, n. 2, p. 1-9, 2020.

MOLINO, C. D. G. R. C. Estudo da prevalência de competições terapêuticas entre idosos com multimorbidades do estudo SABE (Saúde, Bem-estar e Envelhecimento). 2018. Tese (Doutorado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

MONTEIRO, C. *et al.* Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Elderly: An Analysis of Published Literature and Reports Sent to the Portuguese Pharmacovigilance System. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 6, 2022.

MORALES, D. R. *et al.* Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. **BMC Medicine**, v. 15, n. 18, p. 1-9, 2017.

MOREIRA, T. A. *et al.* Uso de medicamentos por adultos na atenção primária: inquérito em serviços de saúde de Minas Gerais, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. 1-15, 2020.

MOREIRA, V. G.; LOURENÇO, R. A. Prevalence and factors associated with frailty in an older population from the city of Rio de Janeiro, Brazil: the FIBRA-RJ Study. **Clinical Sciences**, v. 68, n. 7, p. 979-985, 2013.

MORLEY, J. E. *et al.* Frailty Consensus: A Call to Action. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 14, n. 6, p. 392-397, 2013.

MOURA, L. Z.; HARTMANN, C. Correlation of Diuretic use and Sarcopenia in Elderly Patients with Hypertension. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 35, n. 4, p. 486-487, 2022.

MUHLACK, D. C. *et al.* Investigation of a possible association of potentially inappropriate medication for older adults and frailty in a prospective cohort study from Germany. **Age and Ageing**, v. 49, n. 1, p. 20-25, 2019.

NAIR, N. P. *et al.* Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions - the need for a prediction tool. **Clinical Interventions in Aging**, v. 11, p. 497-505, 2016.

NASCIMENTO, M. M. G. *et al.* Potential Drug Therapy Problems on an Elderly Nursing Home Population. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 30, n. 10, p. 1985-1990, 2011.

NASCIMENTO, M. M. G. *et al.* Potentially inappropriate medications: predictor for mortality in a cohort of community-dwelling older adults. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 5, p. 615-621. 2017.

NASCIMENTO, M. M. G.; LIMA-COSTA, M. F.; LOYOLA-FILHO, A. I. Potentially Inappropriate Medication Use Among Brazilian Elderly: A Population-Based Pharmacoepidemiological Study. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 35, n. 4, p. 659-666, 2016.

NASCIMENTO, R. C. R. M. *et al.* Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, Supl 2, p. 1-12, 2017.

NERI, A. L. *et al.* Metodologia e perfil sociodemográfico, cognitivo e de fragilidade de idosos comunitários de sete cidades brasileiras: Estudo FIBRA. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 4, p. 778-792, 2013.

NEWHAM, D. M. Asthma medications and their potential adverse effects in the elderly: recommendations for prescribing. **Drug Safety**, v. 24, n. 14, p. 1065-1080, 2001.

NUNES, B. P. *et al.* Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. **Archives of Gerontology e Geriatrics**, v. 67, p. 130-138, 2016.

NUNES, B. P. *et al.* Multimorbidity: The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil). **Revista de Saúde Pública**, v. 52, Supl 2, p. 1s-12s, 2018.

NUNES, B. P.; THUMÉ, E.; FACCHINI, L. A. Multimorbidity in older adults: magnitude and challenges for the Brazilian health system. **BMC Public Health**, v. 15, p. 1-11, 2015.

NWADIUGWU, M. C. Frailty and the Risk of Polypharmacy in the Older Person: Enabling and Preventative Approaches. **Journal of Aging Research**, v. 2020, p. 1-6, 2020.

O´CAOIMH, R. *et al.* Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. **Age and Ageing**, v. 50, p. 96-104, 2020.

OFORI-ASENSO, R. *et al.* Global Incidence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 8, p. 1-18, 2019.

OLIVEIRA, A. D. *et al.* Pre-frailty in older adults: prevalence and associated factors. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 31, p. 1-13, 2022.

OLIVEIRA, H. S. B.; CORRADI, M. L. G. Pharmacological aspects of elderly: an integrative literature review. **Revista de Medicina (São Paulo)**, v. 97, n. 2, p. 165-176, 2018.

