








Sobrevida de pessoas idosas hospitalizadas com uso prévio de medicamentos potencialmente inapropriados

Survival of hospitalized older adults with prior use of potentially inappropriate medicine

Thamara Graziela Flores¹ 
Ivana Beatrice Mânica da Cruz^{1,2} 
Melissa Agostini Lampert² 
Ana Cristina Gularte² 
Barbara Osmarin Turra¹ 
Fernanda Barbisan^{1,2} 

Resumo

Objetivos: Neste estudo prospectivo, avaliamos o impacto do uso de medicamentos potencialmente inapropriados prescritos antes da internação (PIM-ph) na mortalidade de idosos. **Métodos:** Foram incluídos 318 pacientes com idade ≥ 65 anos que procuraram atendimento de emergência e foram internados por qualquer motivo clínico. As informações sobre os indicadores clínicos e sociais foram obtidas por meio de entrevistas estruturadas, 24 a 48 horas após a internação. Os medicamentos usados por esses pacientes foram registrados e o uso de PIM-ph foi identificado pela análise brasileira baseada em consenso de uso de PIM. A análise considerou a influência de todo conjunto de PIM-ph, bem como de alguns PIM-ph específicos. O impacto do uso de PIM-ph na sobrevida de idosos hospitalizados foi determinado por meio da análise multivariada de regressão de Cox. **Resultados:** A prevalência de PIM-ph foi 49,7% (n = 158). Um total de 85 (26,7%) pacientes faleceram durante a internação ou até 30 dias após a alta. Dezoito classes farmacológicas de uso de PIM-ph foram identificadas. O uso de PIM-ph, benzodiazepínico (IC: 1.055-3.365, $p=0.032$), digoxina (IC: 1.623-7.048, $p=0.001$) e diuréticos de alça (IC: 1.000-3.455, $p=0.05$) aumentou o risco relativo de mortalidade independente de sexo, idade, causas clínicas de hospitalização, risco de fragilidade, suporte social, presença de sintomas de confusão, polifarmácia e evolução intra-hospitalar de complicações geriátricas. **Conclusão:** O uso de PIM-ph (Benzodiazepínicos, digoxina e diuréticos de alça) pode contribuir para o risco de mortalidade em idosos hospitalizados. Esses resultados podem ser relevantes no manejo e cuidado terapêutico de pacientes hospitalizados.

Palavras-chave:

Idosos. Hospitalização.
Medicamentos
Potencialmente
Inapropriados. Mortalidade.

¹ Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Santa Maria, RS, Brasil.

² Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Educação Física e Desportos, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia. Santa Maria, RS, Brasil

Financiamento da pesquisa: Bolsa de doutorado financiada pela CAPES as autoras Thamara G. Flores e Bárbara O. Turra. Bolsa CNPq Pesquisadora Produtividade Científica 1C concedida a autora Ivana Beatrice Mânica da Cruz.

Os autores declaram não haver conflito na concepção deste trabalho.

Correspondência/Correspondence
Fernanda Barbisan
fernandabarbisan@gmail.com

Recebido: 26/01/2023
Aprovado: 24/05/2023

Abstract

Objectives: We aimed to evaluate the impact of potentially inappropriate medications prescribed prior to hospitalization (PIM-ph) on the mortality of hospitalized older adults. **Methods:** We included 318 patients, aged ≥ 65 who sought emergency care and were hospitalized for any clinical reasons. Information on patients' clinical and social indicators was obtained via structured interviews conducted 24 to 48 hours after hospitalization. All medications used by older adults prior to hospitalization were recorded, and PIM-ph were identified using the Brazilian PIM Consensus. The study considered the influence of the entire set of PIM-ph and specific PIM-ph used by these patients. The impact of PIM-ph use during hospitalization and after 30 days of this event was statistically determined by multivariable Cox proportional hazard regression analysis, which included sex, age, and other clinical and functional indicators as intervening variables. **Results:** The prevalence of PIM-ph use was 49.7% (n=158). A total of 85 (26.7%) patients died during hospitalization or within 30 days after discharge. Eighteen pharmacological classes of PIM-ph use were identified. The use of total PIM-ph, benzodiazepines (IC: 1.055-3.365, $p=0.032$), digoxin (IC: 1.623-7.048, $p=0.001$), and loop diuretics (IC: 1.000-3.455, $p=0.05$) increased the relative risk of mortality independent of sex, age, clinical causes of hospitalization, frailty risk, social support, presence of confusion symptoms, polypharmacy, and in-hospital evolution of geriatric complications. **Conclusion:** PIM-ph use, especially benzodiazepines, digoxin, and loop diuretics, could contribute to mortality risk in hospitalized older adults. These results could be relevant in the management and therapeutic care of hospitalized patients.

Keywords: Aged. Hospitalization. Potentially Inappropriate Medication. Mortality.

INTRODUÇÃO

O manejo de idosos hospitalizados é de alta complexidade, provavelmente associado a processos heterogêneos de envelhecimento biológico e complicações inespecíficas, incluindo comprometimento da mobilidade, história de quedas, comprometimento cognitivo e iatrogenia medicamentosa^{1,2}. Essas complicações são conhecidas como síndromes geriátricas, termo amplamente utilizado por geriatras e gerontólogos para destacar as características únicas de condições de saúde comuns em idosos³. Além disso, alterações fisiológicas induzidas pelo envelhecimento podem influenciar a eficácia e a segurança de certos medicamentos que contribuem para iatrogenia em idosos. Portanto, a prescrição farmacológica é considerada um componente que afeta diretamente a gestão da saúde do idoso. A escolha da medicação adequada para cada condição clínica deve aliar a exigência de efetividade e baixo risco de efeitos adversos para se alcançar uma boa relação custo-benefício⁴.

