

Medicamentos potencialmente inapropriados para pessoas idosas no Sistema Único de Saúde (SUS)

Potentially inappropriate medicines for elderly people in the Brazilian Unified Health System (SUS)

Recebido em: 22/4/2024

Aceito em: 27/5/2024

Isabela de Jesus Mascarenhas¹, Letícia Cerqueira Pereira¹,
Kaio Vinicius Freitas de Andrade¹

¹Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

E-mail: leticia.cerqueira@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Potentially inappropriate medications (PIM) for elderly people have an unfavorable risk/benefit ratio and may compromise the health and quality of life of these individuals. The Beers criteria contribute to greater safety in the use of medicines, helping health professionals in the appropriate selection of pharmacotherapy, in public and private health systems. **Objective:** To estimate the frequency of PIM for elderly people included in the National List of Essential Medicines (RENAME 2022) using the Beers 2023 criteria. **Materials and Methods:** Cross-sectional study, document analysis. The medicines included in RENAME 2022 were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) system and grouped into five categories: 1) MPI regardless of the patient's clinical condition; 2) MPI for elderly people with certain diseases or syndromes; 3) medicines that should be used with caution by elderly people; 4) potentially inappropriate drug interactions; 5) medications that require dose adjustment based on the patient's renal function. A descriptive analysis was carried out with the aid of Microsoft Excel® 2013 software. **Results:** 465 medications were identified in RE-NAME 2022, of which 16.8% (78) are potentially inappropriate for elderly people. **Conclusion:** The Beers criteria should be considered when preparing lists of essential medicines in the Unified Health System (SUS).

Keywords: Drugs Essential; Elderly; Potentially Inappropriate Medication List; Unified Health System.

RESUMO

Introdução: Medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para pessoas idosas apresentam relação risco/benefício desfavorável, podendo comprometer a saúde e qualidade de vida desses indivíduos. Os critérios de Beers contribuem para maior segurança no uso de medicamentos, auxiliando profissionais da saúde na seleção adequada da farmacoterapia, nos sistemas de saúde público e privado. **Objetivo:** Estimar a frequência de MPI para pessoas idosas incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

(Rename 2022) utilizando os critérios de Beers 2023. **Materiais e Métodos:** Estudo transversal, de análise documental. Os medicamentos incluídos na Rename 2022 foram classificados conforme o sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) e agrupados em cinco categorias: 1) MPI independente da condição clínica do paciente; 2) MPI para pessoas idosas com determinadas doenças ou síndromes; 3) medicamentos que devem ser utilizados com cautela por pessoas idosas; 4) interações medicamentosas potencialmente inapropriadas; 5) medicamentos que necessitam ajuste de dose com base na função renal do paciente. Realizou-se uma análise descritiva com o auxílio do *software Microsoft Excel*® 2013. **Resultados:** Foram identificados 465 medicamentos na Rename 2022, dos quais 16,8 % (78) são potencialmente inapropriados para pessoas idosas. **Conclusão:** Os critérios de Beers devem ser considerados na elaboração das listas de medicamentos essenciais no Sistema Único de Saúde (SUS).

Palavras-chave: Medicamentos Essenciais; Pessoa Idosa; Lista de Medicamentos Potencialmente Inapropriados; Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

Medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para pessoas idosas podem acarretar riscos à saúde que superam os benefícios clínicos esperados, especialmente quando alternativas mais seguras e convenientes estão disponíveis (1). Esses indivíduos, em geral, apresentam **múltiplas comorbidades e são submetidas à polifarmácia**, definida como o uso simultâneo de quatro ou mais medicamentos. Essa prática pode contribuir para ocorrência de eventos adversos e dificultar a adesão terapêutica, requerendo abordagem cuidadosa e individualizada na seleção da farmacoterapia (2).

Modificações fisiológicas inerentes ao processo de envelhecimento podem afetar parâmetros farmacocinéticos de medicamentos, incluindo redução do fluxo sanguíneo renal, com consequente diminuição da taxa de filtração glomerular; aumento do pH gástrico, que pode alterar a absorção de fármacos, além da redução do tecido adiposo, podendo acarretar alterações no volume de distribuição (3). Pessoas idosas estão mais suscetíveis a doenças cardiovasculares, neoplasias e doenças respiratórias crônicas, ocasionando maior demanda por serviços de saúde e medicamentos (4).

O Sistema Único de Saúde (SUS) deve garantir acesso universal aos medicamentos incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), selecionados com base em

critérios de eficácia, segurança e qualidade (5). No entanto, nesta relação não constam informações que auxiliem na identificação de MPI para pessoas idosas.

A utilização de MPI associa-se com maior risco de quedas, fraturas, internações e mortalidade na população geriátrica (6,7). Os critérios de Beers são os mais utilizados mundialmente na prática clínica, desde sua primeira versão em 1991, até a atualização mais recente, publicada em 2023 (8). Esses critérios devem ser considerados no cuidado à saúde de pessoas idosas, especialmente por profissionais diretamente envolvidos na prescrição, dispensação e administração de medicamentos (9). O presente estudo objetivou estimar a frequência de MPI para pessoas idosas incluídos na Rename (10), identificando as principais recomendações de uso, com base nos critérios de Beers (8).

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo exploratório, quantitativo, transversal, de análise documental que utilizou como fontes de dados a Rename 2022 (10) e os critérios de Beers, atualizados em 2023, pela *American Geriatrics Society* (8). Os medicamentos foram agrupados com base no primeiro nível de classificação do sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) em 14 grupos anatômicos identificados por letras do alfabeto, sendo: A: trato alimentar e metabolismo; B: sangue e órgãos formadores

de sangue; C: sistema cardiovascular; D: dermatológicos; G: sistema geniturinário e hormônios sexuais; H: preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas; J: anti-infecciosos para uso sistêmico; L: agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M: sistema musculoesquelético; N: sistema nervoso; P: produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes; R: sistema respiratório; S: órgãos sensoriais; V: vários (10, 11).