OLIVEIRA, R. E. M. *et al.* Problemas farmacoterapêuticos em idosos de uma unidade de atenção primária à saúde de Minas Gerais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 13, n. 4, p. 201-211, 2016.

PAGNO, A. R. *et al.* Drug therapy, potential interactions and iatrogenesis as factors related to frailty in the elderly. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 21, n. 5, p. 588-596, 2018.

PALMER, K. *et al.* Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis. **European Geriatric Medicine**, v. 10, n. 1, p. 9-36, 2019.

PASSOS, V. M. A. *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. **Population Health Metrics**, v. 18, Suppl 1, p. 1-15, 2020.

PAZAN, F. *et al.* Current evidence on the impact of medication optimization or pharmacological interventions on frailty or aspects of frailty: a systematic review of randomized controlled trials. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 1, p. 1-12, 2021.

PEARSON-STUTTARD, J., EZZATI, M.; GREGG, E. W. Multimorbidity-a defining challenge for health systems. **Lancet Public Health**, v. 4, n. 12, p. e599-e600, 2019.

- PEGORARI, M. S.; TAVARES, D. M. Factors associated with the frailty syndrome in elderly individuals living in the urban area. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 5, p. 874-882, 2014.
- PEREIRA, K. G. *et al.* Polifarmácia em idosos: um estudo de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 2, p. 335-344, 2017.
- PFEFFER, R. I. *et al.* Measurement of functional activities in older adults in the community. **Journal of Gerontology**, v. 37, n. 3, p. 323-329, 1982.
- PINHEIRO, H. A.; MUCIO, A. A.; OLIVEIRA, L. F. Prevalence and factors associated with the frailty syndrome in older adults in the Brazilian Federal District. **Geriatric and Gerontology Aging**, v. 14, n. 1, p. 8-14, 2020.
- RAMOS, L. R. *et al.* Polifarmácia e polimorbidade em idosos no Brasil: um desafio em saúde pública. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, Supl 2, p. 1s-13s, 2016.
- RAO, J. N. K.; SCOTT, A. J. On Simple Adjustments to Chi-Square Tests with Sample Survey Data. **The Annals of Statistics**, v. 15, n. 1, p. 385-397, 1987.
- REALLON, E. *et al.* Medication exposure and frailty in older community-dwelling patients: a cross-sectional study. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 42, n. 2, p. 508-514, 2020.
- REDMON, B. *et al.* Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. **Institute for Clinical Systems Improvement**, 2014.
- REN, D.; GURNEY, E.; HORNECKER, J. R. Appropriate Use and Stewardship of Proton-Pump Inhibitors. **U.S. Pharmacist**, v. 44, n. 12, p. 25-31, 2019.
- ROCHON, P. A. *et al.* Polypharmacy, inappropriate prescribing, and deprescribing in older people: through a sex and gender lens. **The Lancet**, v. 2, n. 5, p. e290-e300, 2021.
- ROCHON, P. A.; STALL, N. M.; HOLMES, H. M. Drug Therapy and Frailty: Chicken or the Egg? **Journal of the American Geriatric Society**, v. 67, n. 12, p. 2441-2443, 2019.
- ROHRMANN, S. Epidemiology of Frailty in Older People. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1216, p. 21-27, 2020.
- RUTTEN, F. H. *et al.* β -Blockers May Reduce Mortality and Risk of Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Archives of Internal Medicine**, v. 170, n. 10, p. 880-887, 2010.
- SALPETER, S. *et al.* Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database Systematic Review**, 2010.

