ANAIS XVI CICURV, 2022,P.X-Y
ISSN: 2179-0574

XVII CICURV
Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Rio Verde

Avaliação da segurança dos medicamentos disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME/2022) em idosos de acordo com os critérios de Beers

Francelle Adorno Sôffa Guimarães Monteiro[1], Gabriela Mesquita Pontes[2], Gilsiane de Sousa Sampaio[2], Maria Eugênia Ribeiro Carvalho de Oliveira[2], Paulo Marcelo de Andrade Lima[3]

[1] Estudante participante do programa de Iniciação Científica (PIVIC/UNIRV) - Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde – Campus Aparecida Extensão Goiânia, Goiânia (GO), Brasil
[2] Estudante - Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde – Campus Aparecida Extensão Goiânia, Goiânia (GO), Brasil
[3] Professor orientador - Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde – Campus Aparecida Extensão Goiânia, Goiânia (GO), Brasil

Reitor:
Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:
Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:
Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Editor de Seção:
Profa. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Correspondência:
Profa. Dra. Lidiane Bernardes Faria Vilela

Fomento:
Programa PIBIC/PIVIC UniRV/ CNPq 2021-2022

Resumo: A alta prevalência de comorbidades que acometem os idosos é o principal motivo da polifarmácia nessa população. A polifarmácia, associada às alterações fisiológicas que alteram a farmacocinética e farmacodinâmica, faz dos idosos, um grupo mais suscetível ao uso de medicamentos potencialmente inapropriados. Este estudo avaliou o perfil de segurança dos medicamentos disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) para as principais comorbidades que acometem essa população. Medicamentos listados na lista do RENAME e que são recomendados pelas respectivas diretrizes médicas brasileiras para o tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, diabetes e distúrbios neurológicos/psiquiátricos foram avaliados quanto ao seu perfil de segurança em idosos, de acordo aos critérios de Beers. 58 dos 529 medicamentos da lista da RENAME foram avaliados por apresentarem indicações para as comorbidades de interesse. Destes, 29 (50%) estão incluídos em algum dos critérios de Beers: 20 classificados como inadequados, 17 devem ser evitados por exacerbar doenças e 14 precisam ser usados com cautela. 40%, 37% e 60% entre os medicamentos utilizados para tratar as doenças cardiovasculares, o diabetes e os distúrbios neurológicos/psiquiátricos, respectivamente, possuem algum critério de inapropriação para uso em idosos. Nossos resultados mostram que o RENAME possibilita tratamentos seguros para idosos; recomendações de primeira escolha pelas diretrizes para o tratamento da hipertensão, diabetes e doenças neurodegenerativas estão disponíveis no RENAME e são seguras entre os idosos; entretanto, alternativas mais seguras para doenças psiquiátricas ainda são escassas e necessitam serem mais bem discutidas.

Palavras-chave: Brasil. Farmacogeriatria. Medicamentos potencialmente inapropriados. SUS.

UniRV
Universidade de Rio Verde

Assessment of the safety of the medicines available in "Brazilian list of essential medicines" (Rename/2022) in the elderly according to the Beers Criteria

Abstract: The high prevalence of comorbidities that affect the elder people is the main reason for polypharmacy among this population. Polypharmacy, associated with physiological changes that alter the pharmacokinetics and pharmacodynamics, leads the elderly a group more susceptible to the use of potentially inappropriate medications. This study evaluated the safety of medicines available in the "Brazilian list of essential medicines" (RENAME) for the main comorbidities that affect the older patients. Medicines listed in the RENAME that are recommended by the respective Brazilian medical guidelines for the treatment of hypertension, diabetes, and neurological/psychiatric diseases, were evaluated for their safety profile according to Beers criteria. 58 of the 529 medicines in the RENAME were evaluated. Of these, 29 (50%) are included within any of the Beers criteria: 20 classified as inappropriate, 17 should be avoided due to exacerbating diseases, and 14 needing to be used with caution. 40%, 37% and 60% among the drugs used to treat cardiovascular disorders (hypertension and heart failure), diabetes, and neurological/psychiatric disorders, respectively, have some criterion of inappropriate for use in the elderly. Our results show that RENAME presents alternatives for a safe treatment in the elderly; first-choice recommendations for the treatment of hypertension, diabetes, and neurodegenerative diseases are available in RENAME and are safe for the elderly; however, safe pharmacological alternatives for psychiatric disorders among the elderly are still scare and need to be better discussed.