Em seguida, os medicamentos da Rename 2022 foram categorizados com base nos critérios de Beers em: 1) MPI independente da condição clínica do paciente; 2) MPI para pessoas idosas com determinadas doenças ou síndromes, incluindo insuficiência cardíaca, síncope, delírio, demência ou imparidade cognitiva, histórico de quedas ou fraturas, doença de Parkinson, úlceras gástricas ou duodenais, incontinência urinária e hiperplasia prostática benigna; 3) medicamentos que devem ser utilizados com cautela por pessoas idosas; 4) interações medicamentosas potencialmente inapropriadas; 5) medicamentos que necessitam de ajuste posológico com base na função renal do paciente (8).

Realizou-se análise descritiva com o auxílio do *software Microsoft Excel*® 2013. A frequência de MPI para pessoas idosas na Rename 2022 foi calculada por meio da razão entre o total de MPI e o total de medicamentos incluídos na Rename, multiplicado por 100%. Por utilizar exclusivamente dados públicos e de livre acesso, não foi necessária submissão prévia ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

RESULTADOS

Do total de 465 medicamentos incluídos na Rename 2022 (10), 20,2% (94) são anti-infecciosos de uso sistêmico; 12,7% (59) atuam no sistema nervoso central (SNC); 10,1% (47) no trato alimentar e metabolismo e 8,4% (39) têm ação farmacológica no sistema cardiovascular (Tabela 1). Além disso, 16,8% (78) são considerados MPI pessoas idosas⁸. Desses, 43,6% (34) agem no SNC; 14,1% (11) no sistema cardiovascular; 10,3% (8) no trato alimentar e metabolismo e 9,0% são anti-infecciosos de uso sistêmico (Tabela 1).

TABELA 1: Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPI) para pessoas idosas incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), 2022.

| Categorias da classificação ATC* (1º nível) | Medicamentos incluídos na RENAME 2022 | MPI* para pessoas idosas |
|---|---------------------------------------|--------------------------|
| | n (%) | n (%) |
| A | 47 (10,1) | 8 (10,3) |
| B | 35 (7,5) | 2 (2,6) |
| C | 39 (8,4) | 11 (14,1) |
| D | 22 (4,7) | 1 (1,3) |
| G | 15 (3,2) | 5 (6,4) |
| H | 17 (3,7) | 6 (7,7) |
| J | 94 (20,2) | 7 (9,0) |
| L | 46 (9,9) | - |
| M | 11 (2,4) | 2 (2,6) |
| N | 59 (12,7) | 34 (43,6) |
| P | 19 (4,1) | - |
| R | 20 (4,3) | 2 (2,6) |
| S | 15 (3,2) | - |
| V | 14 (3,0) | - |
| H | 12 (2,6) | - |
| Total | 465 (100,0) | 78 (100,0) |

*MPI: Medicamentos Potencialmente Inapropriados para pessoas idosas considerando qualquer um dos cinco critérios de classificação.

Fonte: Adaptado de Rename, 2022.

Na Tabela 2, entre os 39 MPI independente da condição clínica do paciente (categoria 1), 46,2% (18) atuam no SNC; 15,9% (6) tem ação no aparelho digestório e metabolismo; 12,8 (5) no aparelho geniturinário e 7,7 (3) no sistema cardiovascular. De 47 MPI para pessoas idosas com determinadas doenças ou síndromes (categoria 2), 68,1% (32) tem ação no SNC e 10,6% (5) são hormônios sistêmicos, excluindo-se hormônios sexuais e insulina. Dos 17 medicamentos que devem ser utilizados com cautela (categoria 3), 70,6% (12) agem no SNC. Esses medicamentos também correspondem a 70,7% (29) dos 45 envolvidos em interações medicamentosas potencialmente perigosas (categoria 4). Dentre os 10 medicamentos que necessitam de ajuste posológico com base na função renal (categoria 5), 27,3% (3) são anti-infecciosos para uso sistêmico assim como os que atuam no SNC.

TABELA 2: Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPI) para pessoas idosas incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), 2022, segundo os critérios de Beers, 2023.

| Classificação ATC* (n) | Medicamentos da RENAME 2022** | | | | |
|------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| A (47) | 6 (15,9) | 2 (4,3) | 1 (5,9) | 1 (2,4) | - |
| B (35) | 1 (2,6) | - | - | 1 (2,4) | 1 (9,1) |
| C (39) | 3 (7,7) | 2 (4,3) | 3 (17,6) | 7 (17,1) | 1 (9,1) |
| D (22) | 1 (2,6) | - | - | - | - |
| G (15) | 5 (12,8) | 2 (4,3) | - | - | - |
| H (17) | 1 (2,6) | 5 (10,6) | - | - | - |
| J (94) | 1 (2,6) | - | 1 (5,9) | 6 (13,3) | 3 (27,3) |
| L (46) | - | - | - | - | - |
| M (11) | 2 (5,1) | 2 (4,3) | - | - | 2 (18,2) |
| N (59) | 18 (46,2) | 32 (68,1) | 11 (70,6) | 29 (70,7) | 3 (27,3) |
| P (19) | - | - | - | - | - |
| R (20) | 1 (2,6) | 2 (4,3) | - | 1 (2,4) | - |
| S (15) | - | - | - | - | - |
| V (14) | - | - | - | - | - |
| H* (12) | - | - | - | - | - |
| Total (465) | 39 (100,0) | 47 (100,0) | 17 (100,0) | 45 (100,0) | 10 (100,0) |

*Anatomical Therapeutic Chemical; **Alguns medicamentos se enquadram em mais de uma categoria, sendo 1: medicamentos potencialmente inapropriados independente da condição clínica; 2: medicamentos inapropriados em pacientes com certas doenças ou síndromes; 3: medicamentos que devem ser utilizados com cautela; 4: medicamentos envolvidos em interações medicamentosas potencialmente inapropriadas; 5: medicamentos que necessitam de ajuste de dose com base na função renal do paciente; Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

Fonte: Adaptado de Rename, 2022.