Como os idosos apresentam modificações que podem alterar a farmacocinética de muitos medicamentos, nos últimos anos, esforços têm sido

feitos para identificar medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) utilizados por essa faixa etária. MPI refere-se a medicamentos que apresentam maior risco de efeitos adversos quando administrados a idosos ou em determinadas condições médicas. Esses medicamentos podem ser considerados inadequados devido à relação risco-benefício desfavorável ou a um maior risco de efeitos colaterais quando comparados a outros medicamentos disponíveis. Os MPIs podem causar reações adversas a medicamentos, quedas, comprometimento cognitivo e outras complicações, particularmente em idosos que já estão em um risco aumentado de problemas relacionados a medicamentos. Vários critérios foram desenvolvidos para identificar MPIs, como os critérios de Beers da Sociedade Americana de Geriatria e o *Potentially Inappropriate Prescriptions* (STOPP) criteria^{4,5}. O uso desses critérios pode ajudar os profissionais de saúde a identificar MPIs em idosos e ajustar a terapia medicamentosa. Ao reduzir o uso de MPIs, os profissionais de saúde podem melhorar a segurança dos medicamentos e reduzir o risco de problemas relacionados a medicamentos em idosos^{4,5}.

Bories et al.⁵ estimaram que a prevalência de MPI na atenção primária, domiciliar e hospitalar foi

de 19,1%, 29,7% e 44,6%, respectivamente. Outra revisão, que incluiu informações de cinco bases de dados, também descreveu que 57,9% dos idosos têm alguma prescrição de MPI⁶. O MPI em 458 idosos da atenção primária à saúde brasileira foi estimado em 44,8%⁷. O uso de MPI também tem sido associado à polifarmácia e demência em idosos institucionalizados, como benzodiazepínicos (BDZ)⁸. Um estudo de coorte de dez anos de seguimento que incluiu 418 idosos brasileiros relatou uma incidência de MPI de 44,1 casos por 1.000 pessoas por ano, com impacto relevante na mortalidade⁹.

Além disso, a prescrição de MPI tem sido associada à evolução de complicações geriátricas, Delirium, procura de atendimento médico após alta hospitalar e readmissão hospitalar, necessidade de intervenção cirúrgica, aumento da mortalidade de pacientes oncológicos e maior risco de institucionalização e morte de idosos¹⁰⁻¹⁷.

No entanto, os estudos sobre o uso de MPI geralmente focam nos efeitos adversos que podem levar à hospitalização, institucionalização e morte. Portanto, o objetivo deste estudo é investigar se o uso de MPI antes da hospitalização tem impacto no desfecho clínico hospitalar e no risco de morte dos pacientes.

MÉTODOS

Desenho de estudo e população

Foi realizado um estudo observacional, longitudinal, prospectivo e descritivo de base populacional, no período de setembro de 2015 a outubro de 2016, em idosos internados no pronto-socorro do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria (HUSM), Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Em países em desenvolvimento, como o Brasil, os idosos têm 60 anos ou mais, representando 14,79% da população em 2021¹⁸. Por essa razão, a investigação da pesquisa foi inicialmente desenhada para incluir indivíduos com 60 anos ou mais. No entanto, como a maioria dos experimentos envolvendo o uso de MPI foi realizada em indivíduos com 65 anos ou mais, decidimos excluir aqueles mais jovens da amostra

deste estudo. Portanto, foram selecionados 318 sujeitos por meio de uma amostra aleatória simples baseada em cálculo amostral realizado para um estudo de coorte, levando-se em conta a incidência de internações de idosos no Brasil em 2015, de 2.669.949, para um nível de confiança de 90% e margem de erro de 5%. A incidência das variáveis associadas ao óbito e à hospitalização de adultos na sala de emergência, com base nos dados fornecidos na Seção de Estatística do HUSM. Os idosos tinham 65 anos ou mais no momento de sua inclusão no estudo. Os critérios gerais de exclusão foram informações insuficientes sobre o uso de medicamentos antes da admissão ou falta de consentimento para participar do estudo. Também foram excluídos todos os idosos que permaneceram menos de 24 horas no serviço de emergência, impossibilitando a coleta das informações necessárias para a realização do estudo.

Foram utilizadas as seguintes condutas e fluxo de acompanhamento dos pacientes: (i) idosos que procuraram atendimento de emergência no hospital; (ii) todos os pacientes encaminhados para internação foram convidados a participar do estudo; (iii) informações detalhadas sobre os indicadores clínicos e sociais do paciente, incluindo o uso de algumas ferramentas geriátricas clínicas, foram aplicadas por profissionais de saúde treinados ou estudantes de pós-graduação entre 24 e 48 h após a hospitalização; (iv) durante a internação, todos os participantes foram acompanhados pelo médico geriatra autor deste estudo; (v) foi realizado um levantamento de todos os medicamentos que o paciente ingeriu antes da internação; (vi) outros medicamentos prescritos foram plotados e a identificação do uso de PIM-ph foi realizada com base no consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (I, que foi baseado nos Critérios de Beers da Sociedade Americana de Geriatria e nos critérios STOPP/START^{19,20}). A análise considerou a influência de todo o conjunto de todos os PIM-hp e PIM-ph específicos utilizados pelos pacientes; (vii) após organização do banco de dados em PIM-ph, pacientes com e sem uso de PIM-ph (aqui identificados como indivíduos controles) foram comparados quanto a sexo, idade, alguns indicadores sociais e de saúde pré-hospitalização. Informações detalhadas sobre a evolução clínica do paciente no hospital foram obtidas nos prontuários. A sobrevivência do paciente

até 30 dias após a alta hospitalar foi avaliada por contato telefônico com o idoso ou cuidador; (viii) uma análise multivariada foi realizada para identificar potenciais covariáveis que poderiam influenciar o impacto do uso do PIM-ph na sobrevivência de idosos hospitalizados.