Key words: Brazil. Pharmacogeriatrics. Potentially inappropriate medications. SUS.

Introdução

O consumo excessivo e frequente de medicamentos com ou sem orientação profissional é um importante problema de saúde pública mundial (WHO, 2001). Visando mitigar os riscos relacionados a essa prática e atender com segurança as necessidades dos indivíduos em ter acesso aos seus medicamentos, o conceito de "medicamentos essenciais" foi proposto pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2001). Nesse contexto, surgiu no Brasil a RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), que consiste em uma lista de medicamentos e insumos essenciais disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para atender as principais patologias da população. (BRASIL, 2022).

Os idosos fazem parte de um público que requerem alta demanda de medicamentos disponíveis pelo SUS (MORIN ET AL., 2015). A multimorbidade (i.e., coexistência de duas ou mais condições crônicas) (SINNIGE ET AL., 2013), a polifarmácia (uso de múltiplos medicamentos) (MASNOON ET AL., 2017) e as mudanças fisiológicas relacionadas ao envelhecimento que afetam o perfil farmacocinético e farmacodinâmico das drogas (CORSONELLO ET AL., 2010) resulta na caracterização de muitos medicamentos como impróprios para idosos, sendo assim denominados, medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) (MOTTER ET AL., 2018).
Medicamentos são considerados potencialmente inapropriados para uso em idosos se o risco de eventos adversos exceder o benefício esperado, ou quando uma alternativa mais tolerada ou mais segura estiver disponível (MOTTER ET AL., 2018). Como estratégia para prevenir danos relacionados a MPIs, diversas ferramentas de avaliação têm sido desenvolvidas. Os "Critérios de Beers", desenvolvida em sua primeira versão em 1991 por Dr. Mark Beers, com a versão mais atualizada em 2019, é a mais utilizada mundialmente (AGS, 2019). Esta nova versão abrange 5 critérios: (1) medicação potencialmente inapropriada em idosos, (2) uso de medicação potencialmente inapropriada em idosos devido a interações medicamento-doença ou síndrome medicamentosa que podem exacerbar a doença ou síndrome, (3) medicamentos a serem usados com cautela em idosos, (4) interações medicamentosas e (5) medicamentos para evitar ou ajustar a dosagem em vários estágios da função renal (AGS, 2019).

Assim, considerando o impacto da qualidade da prescrição determinando o aumento do bem-estar entre os idosos, o presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil de segurança na população idosa dos medicamentos listados na RENAME/2022 segundo os critérios de Beers.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo descritivo onde foi avaliado o perfil de segurança em idosos dos medicamentos disponíveis na RENAME/2022 segundo os critérios de Beers. Este estudo foi realizado em 3 fases. Inicialmente, foi realizada a análise dos medicamentos apresentados na RENAME/2022 e, em seguida, estes foram classificados de acordo com a Classificação Terapêutica Anatômica (ATC). Posteriormente, todos os medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência

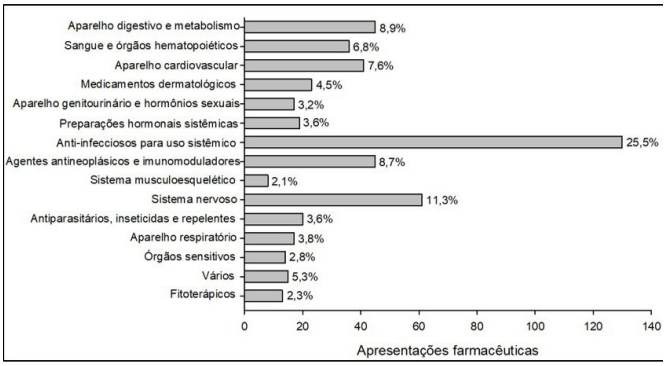
cardíaca, diabetes mellitus, doenças neurológicas (incluindo Parkinson e Alzheimer) e psiquiátricas (incluindo transtornos ansiosos, depressivos e psicóticos) foram listados para análise comparativa com os critérios de Beers. A escolha dessas condições clínicas foi baseada na revisão sistemática de literatura realizada por Sinnige e colaboradores (2013) onde mostrou que as doenças mais comuns em idosos são diabetes, hipertensão e doenças psiquiátricas/neurológicas, principalmente depressão e demência (SINNIGE ET AL., 2013). A seleção dos medicamentos foi baseada de acordo com as diretrizes médicas e/ou protocolos clínicos brasileiros mais recentes para cada condição clínica. Após a seleção de medicamentos específicos para as condições clínicas mais prevalentes, a categorização foi realizada de acordo com os 3 primeiros critérios de Beers. Foram analisados os motivos da inclusão dos medicamentos, bem como as alternativas terapêuticas para o tratamento de cada condição clínica.

Resultados e Discussão

A RENAME/2022 contém 529 medicamentos distribuídos em 15 categorias de acordo com o ATC. Destes, foram analisados 147 medicamentos, distribuídos em 3 categorias, sendo 40 referentes ao "sistema cardiovascular", 47 ao "sistema digestivo e metabolismo" e 60 ao "sistema nervoso". Essas categorias abrangem os medicamentos destinados ao tratamento das principais comorbidades que acometem os idosos, i.e., hipertensão, insuficiência cardíaca, diabetes e doenças neurológicas/psiquiátricas (Figura 1).

Dentre os medicamentos incluídos na categoria "sistema cardiovascular", 20 estão presentes entre os medicamentos indicados pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2020) e Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca (2021) para o tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca, respectivamente. No grupo de medicamentos listados na categoria "sistema digestivo e metabolismo", 8 medicamentos são indicados para o tratamento do diabetes, de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020). Na categoria "sistema nervoso", 5 são antidepressivos, 4 são benzodiazepínicos e 7 são antipsicóticos; além disso, 10 são recomendados no tratamento da Doença de Parkinson e 4 são recomendados para o tratamento das Doenças Demenciais (Doença de Alzheimer), de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson (2017) e Doença de Alzheimer (2017), respectivamente.

Figura 1. Número de apresentações farmacêuticas disponíveis no RENAME, distribuídos de acordo às respectivas categorias, de acordo à ATC



Dentre os 58 medicamentos contidos na RENAME e aprovados, segundo as diretrizes médicas, para o tratamento das doenças de maior prevalência em idosos, 29 (50%) medicamentos estão incluídos em pelo menos um dos critérios de Beers. Dentre estes, 20 foram considerados inadequados para idosos (critério 1), 17 devem ser evitados por exacerbar doenças (critério 2) e 14 precisam ser usados com cautela (critério 3). Alguns medicamentos aparecem em mais de um dos critérios.

A Tabela 1 resume o perfil de segurança dos medicamentos disponíveis na RENAME aos idosos.

Tabela 1. Perfil de segurança dos medicamentos disponíveis na RENAME segundo os critérios de Beers para cada categoria

CATEGORIA	TOTAL	APROPRIADO	INAPROPRIADO	INAPROPRIADO (%)
Sistema cardiovascular				
Bloqueador dos canais Ca^{2+}	3	1	2	67%
Diuréticos	3	0	3	100%
Inibidores de ECA	2	2	0	0%
Bloqueadores AT1r	1	1	0	0%
Beta-bloqueadores	5	5	0	0%
Agonista alfa-2	1	0	1	100%
Antagonista alfa-1	1	0	1	100%
Vasodilatadores	2	2	0	0%
Digitálicos	1	0	1	100%
Bloq. AT1r / Inibidor neprilisina	1	1	0	0%
Total	**20**	**12**	**8**	**40%**
Sistema digestivo e metabolismo				
Insulinas	4	2	2	50%
Biguanidas	1	1	0	0%
Sulfoniluréias	2	1	1	50%
Inibidores de SGLT-2	1	1	0	0%
Total	**8**	**5**	**3**	**37%**
Sistema nervoso				
Antidepressivos	5	1	4	80%
Benzodiazepínicos	4	0	4	100%
Antipsicóticos	7	0	7	100%
Antidemência	4	4	0	0%
Antiparkinsonianos	10	7	3	30%
Total	**30**	**12**	**18**	**60%**