Na Tabela 3 foram listados MPI para pessoas idosas segundo as cinco categorias de classificação dos Critérios de Beers (8). Entre os MPI para pessoas idosas independente da sua condição clínica, verificam-se os benzodiazepínicos clobazam, clonazepam, diazepam e midazolam; antidepressivos tricíclicos amitriptilina, clomipramina e nortriptilina; antipsicóticos de primeira e segunda geração, incluindo clorpromazina, haloperidol, quetiapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona e clozapina; anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e naproxeno, além dos contraceptivos hormonais noretisterona + valerato de estradiol e etinilestradiol+levonorgestrel.

Entre os MPI para pessoas idosas com certas doenças ou síndromes (categoria 2), foram identificados antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos, AINEs, contraceptivos hormonais, além dos anticonvulsivantes carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, topira-

mato valproato de sódio, etossuzimida e primidona); inibidores de acetilcolinesterase donepezila, rivastigmina e galantamina; analgésicos opioides metadona e morfina e os corticosteroides betametasona, dexametasona, prednisolona, prednisona e hidrocortisona (Tabela 3).

Entre os medicamentos que devem ser utilizados com cautela por pessoas idosas (categoria 3) estão incluídos antidepressivos, benzodiazepínicos, diuréticos espironolactona, furosemida e hidroclorotiazida, o inibidor do cotransportador de sódio-glicose-2 dapaglifozina e a associação antimicrobiana sulfametoxazol + trimetoprima. Entre os medicamentos envolvidos em interações medicamentosas potencialmente inapropriadas, destacam-se antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos, antiepiléticos, analgésicos opioides, varfarina sódica, inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril e enalapril), losartana, inibidores do receptor de angiotensina-nepirilisina

(sacubitril + valsartana) e a classe dos antibióticos macrolídeos, excluindo-se a azitromicina. Os grupos farmacológicos supracitados também en-

contram-se na categoria de medicamentos que necessitam de ajuste posológico com base na função renal, os (Tabela 3).

TABELA 3: Medicamentos potencialmente inapropriados para pessoas idosas incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), 2022, segundo os critérios de Beers, 2023.

| Classificação ATC* | Fármacos potencialmente inapropriados para pessoas idosas incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – 2022 | | | | |
|--------------------|--|---|--|---|--|
| | Categoria 1 | Categoria 2 | Categoria 3 | Categoria 4 | Categoria 5 |
| A | Atropina; metoclopramida; omeprazol; glibenclamida; glicazida; insulina análoga de ação rápida; insulina humana regular | Sulfato de atropina; metoclopramida | Dapaglifozina | Sulfato de atropina | - |
| B | Varfarina sódica | - | - | Varfarina sódica | Enoxaparina sódica |
| C | Amiodarona; digoxina; doxazosina | Verapamil; doxazosina | Espironolactona; furosemina; hidroclorotiazida | captopril, enalapril amiodarona, furosemina, losartana, doxazosina, sacubitril/valsartana | Espironolactona |
| D | Óleo mineral | - | - | - | - |
| G | Nifedipino; estrogênio conjugado; noretisterona + estradiol; estriol; etinilestradiol + levonorgestrel | Estrogênios conjugados, etinilestradiol + levonorgestrel | - | - | - |
| H | Desmopressina | Acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona; dexametasona; prednisolona, prednisona, hidrocortisona | - | - | - |
| J | Nitrofurantoína | - | sulfametoxazol + trimetoprima | sulfametoxazol + trimetoprima, ciprofloxacino; claritromicina, clindamicina, espiramicina, eritromicina | Ciprofloxacino; nitrofurantoína; sulfametoxazol + trimetoprima |
| L | - | - | - | - | - |
| M | Ibuprofeno, naproxeno | Ibuprofeno, naproxeno | - | - | Ibuprofeno, naproxeno |
| N | Amitriptilina; clomipramina; nortriptilina; clobazam; clonazepam; diazepam; midazolam; clorpromazina; haloperidol; quetiapina; olanzapina; ziprasidona; risperidona; clozapina; primidona; triexifenidil; fenobarbital; ácido acetilsalicílico | Amitriptilina; clomipramina; nortriptilina; clobazam; clonazepam; diazepam; midazolam; clorpromazina; haloperidol; quetiapina; olanzapina; ziprasidona, risperidona; clozapina; lamotrigina; valproato de sódio; ácido valproico; levetiracetam; topiramato; fenitoína; carbamazepina, gabapentina; etossuzimida; primidona donepezila; rivastigmina; galantamina; metadona, morfina; triexifenidil; ácido acetilsalicílico; fluoxetina | Amitriptilina; clomipramina; nortriptilina; carbamazepina; clorpromazina; haloperidol; quetiapina; olanzapina, risperidona; clozapina; ziprasidona; fluoxetina | Amitriptilina; clomipramina; nortriptilina; clobazam; clonazepam; diazepam; midazolam; clorpromazina; haloperidol; quetiapina; olanzapina; ziprasidona; risperidona; clozapina; lamotrigina; valproato de sódio; ácido valproico; levetiracetam; topiramato; fenitoína; carbamazepina; gabapentina; etossuzimida; primidona; metadona; morfina; triexifenidil; fluoxetina; carbonato de lítio | Gabapentina, quetiapina, ácido acetilsalicílico |
| P | - | - | - | - | - |
| R | Prometazina | Prometazina; codeína | - | Codeína | - |
| S | - | - | - | - | - |
| V | - | - | - | - | - |
| H* | - | - | - | - | - |