- SÁNCHEZ-GARCÍA, S. *et al.* Frailty in community-dwelling older adults: association with adverse outcomes. **Clinical Interventions in Aging**, v. 12, p. 1003-1011, 2017.
- SCHMIDT, M. I. *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **The Lancet**, p. 61-74, 2011.
- SCHMIDT-MENDE, K. *et al.* Drug-disease interactions in Swedish senior primary care patients were dominated by non-steroid anti-inflammatory drugs and hypertension - a population-based registry study. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**, v. 38, n. 3, p. 330-339, 2020.
- SHAMLIYAN, T. *et al.* Association of frailty with survival: a systematic literature review. **Ageing Research Reviews**, v. 12, n. 2, p. 719-736, 2013.
- SILVA, A. L. *et al.* Utilização de medicamentos por idosos brasileiros, de acordo com a faixa etária: um inquérito postal. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 6, p. 1033-1045, 2012.
- SILVA, R.; SCHMIDT, O. F.; SILVA, S. Polifarmácia em geriatria / Polypharmacy in geriatrics. **Revista AMRIGS**, v. 56, n. 2, p. 164-174, 2012.
- SIRIWARDHANA, D. D. *et al.* Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 8, n. 3, p. 1-17, 2018.
- ŠOLA, K. F. *et al.* Drug therapy problems identified among older adults placed in a nursing home: the Croatian experience. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 6, p. 1-15, 2020.
- SOUSA, A. C. *et al.* Frailty syndrome and associated factors in community-dwelling elderly in Northeast Brazil. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 54, n. 2, p. e95-e101, 2012.
- STEVENSON J. M. *et al.* A multi-centre cohort study on healthcare use due to medication-related harm: the role of frailty and polypharmacy. **Age and Ageing**, v. 51, p. 1-9, 2022.
- STRANDBERG, T. E.; PITKÄLÄ, K. H.; TILVIS, R. S. Frailty in older people. **European Geriatric Medicine**, v. 2, n. 6, p. 344-355, 2011.
- SYMVOULAKIS, E. K. *et al.* Frailty and chronic respiratory disease: the need for a multidisciplinary care model. **Sarcoidosis Vasculitis and Difuse Lung Diseases**, v. 38, n. 3, p. 1-11, 2021.
- SZETO, C. C. *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. **BMJ Journals**, v. 69, n. 4, p. 617-629, 2020.

TAMEZ-PEÑA, A. L. *et al.* Use of medications on the elderly. **Medicina Universitaria**, v. 16, n. 65, p. 199-206, 2014.

THIRUCHELVAM, K. *et al.* Frailty and potentially inappropriate medications using the 2019 Beers Criteria: findings from the Australian Longitudinal Study on Women's Health (ALSWH). **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 33, n. 9, p. 2499-2509, 2021.

TREVISAN, C. *et al.* Factors Influencing Transitions Between Frailty States in Elderly Adults: The Progetto Veneto Anziani Longitudinal Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 65, n. 1, p. 179-184, 2017.

UNITED NATIONS. DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, POPULATION DIVISION. World Prospects 2022: Summary of Results [internet]. **United Nations**, 2022. [Acesso em: 08 nov. 2022]. Disponível em: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf

VASCONCELOS, A. M. N.; GOMES, M. M. F. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, n. 4, p. 539-548, 2012.

VERONESE, N. *et al.* Prevalence of multidimensional frailty and pre-frailty in older people in different settings: A systematic review and meta-analysis. **Ageing Research Reviews**, v. 72, 2021.

VETRANO, D. L. *et al.* Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journals of Gerontology**, v. 74, n. 5, p. 659-666, 2019.

VIEIRA ALVARENGA, R. *et al.* Prevalência de fragilidade e fatores associados em idosos comunitários de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: dados do Estudo FIBRA. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 8, p. 1631-1643, 2013.

VRIES, M. *et al.* Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 19, n. 4, p. 371-379, 2018.

WADE, K. F. *et al.* Chronic widespread pain is associated with worsening frailty in European men. **Age and ageing**, v. 45, n. 2, p. 268-274, 2016.

WAMI, W. M. *et al.* Influence of chronic comorbidity and medication on the efficacy of treatment in patients with diabetes in general practice. **British Journal of General Practice**, v. 63, n. 609, p. 267-273, 2013.

WEHLING, M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, n. 10, p. 1159-1172, 2014.

WIEDENMAYER, K. *et al.* Developing pharmacy practice: a focus on patient care. **World Health Organization and International Pharmaceutical Federation**, 2006. 97 p.

WONG, G. Pharmacological management of chronic non-cancer pain in frail older people. **Australian Prescriber**, v. 45, n. 1, p. 2-7, 2022.