Declaração ética

Este estudo faz parte do projeto de pesquisa "Desenvolvimento de uma linha de cuidado para idosos internados no Hospital Universitário de Santa Maria", aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria e registrado na Plataforma Brasil (Parecer de Aprovação número 3.498.206). O estudo também incluiu pessoas idosas com um nível de consciência rebaixado ou com condições clínicas que afetaram sua cognição. Portanto, todos os pacientes ou seus cuidadores assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Variáveis descritivas sociais e de saúde pré-hospitalização

As principais variáveis descritivas do estudo foram idade, sexo, condição clínica que motivou a internação hospitalar e resultados de quatro instrumentos amplamente utilizados na clínica geriátrica e, previamente validados para a língua portuguesa do Brasil: *Identification of Seniors at Risk (ISAR)*²¹, *Charlson Comorbidity Index (ICC)*²², *Confusion Assessment Method (CAM)*²³, *Geriatric Depression Scale (GDS-4)*²⁴. O escore ISAR²¹ é uma valiosa ferramenta de triagem de fragilidade e identifica pacientes idosos em risco de desfechos adversos após uma visita ao departamento de emergência (PS). O instrumento é uma avaliação de 6 itens do tipo sim/não que abrangem a área de necessidade de ajuda (2 itens), hospitalizações prévias, restrições sensoriais (visão), comprometimento cognitivo e multimorbidade (polifarmácia). Um escore ISAR maior que dois pontos é considerado positivo para fatores de risco geriátricos²¹. O ICC é composto por 17 comorbidades, divididas em 19 situações clínicas com escores entre 1 e 3; a soma indica a chance de sobrevivência por um ano²². O escore 23 do CAM é composto por quatro atributos relacionados à função

cognitiva: (1) confusão mental com início agudo e curso flutuante, (2) desatenção, (3) pensamento desorganizado, nível de consciência alterado e (4) sintomas de delirium. O diagnóstico de delirium é confirmado quando ambos os itens "1" e "2" e um dos itens "3" e "4" estão presentes. A EDG-4 avalia indicadores de Depressão Geriátrica; A pontuação nessa escala varia de 0 a 4 pontos, sendo que um escore menor ou igual a 1 ponto indica depressão²⁴.

Além dessas escalas, informações sobre as seguintes variáveis clínicas e funcionais apresentadas antes da hospitalização também foram coletadas por pesquisadores treinados e avaliadas aqui: idosos com necessidade de apoio do cuidador, arranjo de moradia, suporte social, internação prévia no último ano, polifarmácia (cinco ou mais medicamentos de uso diário), perda de peso corporal nos últimos seis meses antes da hospitalização; incontinência urinária/fecal, delirium, imobilidade, principais condições clínicas associadas à internação hospitalar diagnosticadas pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10)²⁵ vigente no período em que foram realizados o estudo e a análise dos dados. A evolução hospitalar das complicações clínicas e funcionais (delirium, imobilidade, incontinência urinária/fecal, infecção hospitalar) também foi avaliada.

RESULTADOS

O desfecho primário foi a mortalidade dos idosos, incluindo aqueles que morreram durante a hospitalização e aqueles que morreram dentro de 30 dias após a alta hospitalar com e sem uso de PIM-ph.

Análise estatística

As estatísticas descritivas foram apresentadas como contagens (n) e frequências relativas (%), média \pm desvio padrão (DP), ou mediana e intervalo de confiança de 95% de acordo com o tipo de variável (quantitativa ou categórica). O intervalo interquartil foi utilizado como medida de dispersão mediana. Distribuição normal previamente determinada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As análises de sobrevivência foram realizadas com análise multivariável do modelo de risco proporcional de Cox. As

potenciais variáveis intervenientes incluídas na análise multivariada foram sexo, idade e variáveis clínicas e funcionais que apresentaram diferenças significativas entre os PIM-ph e os controles. O nível de significância considerado para a inclusão das variáveis no modelo foi de $p < 0,10$. Além disso, o diagnóstico clínico associado à internação e a polifarmácia foram incluídos nas análises multivariadas. O pressuposto de risco proporcional foi verificado e os modelos foram estratificados conforme a necessidade. As curvas médias de sobrevivência e as estimativas de risco relativo com intervalos de confiança (IC) de 95% foram construídas por meio de regressões de Cox multivariáveis. Para comparar duas curvas de sobrevivência, foi utilizado o teste de log-rank. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

RESULTADOS

A média de idade dos 318 idosos incluídos no estudo foi de $74,6 \pm 7,6$ anos, mediana = 73 anos (mínimo = 65, máximo = 96 anos). Havia 169 (53,1%) homens e 149 (46,9%) mulheres. Um total de 85 (26,7%) pacientes faleceram durante a internação ou 30 dias após a alta hospitalar. A prevalência

de PIM-ph foi estimada em 49,7% ($n = 158$). As características basais, os indicadores funcionais e de saúde pré-hospitalar, a evolução das complicações intra-hospitalares e a mortalidade foram comparados entre PIM-ph e controles (Tabela 1).