*Anatomical Therapeutic Chemical; **Alguns medicamentos se enquadram em mais de um critério; Categoria 1: medicamentos potencialmente inapropriados independente da condição clínica; Categoria 2: medicamentos inapropriados em pacientes com certas doenças ou síndromes; Categoria 3: medicamentos que devem ser utilizados com cautela; Categoria 4: medicamentos envolvidos em interações medicamentosas potencialmente inapropriadas; Categoria 5: medicamentos que necessitam de ajuste de dose com base na função renal do paciente.

Fonte: Adaptado de RENAME, 2022.

Entre os medicamentos envolvidos em interações medicamentosas potencialmente inapropriadas para pessoas idosas, destacam-se: inibidores do sistema renina-angiotensina (SRA) quando associados com: inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT2 da angiotensina (BRA) ou com o inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI); associação de opioides e benzodiazepínicos ou gabapentina, associações de medicamentos anticolinérgicos ou de três ou mais fármacos antiepilépticos, antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos ou opioides (Tabela 4).

O lítio pode ocasionar interações potencialmente perigosas para pessoas idosas quando associado com IECA, incluindo enalapril e captopril; BRA (losartana e valsartana); inibidor do receptor de angiotensina/neprilisina (sacubitril/valsartana); diuréticos de alça (furosemida); bloqueadores não seletivos dos receptores adrenérgicos alfa-1 (doxazosina) e ciprofloxacino. Varfarina está envolvida em interações potencialmente perigosas quando associada com amiodarona, ciprofloxacina, macrolídeos (exceto azitromicina), sulfametoxazol+trimetoprima, ou com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), como a fluoxetina (Tabela 4).

TABELA 4: Fármacos incluídos na Rename 2022 envolvidos em interações medicamentosas potencialmente inapropriadas segundo critérios de Beers, 2023.

| Druga objeto ou classe | Druga de interação ou classe | Justificativa | Recomendação |
|---|--|---|--|
| IECAs, BRAs, ARNIs | Outro inibidor de SRA | Aumento do risco de hipercalemia | Evitar o uso rotineiro de 2 ou mais desses ativos |
| Opioides | Benzodiazepínicos | Aumento do risco de overdose e eventos adversos | Evitar |
| Opioides | Gabapentina | Aumento do risco de eventos adversos graves relacionados à sedação, depressão respiratória e morte. | Evitar; exceto quando ocorre a transição da terapia com opioides para gabapentina ou pregabalina, ou quando se utilizam gabapentínicos para reduzir a dose de opioides |
| Anticolinérgicos | Anticolinérgicos | Aumento do risco de declínio cognitivo, delírio, quedas ou fraturas | Evitar |
| Antiepilépticos, antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos, opioides | Qualquer combinação de três ou mais dessas drogas | Aumento do risco de quedas e de fraturas com o uso concomitante de ≥3 agentes ativos no SNC | Evitar o uso simultâneo de ≥3 medicamentos que afetam o sistema nervoso central |
| Lítio | IECAs; BRAs; ARNIs | Aumento do risco de toxicidade do lítio | Evitar; monitorar concentração do lítio |
| Lítio | Diuréticos de alça | Aumento do risco de toxicidade do lítio | Evitar; monitorar concentração do lítio |
| Bloqueadores alfa-1 não seletivo | Diuréticos de alça | Aumento do risco de incontinência urinária em mulheres idosas | Evitar em mulheres idosas, a menos que as condições justifiquem o uso |
| Fenitoína | Trimetoprima + sulfametoxazol | Aumento do risco de toxicidade por fenitoína | Evitar |
| Teofilina | Ciprofloxacino | Aumento do risco de toxicidade da teofilina | Evitar |
| Varfarina | Amiodarona; Ciprofloxacina; Macrolídeos (excluindo azitromicina); Trimetoprima + Sulfametoxazol; ISRS. | Risco de sangramento | Evitar quando possível. Se usado, monitorar a RNI |

IECAs: inibidores conversores da angiotensina /BRAs: bloqueadores dos receptores de angiotensina / ARNIs: inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina / SRA: inibidores do sistema de renina-angiotensina / ISRS: inibidores seletivo da recaptção de serotonina / RNI: Razão Normalizada Internacional

Fonte: Adaptado de RENAME, 2022.

DISCUSSÃO

Este estudo investigou a frequência de MPI para pessoas idosas na Rename 2022 com base em critérios de classificação recomendados mundialmente, apresentando dados com potencial de contribuir para maior segurança da farmacoterapia neste grupo populacional, que corresponde a uma parcela importante dos usuários do SUS. Os resultados apontaram elevada prevalência de MPI para pessoas idosas na Rename, devendo ser considerados por profissionais da saúde que atuam nesta linha de cuidado.