De maneira geral, pode-se observar que, apesar da existência de uma quantidade considerável de MPI entre os medicamentos listados na RENAME, existem alternativas terapêuticas para um tratamento seguro para pacientes idosos. Constatou-se que os

medicamentos recomendados pelas diretrizes médicas como primeira escolha para o tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca, diabetes e doenças neurodegenerativas, em sua maioria, estão disponíveis na RENAME e não se enquadram nos critérios de Beers; entretanto, há necessidade de cuidados especiais na prescrição de medicamentos para transtornos psiquiátricos, uma vez que, praticamente todos os medicamentos recomendados pelas diretrizes devem ser evitados na população idosa, segundo os critérios de Beers.

Hipertensão é um problema comum entre os idosos, afetando até 80% da população com idade superior aos 65 anos. Medicamentos para tratamento de doenças cardiovasculares são os mais prescritos entre os idosos e problemas relacionados à medicamentos frente ao uso destes agentes é comum (PIMENTA; OPARIL, 2012); os mais frequentes efeitos adversos relacionados ao uso de anti-hipertensivos em idosos incluem hipotensão postural, aumento do risco de quedas, distúrbios eletrolíticos e comprometimento cognitivo (PIMENTA; OPARIL, 2012).

A RENAME inclui 20 medicamentos, distribuídos em 10 classes, utilizados no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca de acordo com as "Diretrizes Brasileiras de Hipertensão" (BARROSO ET AL., 2020) e "Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca" (MARCONDES-BRAGA ET AL., 2021), respectivamente. Entre eles, 5 classes apresentaram algum critério para inclusão como MPI; são eles: agonistas alfa-2 centrais (metildopa), bloqueadores alfa-1 (doxazosina), bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina e verapamil), diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida e espironolactona) e digitálicos (digoxina).

Beers recomenda fortemente que agonistas alfa-2 centrais e bloqueadores alfa-1 sejam evitados como terapia de rotina para hipertensão (AGS, 2019). Ambas as classes frequentemente causam hipotensão ortostática e taquicardia reflexa devido ao seu efeito vasodilatador; além disso, os agonistas alfa-2 centrais também podem causar sedação, dor de cabeça, tontura, fraqueza. Juntos, hipotensão e sedação, aumentam o risco de quedas e complicações relacionadas a quedas, incluindo hospitalizações ou óbito (OJHA ET AL., 2022).

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem ser amplamente categorizadas em dois subtipos: diidropiridinas e não diidropiridinas; a primeira classe atua principalmente na musculatura vascular lisa e a segunda é mais cardiosseletiva (OJHA ET AL., 2022). A nifedipina não é recomendada devido ao risco de hipotensão e isquemia miocárdica (AGS, 2019); o verapamil, deve ser evitado na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (AGS, 2019).

Os diuréticos são a base para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensão pois eliminam o edema e mantem um fluxo sanguíneo estável (OJHA ET AL., 2022). Todos os diuréticos estão incluídos no Critério 3 de Beers (drogas que devem ser usados com cautela). A razão inclui o risco aumentado de causar ou agravar a síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético e hiponatremia (AGS, 2019).

A digoxina, usada na insuficiência cardíaca para pacientes sintomáticos refratários após otimização do tratamento clínico, é fortemente contraindicada como agente de primeira linha, por ter uma margem de segurança estreita (AGS, 2019). Mais recentemente, o medicamento que traz a associação sacubitril (inibidor da neprilisina) e valsartana (bloqueador do receptor AT1) para o tratamento da insuficiência cardíaca foi inserido na RENAME e nas diretrizes médicas.