O grupo PIM-ph apresentou pacientes com menor suporte domiciliar contínuo e maior risco de fragilidade (teste ISAR) do que os controles. As demais variáveis foram semelhantes entre os dois grupos. No grupo PIM-ph, foram identificados 21 medicamentos listados na Tabela 2.

Entre os fármacos PIM-ph aqui identificadas, pelo menos cinco têm ação farmacológica no sistema nervoso central (SNC). O uso mais prevalente de fármacos do SNC foi benzodiazepínicos (BDZ) e antidepressivos (inibidores de serotonina ou tricíclicos). Outros, como opioides, sedativos e barbitúricos, foram menos prevalentes nos pacientes incluídos neste estudo. Os principais MPI-ph utilizados por idosos no tratamento de doenças cardiovasculares foram a digoxina e os diuréticos de alça. Nenhum dos PIM-ph usados por menos de dez pacientes foi incluído em análises isoladas, pois não permitiriam análises multivariadas mais consistentes.

Tabela 1. Comparação entre idosos brasileiros com uso potencialmente inapropriado de medicamentos antes da internação (PIM-ph) e controles das características basais, indicadores funcionais/clínicos pré-hospitalização, evolução das complicações intra-hospitalares e mortalidade. Santa Maria, RS, 2023.

Variáveis		PIM-ph Uso n (%)	Controle n (%)	P
Sexo	Masculino	80 (47.3)	89 (52.7)	0.372
	Feminino	78 (52.3)	71 (47.7)	
Grupos etários (anos)	65-69	47 (29.7)	50 (31.3)	0.137
	70-74	46 (29.1)	46 (28.8)	
	75-79	18 (11.4)	32 (20.0)	
	80-84	21 (13.3)	13 (8.1)	
	> 85	26 (16.5)	19 (11.9)	
Precisa de cuidador		31 (19.9)	35 (22.0)	0.641
Arranjo social	Mora sozinho	13 (8.2)	21 (13.2)	0.315
	Mora com alguém	143 (90.5)	136 (84.9)	
	Institucionalizado	2 (1.3)	3 (1.9)	

continua

Continuação da Tabela 1

Variáveis	PIM-ph Uso n (%)	Controle n (%)	<i>p</i>
Suporte social			
Apoio social domiciliar contínuo	67 (42.4)	93 (58.1)	0.005
Apoio social domiciliar esporádico	25 (15.8)	28 (17.5)	
Sem apoio social	66 (41.8)	39 (24.4)	
Indicadores sociais e de saúde pré-hospitalares			
Hospitalização prévia (um ano)	63 (40.9)	52 (32.9)	0.143
Maior risco de fragilidade (ISAR teste)	96 (60.8)	68 (42.5)	0.001
Índice de comorbidades de Charlson (ICC)	Chance de sobrevivida em um ano		0.313
	98 %	23 (14.6)	28 (17.5)
	89 %	60 (38.0)	72 (45.0)
	79%	49 (31.0)	42 (26.3)
	64%	26 (16.5)	18 (11.3)
Delirium (CAM teste)	14 (9.1)	6 (3.9)	0.064
Indicadores de depressão (GDS-4 score)	69 (53.5)	73 (51.0)	0.688
Polifarmácia (≥ 5 medicamentos/dia)	13 (8.2)	14 (8.8)	0.867
Perda de peso corporal em 6 meses	53 (33.5)	42 (26.3)	0.155
Incontinência urinária	52 (32.9)	44 (27.5)	0.293
Imobilidade	37 (23.4)	29 (18.1)	0.054
Condições clínicas associadas a internação			0.562
	AVC	29 (18.4)	25 (15.6)
	Câncer	24 (15.8)	33 (20.6)
	Doenças pulmonares	12 (7.6)	15 (9.4)
	Condições Gastrointestinal	31 (19.6)	21 (13.1)
	Doenças infecciosas	12 (7.6)	12 (7.5)
	Traumas	29 (18.4)	37 (23.1)
	Outras	20 (12.7)	17 (10.6)
Evolução clínica e funcional durante a internação			
Complicações	88 (55.7)	78 (48.8)	0.215
Delirium	29 (18.4)	24 (15.0)	0.577
Imobilidade	77 (48.7)	66 (41.3)	0.054
Incontinência urinária/fecal	10 (6.3)	16 (10.0)	0.277
Infecção nosocomial	28 (21.2)	22 (15.9)	0.265
Óbito intra-hospitalar	44 (27.8)	20 (12.5)	0.001
Óbito pós-alta	15 (13.5)	6 (4.7)	0.017
Óbito total	59 (37.3)	26 (16.3)	0.0001

^a Diagnosticado de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10)

Tabela 2. Principais medicamentos potencialmente inapropriados utilizados anteriormente à internação (PIM-ph) por idosos brasileiros admitidos em um hospital a partir do pronto-socorro.