Diversos medicamentos utilizados por pessoas idosas são potencialmente inapropriados por estarem associados a maior risco de eventos adversos, incluindo hospitalização e mortalidade (12). Em estudo conduzido em Alfenas-MG, no ano de 2023, identificou-se prevalência de 32,9% de pessoas idosas usuárias de MPI na atenção primária a saúde (13). Outros estudos em diferentes regiões brasileiras, apresentam prevalências de uso de MPI para pessoas idosas variando entre 4,8% a 82,5% (9, 14). Essa grande variação pode estar relacionada com especificidades dos estudos, como local e período de investigação, características dos prescritores e dos indivíduos estudados, além dos diferentes tipos e atualizações dos critérios de classificação de MPI.

Dentre os MPI na Rename 2022, destacam-se fármacos com ação no SNC. Entre os benzodiazepínicos, estudos apontam maior frequência de prescrição do clonazepam e diazepam, que estão disponíveis no SUS (15,16). Na prática clínica, benzodiazepínicos têm aplicações como potencializadores do sono, ansiolíticos, sedativos, além da ação anticonvulsivante e relaxante muscular. Entretanto, devido ao risco de tolerância, dependência e adição, não se recomenda uso prolongado, já que existem alternativas terapêuticas com eficácia semelhante (8,17).

O uso de benzodiazepínicos por pessoas idosas pode associar-se com aumento do risco de comprometimento cognitivo, delírio, quedas, fraturas e acidentes automobilísticos, devido a maior sensibilidade desses indivíduos a esses efeitos, além da diminuição do metabolismo de agentes de ação prolongada principalmente se utilizados por longos

períodos (8,18). Benzodiazepínicos interagem com analgésicos opioides potencializando sua ação depressora no SNC, aumentando risco de overdose e podendo levar ao óbito (19,20). A elevada frequência de prescrição de benzodiazepínicos na atenção primária pode ser decorrente da falta de conhecimento sobre efeitos adversos, ausência de reconciliação medicamentosa em prescrições de pacientes assistidos por diferentes especialistas e dificuldades no acesso a consultas com profissionais especialistas em psiquiatria (21).

Antipsicóticos podem ser prescritos em diversas condições clínicas, como demência, transtorno bipolar, psicose, transtorno depressivo maior e esquizofrenia (22). Esses medicamentos estão presentes em quatro das cinco categorias de classificação dos critérios de Beers. O uso de haloperíol, quetiapina e risperidona pode associar-se com desfechos negativos de saúde, incluindo acidente vascular cerebral e óbito, sobretudo entre pacientes com demência (8,23). Recomenda-se evitar uso em pessoas idosas, exceto em casos de esquizofrenia, transtorno bipolar, psicose associada à doença de Parkinson, no tratamento adjunto para transtorno depressivo maior ou para uso em curto prazo como antieméticos (8).

Além disso, antipsicóticos são inapropriados para pessoas idosas com histórico de quedas, fraturas e demência. Na doença de Parkinson, tendem a agravar sintomas parkinsonianos, com algumas exceções. Clopromazina e olanzapina podem aumentar o risco de hipotensão ortostática em pacientes que apresentam síncope (8). Além disso, estão envolvidas também em interações medicamentosas com outros agentes que atuam no SNC, devido ao sinergismo no efeito depressor (24). Antipsicóticos, ISRS, inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina e diuréticos devem ser usados com cautela na população geriátrica devido ao risco aumentado de causar ou exacerbar síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) (8), na qual mecanismos de excreção da água e a concentração urinária são comprometidos devido à incapacidade de supressão do hormônio antidiurético (ADH) (25).

Muitos medicamentos apresentam propriedades anticolinérgicas, desempenhando papel fundamental no tratamento de várias condições comuns

para pessoas idosas, como distúrbios do sono, náuseas, transtornos mentais e incontinência urinária. Além dos anticolinérgicos clássicos, outras classes medicamentosas também apresentam propriedades similares, como antipsicóticos, anti-histamínicos, antiparkinsonianos (26), antieméticos, antiespasmódicos, relaxantes musculares e antidepressivos (8). Esses medicamentos podem ocasionar efeitos adversos no sistema colinérgico periférico de pessoas idosas, incluindo taquicardia, rubor e retenção urinária. No SNC, podem provocar perda cognitiva, déficit de atenção, confusão e delírio (27).

Estudo de revisão de literatura evidenciou que 55 (14,6%) de 375 medicamentos incluídos na Renome 2018, possuem atividade anticolinérgica e ação no SNC, incluindo benzodiazepínicos e antidepressivos (28). Os anticolinérgicos estão envolvidos também em interações medicamentosas potencialmente perigosas para pessoas idosas, não sendo recomendada associação desses agentes, visto que pode resultar em carga anticolinérgica cumulativa, potencializando risco de eventos adversos (26,27).

Medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, como diuréticos poupadores de potássio, IECA, BRA e ARNI estão sujeitos a interações medicamentosas quando associados, devido ao risco de aumento perigoso nos níveis séricos de potássio (29,30). A hipercalemia pode resultar em arritmias cardíacas capazes de ocasionar eventos cardiovasculares graves em pessoas idosas. Em estudo que investigou ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições medicamentosas para pessoas idosas em um hospital universitário, destacaram-se as associações de espironolactona e losartana, assim como espironolactona e enalapril (31,32). Alguns medicamentos que também agem no sistema cardiovascular são inapropriados para pessoas idosas, independente da sua condição clínica, incluindo a amiodarona, que apresenta maior toxicidade em comparação com outros antiarrítmicos, devendo ser evitada como terapia de primeira linha para fibrilação atrial (8).