WONGRAKPANICH, S. *et al.* A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. **Ageing and Disease**, v. 9, n. 1, p. 143-150, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Ageing and health [internet]. **World Health Organization**, 2021. [Acesso em: 30 jan. 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
WORLD HEALTH ORGANIZATION. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification [Internet]. **World Health Organization**, 2022 [Acesso em 25 jan. 2022]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D). **World Health Organization**, 2020. 35 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Medication Safety in Polypharmacy. **World Health Organization**, 2019. 61 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Medication Without Harm – Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. **World Health Organization**, 2017. 12 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care. **World Health Organization**, 2016. 28 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2019. **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology**, 2018. 283 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Promoting rational use medicines: core components. **WHO Policy Perspectives on Medicines**, p. 1-6, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Report on Ageing and Health. **World Health Organization**, 2015. 260p.

XING, X. X. *et al.* Associations Between Potentially Inappropriate Medications and Adverse Health Outcomes in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 53, n. 10, p. 1005-1019, 2019.

YARNALL, A. J. *et al.* New horizons in multimorbidity in older adults. **Age and Ageing**, v. 46, n. 6, p. 882-888, 2017.

YIBIRIN, M. *et al.* Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. **Cureus**, v. 13, n. 1, p. 1-6, 2021.

ZHOU, B. *et al.* Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population representative studies with 104 million participants. **Lancet**, v. 398, n. 10304, p. 957-980, 2021.

ZULLO, A. R. *et al.* Patient-Important Adverse Events of β -blockers in Frail Older Adults after Acute Myocardial Infarction. **Gerontology**, v. 74, n. 8, p. 1277-1281, 2019.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Competições terapêuticas, doenças-índices, doenças que competem e códigos ATC* dos medicamentos definidos para o estudo.

N.	Variável criada para a CT	Doença-índice	Código no Estudo SABE	Doença que compete	Código no Estudo SABE	Medicamento ou classe terapêutica	Código ATC
1	ctdect	Asma	c071e	Depressão	c20b2	Corticosteroides (inclui budesonida)	H02AB/ R03BA/ R03AK07
2	ctdmct	Asma/ DPOC	c071e	Diabetes	c05	Corticosteroides inalatórios e orais	H02AB/ R03BA/ R03AK
3	ctdmsa	Asma	c071e	Diabetes	c05	Salbutamol	R03AC02/ R03CC02
4	ctdmpps	Depressão	c20b2	Diabetes	c05	Antipsicóticos	N05AA/ N05AB/ N05AC/ N05AD/ N05AF/ N05AH/ N05AN/ N05AX
5	ctdmag	Doença pulmonar	c071e	Diabetes	c05	Agonistas dos receptores beta-2 de longa duração	R03AC13/ R03AC19/ R03AK
6	ctdmni	Hipercolesterolemia/ prevenção de doença cardiovascular	cdislip	Diabetes	c05	Ácido nicotínico (niacina)	C04AC

Continua

Continuação

N.	Variável criada para a CT	Doença-índice	Código no Estudo SABE	Doença que compete	Código no Estudo SABE	Medicamento ou classe terapêutica	Código ATC
7	ctdcsb	Doença cardiovascular/ hipercolesterolemia	c081e/ cdislip	Diabetes	c05	Sequestrador de ácidos biliares	C10AC
8	ctdmai	Osteoartrite	c11e	Diabetes	c05	Anti-inflamatórios não esteroidais	M01AB/ M01AC/ M01AE/ M01AG/ M01AH/ M01AX/ N02BA/ N02BB/ N02BE
9	ctdcsa	Asma	c071e	Doença cardiovascular	c081e	Salbutamol	R03AC02/ R03CC02
10	ctdcco	Demência	c20f	Doença cardiovascular	c081e	Anticolinesterásico	N06DA
11	ctdctr	Depressão	c20b2	Doença cardiovascular	c081e	Antidepressivos tricíclicos (inclui amitriptilina e imipramina)	N06AA
12	ctdcbu	Depressão	c20b2	Doença cardiovascular	c081e	Bupropiona	N06AX12
13	ctdcci	Depressão	c20b2	Doença cardiovascular	c081e	Citalopram	N06AB04