Drogas usadas antes da hospitalização por diferentes alvos do sistema corporal	
Drogas	n (%)
Sistema Nervoso	115 (72.0)
Antidepressivos (inibidores da serotonina, tricíclicos)	49 (15.4)
Benzodiazepínicos (BDZ)	32 (10.1)
Antidepressivos tricíclicos	8 (2.5)
Barbitúricos/sedativos	5 (0.9)
Antipsicóticos	3 (0.9)
Opioides	5 (1.6)
Outro	13 (4.1)
BDZ mais Antidepressivos	11 (3.5)
Sistema cardiovascular	64 (40.5)
Digoxina	15 (4.7)
Diuréticos de alça	29 (9.1)
Nifedipina	03 (0.9)
Outro	17 (5.3)
Sistema endócrino	15 (9.5)
Glibenclamida	11 (3.5)
Corticoides	1 (1.9)
Outro	3 (0.9)
Sistema gastrointestinal	7 (4.4)
Óleo mineral	4 (1.3)
Outro	2 (0.5)
Sistema musculoesquelético	7 (4.4)
Anti-inflamatórios não esteroidais	5 (1.6)
Outro	
Nitrofurato	2 (0.6)
Medicamentos usados na internação	
Antitrombóticos/Anticoagulantes	71 (22.3)
Uso de antibióticos	
Antibióticos beta-lactâmicos	59 (18.6)
Inibidores da síntese de ácidos nucleicos	17 (5.3)
Inibidores da beta-lactamase	18 (5.7)
Inibidores da síntese proteica	11 (3.5)
Glicopeptídeos	2 (0.6)
Inibidores da membrana celular	1 (0.3)

Foi determinada a influência do sexo, idade, principais indicadores funcionais e clínicos na sobrevida dos idosos internados em pronto-socorro (Tabela 3). Na análise multivariada, foram incluídas as seguintes variáveis potencialmente intervenientes: sexo, idade, risco de fragilidade estimado pelo teste ISAR, existência prévia de apoio social a um paciente idoso, sintomas de confusão medidos pelo teste CAM e evolução intra-hospitalar de complicações geriátricas. Também inserimos no modelo multivariado o diagnóstico clínico da CID-10 na admissão e a polifarmácia prévia à internação. Essas variáveis foram selecionadas a partir das análises univariadas descritas na Tabela 1. No entanto, como o teste de Charlson estima a

chance percentual de sobrevivência de variáveis já incluídas em outros escores aqui testados, não tivemos esse indicador como potencial variável interveniente na análise multivariada que avaliaram a associação entre o uso de PIM-ph e a mortalidade de idosos. O uso geral de PIM-ph considerando o conjunto de medicamentos prescritos para idosos incluídos no estudo foi significativamente associado a menor sobrevida hospitalar e óbito até 30 dias após a alta hospitalar independente de todas as variáveis intervenientes incluídas no modelo multivariado. Além disso, o uso específico de BDZ, digoxina e diuréticos de alça também foi associado de forma independente com menor sobrevida em idosos (Tabela 3, Figura 1).

Tabela 3. Análise de regressão multivariada de Cox do risco relativo de mortalidade de idosos brasileiros internados no pronto-socorro.

Variáveis		Óbitos n (%)	RR	95% CI Superior-inferior	<i>p</i>
Sexo	Feminino	39 (26.2)			
	Masculino	46 (27.2)	1.004	0.655-1.538	0.987
Idade (anos)	65-79	85 (23.4)			
	≥ 80	29 (36.7)	1.818	1.157-2.856	0.010
Variáveis clínicas e funcionais					
Risco de Fragilidade (ISAR teste)	Baixo	33 (21.4)			
	Alto	52 (31.7)	1.451	0.933-2.255	0.098
Chance de Sobrevida (CHARLSON teste)	98%	05 (9.8)			
	89%	30 (22.7)	2.181	0.841-5.669	0.109
	79%	26 (28.6)	2.718	1.008-7.331	0.048
	64%	24 (54.5)	5.809	2.185-15.445	0.0001
CAM-S teste	Não	67 (23.3)			
	Sim	10 (50)	2.470	1.215-5.023	0.013
GDS teste(sintomas depressivos)	Não	27 (20.8)			
	Sim	36 (25.4)	1.179	0.708-1.964	0.526
Polifarmácia	Não	77 (26.6)			
	Sim	08 (29.6)	1.085	0.521-2.226	0.828
Complicações Hospitalares	Não	28 (18.4)			
	Sim	57 (34.3)	1.858	1.174-2.940	0.008
Uso de antibiótico intra-hospitalar	Sim	21 (29.6)	1.193	0.728-1.953	0.484
	Não	64 (25.9)			

continua

Continuação da Tabela 3

Variáveis		Óbitos n (%)	RR	95% CI Superior-inferior	<i>p</i>
Uso de PIM-ph por idosos (n = 158)^a					
Todos os PIM-ph ^a	Não	26 (16.3)			
	Sim	59 (37.3)	2.269	1.416-3.635	0.001
Benzodiazepínicos	Não	70 (24.6)			
	Sim	15 (44.1)	1.884	1.055-3.365	0.032
Antidepressivos ^b	Não	74 (27.6)			
	Sim	10 (20.4)	2.391	0.766-2.961	0.235
Opioides	Não	82 (26.2)			
	Sim	03 (60.0)	1.687	0.703-8.128	0.163
Digoxina	Não	76 (25.1)			
	Sim	09 (60.0)	3.382	1.623-7.048	0.001
Diurético de alça	Não	72 (24.9)			
	Sim	13 (44.8)	1.858	1.000-3.455	0.05

RR = risco relativo. CI 95% = intervalo de confiança 95%. O RR estimado de óbito foi determinado por regressão multivariada de risco proporcional de Cox inserindo covariáveis no modelo. (a) A análise do impacto do PIM-ph (todos ou medicamentos específicos) em RR para morte foi corrigida pelas seguintes covariáveis: sexo, idade, risco de fragilidade determinado pelo teste ISAR, existência de suporte social, presença de sintomas de confusão avaliados por Teste CAM e evolução intra-hospitalar de complicações geriátricas. O diagnóstico de doenças identificadas pela CID-10 e a polifarmácia (>5 medicamentos diários) também foram incluídos no modelo. (b) Inibidores de serotonina mais antidepressivos tricíclicos.