A insulinoterapia em pessoas idosas requer abordagem cuidadosa e individualizada. Insulinas basais ou de longa duração apresentam vantagens, especialmente por evitarem grandes oscilações nos níveis glicêmicos, diminuindo a incidência

de hipoglicemia noturna (33). Em contrapartida, insulinas regulares e NPH têm elevada biodisponibilidade e perfil farmacocinético que contribui para maior risco de hipoglicemia (34). Em pessoas idosas recomenda-se evitar o uso insulinas de ação curta ou rápida em monoterapia devido ao risco aumentado de hipoglicemia (8). Metanálise que comparou insulinas glargina e NPH, evidenciou redução significativa do risco de hipoglicemia sintomática noturna e principalmente de hipoglicemia grave no grupo que recebeu insulina glargina (35). Tricco e colaboradores, em metanálise que incluiu 65 estudos totalizando 14200 pacientes com diabetes tipo 1, verificou que as insulinas de ação prolongada são mais efetivas no controle da hipoglicemia noturna (36).

No tratamento do DM2 em geriatria, considera-se inapropriado o uso de sulfonilureias, em decorrência de associação com aumento de doenças cardiovasculares, hipoglicemia e mortalidade, incluindo maior risco de morte cardiovascular e de acidente vascular cerebral isquêmico (8). Estudo que investigou o uso da metformina em combinação com sulfonilureia ou insulina, evidenciou maior eficácia da metformina na redução da mortalidade e taxas de AVC. Além disso, benefícios como um menor ganho de peso e redução da ocorrência de episódios de hipoglicemia também foram observados (37). Sulfonilureias devem ser utilizadas como primeira escolha apenas quando não for possível utilização de agentes mais seguros. Agentes de ação prolongada, como glibenclamida, conferem maior risco de hipoglicemia do que agentes de ação curta, como glipizida (8, 38).

Diversos estudos apontam elevada prevalência na prescrição de inibidores da bomba de prótons (IBP), principalmente omeprazol, fármaco mais prescrito para doença do refluxo gastroesofágico (39,40). No entanto, esse grupo farmacológico é potencialmente inapropriado para pessoas idosas quando seu uso excede oito semanas, devido aos riscos de gastroenterocolite por *Clostridium difficile*, perda óssea e fraturas (8,41), além de pneumonia e malignidade gastrointestinal. Os critérios de Beers trazem, como exceções que justificam sua utilização, pessoas idosas em uso crônico de corticoesteroides ou AINEs, bem como portadores de esofagite erosiva ou de Barrett, condição hiper-

secretora patológica, ou quando há necessidade de medidas gastroprotetoras (8).

Quanto aos AINEs, incluindo ibuprofeno, naproxeno e ácido acetilsalicílico, diversos estudos evidenciam riscos de medicamentos dessa classe na qualidade de vida de pessoas idosas. Mesmo sendo uma classe farmacológica muito prescrita para a população idosa em todo o mundo (42,43), recomenda-se que o seu uso deve ser evitado sempre que possível, devido ao risco de sangramento gastrointestinal ou úlcera péptica em pessoas com mais de 75 anos ou que fazem uso de corticosteroides orais ou parenterais, anticoagulantes ou agentes antiplaquetários(8). O uso de IBP tende a reduzir este risco, mas não o elimina. Úlceras no trato gastrointestinal superior, sangramento visível ou perfuração causados por AINEs podem ocorrer em 1% dos pacientes tratados por 3-6 meses e em 2%-4% dos pacientes tratados por 1 ano(8). Essa prevalência tende a aumentar com a utilização prolongada. Além dos efeitos citados, o uso recorrente de AINEs associa-se ainda com elevação da pressão sanguínea e lesão renal, associando-se com a dose (8,44), tempo de uso e maior vulnerabilidade. O uso desses medicamentos pela população pode ser facilitado pelo baixo custo e a facilidade de aquisição em farmácias, sem necessidade de prescrição médica (44).

Em muitos casos, a terapia antimicrobiana é necessária em pessoas idosas, considerando o risco aumento de infecções relacionadas ao processo de envelhecimento (45). A nitrofurantoína pode associar-se com toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade e neuropatia principalmente em uso prolongado por pessoas idosas (8,46). Recomenda-se evitar o uso em indivíduos com *clearance* de creatinina <30ml/min. Macrolídeos (exceto azitromicina), sulfametoxazol+trimetropina e ciprofloxacino podem ocasionar interações potencialmente perigosas em associação com varfarina por aumentar o risco de sangramento, requerendo-se monitoramento do RNI – relação normatizada internacional (8, 47).

Estudo com prescrições em unidade hospitalar de cuidados continuados integrados, evidenciou que enoxaparina e tramadol foram os medicamentos que necessitam de ajuste de dose com base na função renal mais prescritos. Recomenda-se redução de dose da enoxaparina quando o *clearance* de creatinina

for inferior a 30ml/min, devido ao risco aumentado de sangramento. Outros fármacos também requerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal, tais como anti-infecciosos e AINE (8).

Corticoesteroides, como prednisona, betametasona e hidrocortisona, quando utilizados por pessoas idosas em doses elevadas, podem aumentar o risco de distúrbios psiquiátricos, como delírio. Fardet e colaboradores, ao analisarem ocorrência de distúrbios neuropsiquiátricos após tratamento com glicocorticoides na atenção primária, evidenciaram maior risco de depressão e delírio/confusão no grupo de indivíduos expostos a esses medicamentos (8,48). Recomenda-se evitar uso desses fármacos em pessoas idosas que apresentem risco de delírio, e quando necessário, deve-se utilizar doses menores em curtos períodos (8).

CONCLUSÃO

Por meio deste estudo, foi possível estimar a frequência e classificar os MPI para pessoas idosas incluídos na Renome 2022, com destaque para os que atuam no SNC, cardiovascular e digestório. Os critérios de Beers são ferramentas valiosas para identificação e classificação de MPI, além de apresentarem alternativas terapêuticas mais seguras para a população geriátrica.