Continua

Continuação

N.	Variável criada para a CT	Doença-índice	Código no Estudo SABE	Doença que compete	Código no Estudo SABE	Medicamento ou classe terapêutica	Código ATC
14	ctdcdu	Depressão	c20b2	Doença cardiovascular	c081e	Duloxetina	N06AX21
15	ctdces	Depressão	c20b2	Doença cardiovascular	c081e	Escitalopram	N06AB10
16	ctdctz	Depressão	c20b2	Doença cardiovascular	c081e	Trazodona	N06AX05
17	ctdcve	Depressão	c20b2	Doença cardiovascular	c081e	Venlafaxina	N06AX16
18	ctdcme	Diabetes	c05	Doença cardiovascular	c081e	Metformina	A10BA/ A10BD
19	ctdcpi	Diabetes	c05	Doença cardiovascular	c081e	Pioglitazona/ tiazolidinedionas	A10BG
20	ctdcen	Diabetes/ Hipertensão	c05/ c04	Doença cardiovascular	c081e	Enalapril	C09AA02/ C09BA02/
21	ctdcli	Diabetes/ Hipertensão	c05/ c04	Doença cardiovascular	c081e	Lisinopril	C09AA03

Continua

Continuação

N.	Variável criada para a CT	Doença-índice	Código no Estudo SABE	Doença que compete	Código no Estudo SABE	Medicamento ou classe terapêutica	Código ATC
22	ctdcmt	Diabetes/ Hipertensão	c05/ c04	Doença cardiovascular	c081e	Metoprolol	C07AB02
23	ctdcra	Diabetes/ Hipertensão	c05/ c04	Doença cardiovascular	c081e	Ramipril	C09AA05/ C09BB07
24	ctdcai	Osteoartrite	c11e	Doença cardiovascular	c081e	Anti-inflamatórios não esteroidais não seletivos	N02BA/ N02BE/ M01AB/ M01AC/ M01AE/ M01AG
25	ctdcce	Osteoartrite	c11e	Doença cardiovascular	c081e	Celecoxibe	M01AH
26	ctdcho	Osteoporose	c11e	Doença cardiovascular	c081e	Terapia de reposição hormonal	G03BA/ G03CA/ G03CC/ G03CX/ G03FA/ G03XC
27	ctdcbi	Osteoporose	c11e	Doença cardiovascular	c081e	Bifosfonatos	M05BA
28	ctdcre	Osteoporose	c11e	Doença cardiovascular	c081e	Ranelato de estrôncio	M05BX03
29	ctdpri	Demência	c20f	Doença pulmonar	c071e	Rivastigmina	N06DA03

Continua

Continuação

N.	Variável criada para a CT	Doença-índice	Código no Estudo SABE	Doença que compete	Código no Estudo SABE	Medicamento ou classe terapêutica	Código ATC
30	ctdpli	Depressão	c20b2	Doença pulmonar	c071e	Carbonato de lítio	N05AN
31	ctdpme	Diabetes	c05	Doença pulmonar	c071e	Metformina	A10BA/ A10BD
32	ctdpmt	Diabetes/ Hipertensão	c05/ c04	Doença pulmonar	c071e	Metoprolol	C07AB02
33	ctdpni	Diabetes/ Hipertensão	c05/ c04	Doença pulmonar	c071e	Nifedipino	C08CA05
34	ctdpbe	Doença arterial coronariana/ Fibrilação atrial	c081e	Doença pulmonar	c071e	Betabloqueadores	C07AA/ C07AB/ C07AG
35	ctdpam	Fibrilação atrial	c081e	Doença pulmonar	c071e	Amiodarona	C01BD
36	ctdppr	Fibrilação atrial	c081e	Doença pulmonar	c071e	Propafenona	C01BC03
37	ctdpbb	Hipertensão	c04	Doença pulmonar	c071e	Betabloqueadores	C07AA/ C07AB/ C07AG
38	ctdpml	Doença cardiovascular	c081e	Doença pulmonar	c071e	Metoprolol	C07AB02
39	ctdpai	Osteoartrite	c11e	Doença pulmonar	c071e	Anti-inflamatórios não esteroidais não seletivos	N02BA/ N02BE/ M01AB/ M01AC/ M01AE/ M01AG