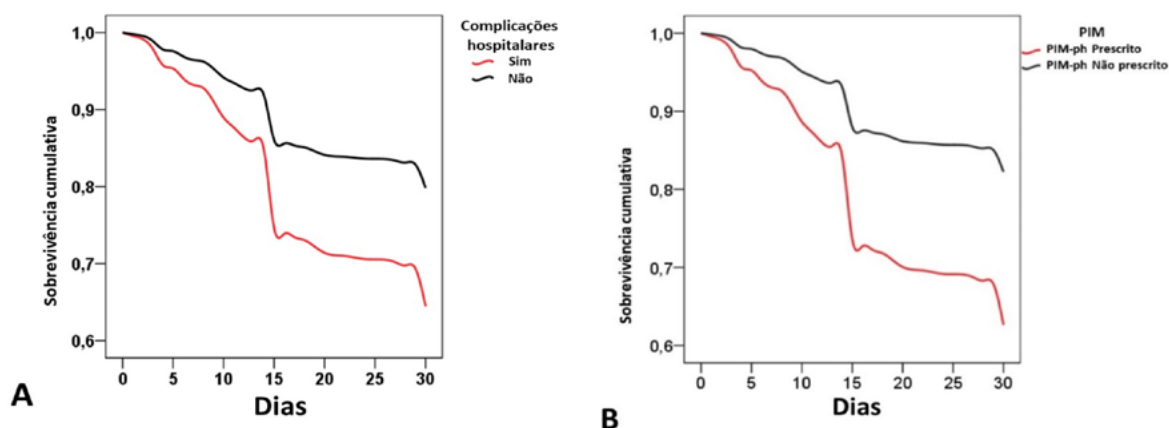


Figura 1. Análise de sobrevivência por regressão de Cox da medicação potencialmente inapropriada utilizada antes da internação (PIM-ph) dos idosos estudados. (A) Comparação entre idosos que apresentaram evolução intra-hospitalar de uma ou mais das seguintes complicações geriátricas: Delirium, imobilidade, incontinência urinária/fecal e infecção nosocomial ($p < 0,001$); (B) com e sem (controles) internação anterior uso de medicamentos potencialmente inapropriados (PIM-ph). A sobrevivência cumulativa foi corrigida por sexo, idade, risco de fragilidade determinado pelo teste ISAR, suporte social, sintomas de confusão avaliados pelo teste CAM e evolução intra-hospitalar de complicações geriátricas. A análise das curvas observou significância de $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

A presente investigação observou que o PIM-ph aumentou o risco de mortalidade de idosos admitidos no pronto-socorro do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria (HUSM), Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil, em até 30 dias após a alta hospitalar. Esse tipo de análise foi pouco explorado em estudos anteriores, embora esteja bem estabelecido que o uso de MPI por idosos é um importante problema de saúde pública⁵⁻⁶. Portanto, inicialmente, é relevante comentar que a prevalência de PIM-ph observada nos pacientes incluídos neste estudo é semelhante a outras investigações descritas na literatura^{8,9,26}.

Três PIM-ph específicos foram associados a um maior risco de mortalidade: BDZ, digoxina e diuréticos de alça. Entre os MPIs associados ao aumento da mortalidade, o BDZ representa um dos medicamentos mais prescritos dentro e fora do hospital^{27,28}. Em termos farmacológicos, os efeitos do BDZ envolvem uma interação com o sistema nervoso central (SNC) mediada pela ativação dos receptores GABA A. Embora um número significativo de BDZs seja aprovado por agências reguladoras, como a *Food Drug Administration* (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, Ministério da Saúde do Brasil), esses medicamentos apresentam vários efeitos colaterais, incluindo comprometimento cognitivo, tolerância, insônia rebote após a descontinuação, acidentes/quedas automobilísticas, abuso e dependência²⁹. Além disso, os BDZs podem interagir com outras drogas, incluindo sedativos, barbitúricos e etanol, desencadeando depressão respiratória devido a um efeito sinérgico²⁹. O BDZ pode aumentar os efeitos adversos em pacientes idosos devido a diferenças relacionadas à idade na farmacocinética e na farmacodinâmica, levando ao acúmulo de BDZ no corpo e a concentrações plasmáticas mais altas³⁰. Além disso, o BDZ pode causar dependência física e síndrome de abstinência²⁷. Portanto, os resultados aqui descritos sugerem que, além dos potenciais efeitos adversos, o uso de BZP antes da internação pode impactar no desfecho hospitalar de pacientes idosos, aumentando o risco de óbito.