A identificação de MPI para pessoas idosas contribui para o uso seguro de medicamentos nesse grupo populacional, especialmente nos usuários do SUS, visto que fatores como condições socioeconômicas precárias, insegurança alimentar e baixa escolaridade podem contribuir para aumentar risco e vulnerabilidade a eventos adversos com potencial de provocar danos à saúde. Os resultados deste estudo podem ser considerados por gestores e profissionais da saúde envolvidos nos processos de elaboração e atualização das listas de medicamentos essenciais no SUS, auxiliando na seleção de medicamentos mais seguros para pessoas idosas.

AGRADECIMENTOS

Os autores não têm agradecimentos a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não houve financiamento.

REFERÊNCIAS

- Magalhães MS, Santos FS, Reis AMM. Fatores associados ao uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos na alta hospitalar. *Eisten* 2020; 18: 1-8. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020AO4877.
- Spekalski MVS, Cabral LPA, Grden CRB, Bordin D, Bobato GR, Krum EA. Prevalência e fatores associados à polifarmácia em pessoas idosas de uma área rural. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol* 2021; 24 (4). DOI: 10.1590/1981-22562021024.210151.
- Tinôco EEA, Costa EEA, Sousa KC, Marques JD, Marques TFAS, Martins VA, Bacelar Junior AJ, *et al.* Polifarmácia em idosos: consequências de polimorbidades. *BJSCR* 2021; 35 (2): 79 – 85.
- Marques PP. Cuidado à saúde do idoso: uso de medicamentos, polifarmácia e práticas integrativas e complementares [Tese De Doutorado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2020.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 1, de 17 de janeiro de 2012. Estabelece as diretrizes nacionais da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*, nº 63, 18 de janeiro. Seção 1. Pag 37-38.
- Moreira FSM, Jerez-Roig J, Ferreira LMdB, Dantas APdQM, Lima KC, Ferreira MÂF. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos institucionalizados: prevalência e fatores associados. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2020; 25 (6): 2073-82. DOI: 10.1590/1413-81232020256.26752018
- da Silva TP, Venancio JB, de Jesus Oliveira M, Lima AC, Santos BMP, Ferreira BM, *et al.* A influência da utilização de medicamentos no risco de quedas em idosos de instituições de longa permanência do distrito federal. *Brazilian Journal of Development*. 2022; 8(3):18195-213.
- 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2023; 71: 2052-2081.
- Farias AD, Lima KC, Oliveira YMC, Leal AAF, Martins RR, Freitas CHSM. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: um estudo na Atenção Primária à Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2021; 26 (5): 1781-1792. DOI: 10.1590/1413-81232021265.04532021.
- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- WHO – World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. 2023.
- Pinheiro ALD, Pereira PF, Zambra AL, Deuschle VCKN, Bortolotto JW, Bonfanti-Azzolin G. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos atendidos em uma estratégia saúde da família. *Rev. Saúde (Santa Maria)*. 2021; 47 (1). DOI: 10.5902/2236583455400.
- Coelho CO, Silva SLA, Pereira DS, Campos EMS. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados em pessoas idosas na Atenção Primária à Saúde: estudo transversal. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol*. 2023; 26. DOI: 10.1590/198122562023026.230129.
- Parrela SLS, Lima MS, de França Ramos PT, Penha RM, dos Santos VPM, Barbosa SRM, *et al.* Uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos em Unidades de Atenção Primária à Saúde. *Conjecturas*. 2022;22(7):438-55. DOI: 10.53660/CONJ-S24-1207
- Naloto DCC, Lopes FC, Barberato S filho, Lopes LC, Sá Del Fiol F, Bergamaschi CC. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. *Ciê. Saúde colet*. 2016; 21(4): 1267–1276. DOI: 10.1590/1413-81232015214.10292015.
- Freire MBO, Silva BGC, Bertoldi AD, Fontanella AT, Mengue SS, Ramos LR, *et al.* Utilização de benzodiazepínicos em idosos brasileiros: um estudo de base populacional. *Rev Saude Publica*. 2022; 56. DOI: 10.11606/s1518-8787.2022056003740.
- Golan DE, Tashjian AH junior, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. 389 p.