Continua

Continuação

N.	Variável criada para a CT	Doença-índice	Código no Estudo SABE	Doença que compete	Código no Estudo SABE	Medicamento ou classe terapêutica	Código ATC
40	ctdrai	Osteoartrite	c11e	DRGE	cdrge	Inibidores da COX-2/ Anti-inflamatórios não esteroidais	M01AB/ M01AC/ M01AE/ M01AG/ M01AH/ M01AX/ N02BA/ N02BB/ N02BE
41	ctdrbi	Osteoporose	c11e	DRGE	cdrge	Bifosfonatos	M05BA
42	ctdict	Asma	c071e	Hipercolesterolemia	cdislip	Corticosteroides orais	H02AB Continua
43	ctdislpsi	Depressão	c20b2	Hipercolesterolemia	cdislip	Antipsicóticos	N05AA/ N05AB/ N05AC/ N05AD/ N05AF/ N05AH/ N05AN/ N05AX
44	ctdiai	Osteoartrite	c11e	Hipercolesterolemia	cdislip	Anti-inflamatórios não esteroidais	M01AB/ M01AC/ M01AE/ M01AG/ M01AH/ M01AX/ N02BA/ N02BB/ N02BE
45	cthact	Asma	c071e	Hipertensão	c04	Corticosteroides	H02AB/ R03BA/ R03AK
46	cthaie	Asma	c071e	Hipertensão	c04	Inibidores da enzima conversora de angiotensina	C09AA/ C09BA/ C09BB

Continua

Continuação

N.	Variável criada para a CT	Doença-índice	Código no Estudo SABE	Doença que compete	Código no Estudo SABE	Medicamento ou classe terapêutica	Código ATC
47	cthasa	Asma	c071e	Hipertensão	c04	Salbutamol	R03AC02/ R03CC02
48	cthaam	Depressão	c20b2	Hipertensão	c04	Amitriptilina	N06AA09
49	cthabu	Depressão	c20b2	Hipertensão	c04	Bupropiona	N06AX12
50	cthade	Depressão	c20b2	Hipertensão	c04	Desvenlafaxina	N06AX23
51	cthadu	Depressão	c20b2	Hipertensão	c04	Duloxetina	N06AX21
52	cthave	Depressão	c20b2	Hipertensão	c04	Venlafaxina	N06AX16
53	cthaad	DPOC	c071e	Hipertensão	c04	Agonista dos receptores adrenérgicos beta-2 (inclui de longa duração)	R03AC/ R03AK/ R03AL/ R03CC
54	cthaai	Osteoartrite	c11e	Hipertensão	c04	Anti-inflamatórios não esteroidais	M01AB/ M01AC/ M01AE/ M01AG/ M01AH/ M01AX/ N02BA/ N02BB/ N02BE
55	cthasest	Osteoporose	c11e	Hipertensão	c04	Ranelato de estrôncio	M05BX03
56	cthpim	Depressão	c20b2	HPB	cHPB	Imipramina	N06AA02

Continua

Conclusão

N.	Variável criada para a CT	Doença-índice	Código no Estudo SABE	Doença que compete	Código no Estudo SABE	Medicamento ou classe terapêutica	Código ATC
57	Cthpmu	DPOC	c071e	HPB	cHPB	Antagonista dos receptores muscarínicos	R03BB
58	ctdcdi	Fibrilação atrial	c081e	HPB	cHPB	Disopiramida	C01BA03
59	ctosct	Asma/ DPOC	c071e	Osteoporose	c11e	Corticosteroides orais e inalatórios	H02AB/ R03BA/ R03KA
60	ctospi	Diabetes	c05	Osteoporose	c11e	Pioglitazona	A10BG

Fonte: Estudo SABE, 2015; Molino, 2018; World Health Organization, 2018.

ATC: *Anatomical therapeutic Chemical Classification*. CT: Competição terapêutica. DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica. DRGE: Doença do refluxo gastroesofágico. HPB: Hiperplasia prostática benigna.

*A seleção dos códigos ATC incluídos em cada CT foi feita com base nas classes utilizadas pelos idosos do Estudo SABE. Sendo assim, alguns conjuntos de códigos não contemplam a totalidade da classe, mas compreendem o total de fármacos daquela classe que são utilizados pelos idosos desta população.