O uso prévio de digoxina prescrita para tratar condições cardíacas também aumentou o risco de mortalidade nos idosos investigados neste estudo. Os glicosídeos cardíacos, incluindo digitálicos e digoxina, são usados há muito tempo na prática clínica. No entanto, a toxicidade da digoxina é clinicamente relevante, pois pode levar a arritmias cardíacas fatais^{28,31}. Alguns estudos anteriores, como os de Yang et al.³², descreveram associação entre o uso de digoxina e o risco de mortalidade em pacientes com doença renal crônica avançada. Os resultados de um estudo que incluiu 5.824 pacientes com fibrilação atrial (FA) em uso de digoxina mostraram um risco aumentado de morte, independentemente da insuficiência cardíaca³³. O risco de intoxicação por digoxina em idosos com depuração renal diminuída é maior. As alterações farmacológicas associadas ao envelhecimento poderiam ser a base para explicar porque o uso de digoxina antes da internação contribuiu para o aumento da mortalidade no idoso aqui investigado.

Drogas diuréticas de alça também foram identificadas como um PIM-ph capaz de influenciar a taxa de mortalidade de idosos. Os diuréticos de alça são amplamente utilizados no tratamento de insuficiência cardíaca e renal, hipertensão e edema periférico³³. Entretanto, há investigações anteriores, como o estudo de Schartum-Hansen et al.³⁴, corroborando que os diuréticos de alça podem aumentar o risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana.

Com base em estudos previamente publicados na literatura, é possível inferir que o uso de alguns tipos de PIM-ph poderia aumentar a mortalidade em pacientes hospitalizados. No entanto, estudos com delineamento semelhante ao aqui descrito são necessários para identificar que corroborem a relevância de identificar os MPIs utilizados anteriormente na internação de idosos. Outro fator limitante relevante são as características da emergência hospitalar, como a rotatividade de pacientes e a ausência dos responsáveis pelas informações no período solicitado.

CONCLUSÃO

Os resultados aqui descritos mostram que o uso de alguns tipos de medicamentos potencialmente inapropriados antes da internação pode representar um fator de risco para mortalidade de idosos admitidos em serviços de emergência. Esses resultados representam uma novidade, pois em geral avalia-se o impacto desse tipo de medicamento quando são prescritos durante a internação. Nesse contexto, o manejo farmacológico do paciente idoso pode ser um fator que auxilia na prevenção de complicações hospitalares e mortalidade.

AUTORIA

- Thamara G. Flores - Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Methodology ; Resources; Software; Supervision; Validation; Writing – original draft

- Ivana B. Mânica da Cruz- Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Software; Supervision ; Writing – original draft
- Melissa Agostini Lampert- Conceptualization; Funding acquisition; Project administration; Supervision
- Ana Cristina Gularte- Data curation; Methodology; Resources; Visualization; Writing – review & editing
- Barbara O. Turra- Methodology; Software ; Writing – review & editing
- Fernanda Barbisan- Data curation; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Visualization Writing – review & editing

Editado por: Maria Luiza Diniz de Sousa Lopes

REFERÊNCIAS

1. Jaul E, Barron J. Characterizing the heterogeneity of aging: A vision for a Staging System for Aging. *Public Health Front.* 2021; 9:513557. Disponível em: 10.3389/fpubh.2021.513557
2. Cesari M, Marzetti E, Canevelli M, Guaraldi G. Geriatric syndromes: How to treat. *Virulence.* 2017; 4;8(5):577-85. Disponível em: 10.1080/21505594.2016.1219445.
3. Sanford AM, Morley JE, Berg-Weger M, Lundy J, Little MO, Leonard K, Malmstrom TK. High prevalence of geriatric syndromes in older adults. *PLoS One.* 2020; 5;15(6):e0233857. Disponível em:10.1371/journal.pone.0233857.
4. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):679-700. Disponível em:10.1007/s00228-018-2446-0.
5. Borjes M, Bouzillé G, Cuggia M, Le Corre P. Drug-Drug Interactions in Elderly Patients with Potentially Inappropriate Medications in Primary Care, Nursing Home and Hospital Settings: A Systematic Review and a Preliminary Study. *Pharmaceutics.* 2021; 16;13(2):266. Disponível em:10.3390/pharmaceutics13020266.
6. Praxedes MFDS, Pereira GCDS, Lima CFDM, Santos DBD, Berhends JS. Prescribing potentially inappropriate medications for the elderly according to Beers Criteria: systematic review. *Cien Saude Colet.* 2021;26(8):3209-19. Disponível em:10.1590/1413-81232021268.05672020.
7. Farias AD, Lima KC, Oliveira YMDC, Leal AAF, Martins RR, Freitas CHSM. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: um estudo na Atenção Primária à Saúde [Prescription of potentially inappropriate medications for the elderly: a study in Primary Health Care]. *Cien Saude Colet.* 2021; 26(5):1781-92. Disponível em: 10.1590/1413-81232021265.04532021.
8. Moreira FSM, Jerez-Roig J, Ferreira LMBM, Dantas APQM, Lima KC, Ferreira MÂF. Use of potentially inappropriate medications in institutionalized elderly: prevalence and associated factors. *Cien Saude Colet.* 2020;25(6):2073-82. Disponível em: 10.1590/1413-81232020256.26752018.
9. de Araújo NC, Silveira EA, Mota BG, Neves Mota JP, de Camargo Silva AEB, Alves Guimarães R, Pagotto V. Potentially inappropriate medications for the elderly: Incidence and impact on mortality in a cohort ten-year follow-up. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240104. Disponível em: 10.1371/journal.pone.0240104.