18. Pereira JF, Aguiar AM, Marques AEF, Mendes RC, Soares CL. O uso de benzodiazepínicos em idosos e o risco de dependência: uma revisão integrativa. *Visão Acadêmica*. 2022; 23 (2). DOI: 10.5380/ce.v25i1.78333.
19. Nunes B, Bastos F. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. *Saúde & Ciência em ação—Revista acadêmica do instituto de ciências da saúde*. 2016; 3(1): 71-82. DOI: 10.5935/2238-3182.201600491.
20. Hernandez I, Ele M, Brooks MM, Zhang Y. Exposure-response association between concurrent opioid and benzodiazepine use and risk of opioid-related overdose in Medicare Part D beneficiaries. *JAMA Network Open*. 2018;1(2). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.09192.
21. Farias AD. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: da seleção à prescrição na atenção primária à saúde [tese de doutorado]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2021.
22. Austria B, Haque R, Mittal S, Scott J, Vengassery A, Maltz D, *et al*. Mortality in association with antipsychotic medication use and clinical outcomes among geriatric psychiatry outpatients with COVID-19. *PLoS One*. 2021;16(10). DOI: 10.1371/journal.pone.0258916
23. de Melo ABE, Machado ALNM, Ribeiro MD de M, Costa DR. Uso de antipsicóticos em idosos: uma revisão de literatura. *Braz. J. Hea. Rev*. 2023; 6 (3): 12881-12893. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-348.
24. Vieira GQ, Pinheiro AAFP. Identificação de problemas atribuídos ao uso de benzodiazepínicos e antipsicóticos, em pacientes no lar dos idosos do município de Cruz das Almas – BA. *Textura*. 2013; 6 (12): 79-88.
25. Carvalho RR, Donadel CD, Cortez AF, Valvieste VRGA, Vianna PFA, Corrêa BB. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by the phytotherapy *Harpagophytum procumbens*: case report. *Braz. J. Nephrol*. 2017; 39(1):79-81. DOI: 10.5935/0101-2800.20170013.
26. Miranda VIA, Silveira MPT, Lutz BH, Pirolli F, Zambiasi L, Bielemann RM, *et al*. Uso de medicamentos com ação anticolinérgica em idosos e comparação entre escalas de risco: estudo de base populacional. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2022; 27(3):1087-1095. DOI: 10.1590/1413-81232022273.42002020.
27. Lima MS, Reis AM. Identificação da atividade anticolinérgica dos medicamentos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2020;11(2). DOI: 10.30968/rbfhss.2020.112.0350.
28. MM Abi-Ackel, Costa MFL, Costa EC, Loyola AI filho. Uso de psicofármacos entre idosos residentes em comunidade: prevalência e fatores associados. *Rev Bras Epidemiol*. 2017; 20 (1): 57-69. DOI: 10.1590/1980-5497201700010005.
29. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, *et al*. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin-angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018; 4(3):180-188. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvy015.
30. Fonseca C, Brito D, Branco P, Frazão JM, Cardoso JS, Bettencourt P. Hyperkalemia and management of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in chronic heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review. *Ver Port Cardiol*. 2020; 39(9):517-541. DOI: 10.1016/j.repc.2020.03.015.
31. Antunes JFS, Okuno MFP, Lopes MCBT, Campanharo CRV, Batista REA. Interação medicamentosa em idosos internados no serviço de emergência de um hospital universitário. *Rev Min Enferm*. 2015;19(4):907-12.
32. Veloso RCSG, Figueredo TP, Barroso SCC, Nascimento MMG, Reis AMM. Fatores associados às interações medicamentosas em idosos internados em hospital de alta complexidade. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2020; 24(1):17-26. DOI: 10.1590/1413-81232018241.32602016
33. Lee PG, Halter JB. The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. *Diabetes Care*. 2017; 40(4): 444-452. DOI: 10.2337/dc16-1732.
34. Du YF, Ou HY, Beverly EA, Chiu CJ. Achieving glycemic control in elderly patients with type 2 diabetes: a critical comparison of current options. *Clin Interv Aging*. 2014; 18(9): 1963-1980. DOI: 10.2147/CIA.S53482.
35. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):950-5. DOI: 10.2337/diacare.28.4.950.

36. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W, *et al.* Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014; 349. DOI: 10.1136/bmj.g5459.
37. Beraldo A, Gargia LH, Vilela MC, Bueno S. Fatores de risco em pacientes portadores de diabetes mellitus a doenças cardíacas. *Rev Corpus Hippocraticum*. 2021; 2(1).
38. Lopes LM, Figueiredo TP, Costa SC, Reis AMM. Utilização de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos em domicílio. *Ciênc. Saúde colet*. 2016; 21 (11): 3429-3438. DOI: 10.1590/1413-812320152111.14302015.
39. Galvão JAC, Guimarães VM, Veiga BTM, Saotome L, Gripp LA, Souza EA. Análise da utilização de inibidores de bomba de prótons em pacientes internados em um hospital universitário do interior de São Paulo. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2022; 20 (1): 2-5
40. Pradexe MFS, Pereira GCS, Lima CFM, Santos DB, Berhends JS. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos segundo os Critérios de Beers: revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2021; 26(8):3209-3219. DOI: 10.1590/1413-81232021268.05672020.
41. Viera LB, Silva SM, Reis TM, Santana LN, Dutra CC, Res AM. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos em um município do sul de Minas Gerais: estudo de prevalência. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saud*. 2023; 14(2). DOI: 10.30968/rbfhss.2023.142.0827.
42. Santos TO, Bertollo CM. Reações adversas associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais em idosos. *Rev Med Minas Gerais*. 2020; 30. DOI: 10.5935/2238-3182.20200026.
43. RANKEL SAO, Sato MDO, Santiago RM. Uso irracional dos anti-inflamatórios não esteroidais no município de Tijuca do Sul. *Visão Acadêmica*. 2017; 17 (4). DOI: 10.5380/acd.v17i4.50205.
44. Oliveira DS, Guimarães IR, Rêgo MAS, Castro CT, Silva LSC. Análise do perfil de anti-inflamatórios não esteroides utilizados em idosos e consequências associadas: uma revisão integrativa. *Rev. Saúde. Com*. 2022; 18(1):2529-2550. DOI: 10.22481/rsc.v18i1.9372
45. Soares ENPA, Andrade LG. Uso de antibióticos em idosos hospitalizados. *Rev Ibero*. 2022; 8 (3): 790-797. DOI: 10.51891/riase.v8i3.4642.
46. Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr*. 2019; 42(1): 14-19. DOI: 10.18773/austprescr.2019.002.
47. Rezende JAI, Giroto E. Riscos de polimedicação em idosos: uma revisão. *Rev Uningá*. 2019; 56 (1): 66-76. DOI: 10.46311/2318-0579.56.eUJ2141.
48. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *American Journal of Psychiatry*. 2012; 169 (5): 491-497, 2012. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11071009.