10. Chiang LY, Liu J, Flood KL, Carroll MB, Piccirillo JF, Stark S, Wang A, Wildes TM. Geriatric assessment as predictors of hospital readmission in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(4):254-61. Disponível em: 10.1016/j.jgo.2015.04.003.
11. Parks RM, Hall L, Tang SW, Howard P, Lakshmanan R, Winterbottom L, Morgan DA, Porock D, Cox K, Cheung KL. The potential value of comprehensive geriatric assessment in evaluating older women with primary operable breast cancer undergoing surgery or non-operative treatment--a pilot study. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(1):46-51 Disponível em: 10.1016/j.jgo.2014.09.180.
12. Karuturi MS, Holmes HM, Lei X, Johnson M, Barcnas CH, Cantor SB, Gallick GE, Bast RC Jr, Giordano SH. Potentially inappropriate medication use in older patients with breast and colorectal cancer. *Cancer.* 2018; 15;124(14):3000-07. Disponível em: 10.1002/cncr.31403.
13. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(13):1453-59. Disponível em:10.1200/JCO.2014.58.7550.
14. Jeong YM, Lee E, Kim KI, Chung JE, In Park H, Lee BK, Gwak HS. Association of pre-operative medication use with post-operative delirium in surgical oncology patients receiving comprehensive geriatric assessment. *BMC Geriatr.* 2016; 7;16:134. Disponível em:10.1186/s12877-016-0311-5.
15. Elliot K, Tooze JA, Geller R, Powell BL, Pardee TS, Ritchie E, Kennedy L, Callahan KE, Klepin HD. The prognostic importance of polypharmacy in older adults treated for acute myelogenous leukemia (AML). *Leuk Res.* 2014;38(10):1184-90. Disponível em:10.1016/j.leukres.2014.06.018.
16. Choi KS, Jeong YM, Lee E, Kim KI, Yee J, Lee BK, Chung JE, Rhie SJ, Gwak HS. Association of pre-operative medication use with post-surgery mortality and morbidity in oncology patients receiving the comprehensive geriatric assessment. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(10):1177-85. Disponível em: 10.1007/s40520-018-0904-2.
17. Oliveira MG, Amorim WW, Oliveira CRB, Coqueiro HL, Gusmão LC, Passos LC. Brazilian consensus of potentially inappropriate medication for elderly people. *Geriatr Gerontol Aging.* 2016; 10:168-81. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/ggaging.com/pdf/v10n4a02.pdf>.
18. Neumann LTV, Albert SM. Aging in Brazil. *The Gerontologist.* 2018; 3;58(4):611-17. Disponível em: 10.1093/geront/gny019.
19. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94. Disponível em:10.1111/jgs.15767.
20. Mahony DO, Sullivan DO, Byrne S, Connor MNO, Ryan C, Gallagher P. Corrigendum: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2018;47(3):489. Disponível em: 10.1093/ageing/afx178.
21. Barros, T. C. D., Silva, H. S. D., Gutierrez, B. A. O. Identification of Seniors at Risk: transcultural adaptation for Brazilian Portuguese. *Einstein (São Paulo),* 2022; 20: eAO5705. Disponível em: 10.31744/einstein_journal/2022AO5705.
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. Disponível em: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
23. Fabbri RM, Moreira MA, Garrido R, Almeida OP. Validity and reliability of the Portuguese version of the Confusion Assessment Method (CAM) for the detection of delirium in the elderly. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59(2-A):175-79. Disponível em: 10.1590/s0004-282x2001000200004.
24. Castelo MS, Coelho-Filho JM, Carvalho AF, Lima JW, Noleto JC, Ribeiro KG, Siqueira-Neto JI. Validity of the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS) among primary care patients. *Int Psychogeriatr.* 2010;22(1):109-13. Disponível em: 10.1017/S1041610209991219.
25. World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. World Health Organization: Geneva.1992.
26. Sugii N, Fujimori H, Sato N, Matsumura A. Regular medications prescribed to elderly neurosurgical inpatients and the impact of hospitalization on potentially inappropriate medications. *J Rural Med.* 2018;13(2):97-104. Disponível em: 10.2185/jrm.2964.
27. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev.* 2018; 70(2):197-245. Disponível em: 10.1124/pr.117.014381.
28. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: Pharmacology and toxicology-A review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020; 79:103400. Disponível em: 10.1016/j.etap.2020.103400.

29. Brendan J N, Le Couteur D, Hilmer SN. Deprescribing Benzodiazepines in Older Patients: Impact of Interventions Targeting Physicians, Pharmacists, and Patients. *Drugs Aging*. 2018; 35: 493-21. Disponível em:10.1007/s40266-018-0544-4
30. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(11):1632-39. Disponível em: 10.1016/j.mayocp.2016.07.024.
31. Ferrari F, Santander IRMF, Stein R. Digoxin in Atrial Fibrillation: An Old Topic Revisited. *Curr Cardiol Rev*. 2020;16(2):141-46. Disponível em: 10.2174/1573403X15666190618110941.
32. Yang LJ et al. Association of digoxin with mortality in patients with advanced chronic kidney disease: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245620. Disponível em: 10.1371/journal.pone.0245620.
33. Lopes RD et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-074. Disponível em: 10.1016/j.jacc.2017.12.060. PMID: 29519345.
34. Schartum-Hansen H, Løland KH, Svingen GF, Seifert R, Pedersen ER, Nordrehaug JE, Bleie Ø, Ebbing M, Berge C, Nilsen DW, Nygård O. Use of Loop Diuretics is Associated with Increased Mortality in Patients with Suspected Coronary Artery Disease, but without Systolic Heart Failure or Renal Impairment: An Observational Study Using Propensity Score Matching. *PLoS One*. 2015;10(6):e0124611. Disponível em:10.1371/journal.pone.0124611.