Assim, de acordo com os Critérios de Beers, as 'Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial' recomendam que algumas classes de anti-hipertensivos, como drogas de ação central (metildopa) e vasodilatadores diretos (doxazosina e nifedipina), sejam vistas como exceção e incomum para o tratamento de idosos. Por outro lado, recomenda que o tratamento da hipertensão em idosos seja iniciado com monoterapia ou associação em baixas doses. O anti-hipertensivo inicial pode ser um diurético tiazídico (hidroclorotiazida), inibidor de ECA (captopril e enalapril) ou bloqueador AT1 (losartan). Betabloqueadores (atenolol, metoprolol, carvedilol e propranolol) não devem ser usados como monoterapia inicial em idosos, exceto na presença de algumas comorbidades, nas quais podem até ter indicação obrigatória, como na insuficiência cardíaca ou insuficiência coronariana aguda.

Na categoria "Sistema digestivo e metabolismo", destacaram-se os medicamentos utilizados para o tratamento do diabetes. O RENAME inclui 8 medicamentos distribuídos em 4 classes de antidiabéticos: insulinas, biguanidas, sulfonilureias e inibidores de SGLT-2. Dentre os 8 medicamentos, 3 (insulina de ação rápida, insulina humana regular e glibenclamida) apresentaram algum critério de insegurança para uso em idosos. De acordo com os critérios de Beers, esses medicamentos apresentam maior risco de hipoglicemia prolongada grave em idosos. De acordo com os critérios de Beers,

esses medicamentos apresentam maior risco de hipoglicemia prolongada grave em idosos. A classe das sulfonilureias é uma das drogas que apresenta maior risco de hipoglicemia (AGS, 2019). A gliclazida apresenta menor risco de hipoglicemia quando comparado à glibenclamida, sendo uma opção mais segura (GRAAL; WOLFFENBUTTEL, 1999). As insulinas de ação curta e rápida também são contraindicadas em único regime (i.e., se não estiverem associadas à insulina basal ou de ação prolongada). (AGS, 2019).

A metformina tem uma vantagem potencial em idosos quando comparada às sulfonilureias. Em geral, é bem tolerada (HUANG ET AL., 2014). A última atualização da RENAME incluiu dapagliflozina, um inibidor de SGLT-2, que apresenta baixo risco de hipoglicemia, mas deve ser ajustado de acordo com a função renal, uma vez que seu mecanismo de ação é baseado na glicosúria (BHOSLE ET AL., 2022). Estudos recentes mostraram um benefício adicional na diminuição do risco cardiovascular e redução da pressão arterial (SHIN ET AL., 2022), o que pode ser uma estratégia segura no tratamento do diabetes em idosos.

O perfil de segurança dos medicamentos na categoria "sistema nervoso" para tratamento de ansiedade, distúrbios do sono, distúrbios do humor e demência também foram avaliados. Antidepressivos, benzodiazepínicos e antipsicóticos servem como medicamentos psicotrópicos para esses transtornos. Entretanto, muitos psicotrópicos são listados como MPI e não está claro se os benefícios superam os riscos.

O uso de benzodiazepínicos é difundido entre os idosos. Quatro benzodiazepínicos estão presentes no RENAME; entretanto, Beers recomenda evitar seu uso pois há aumento no comprometimento cognitivo, delírio, quedas e fraturas (AGS, 2019). Medicamentos alternativos para tratamento de insônia e ansiedade em idosos devem ser considerados, especialmente a prescrição de antidepressivos sedativos como mirtazapina ou inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) como escitalopram (HEFNER ET AL., 2021), ambos não incluídos na lista RENAME.

Em relação aos antidepressivos, o uso de antidepressivos tricíclicos (ATC) e inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN) tem sido associado a efeitos anticolinérgicos (confusão, boca seca, sedação e hipotensão ortostática) (HESER ET AL., 2018). Beers recomenda evitar todos os ATC, ISRS e IRSN em idosos com síncope e, especialmente os ATCs devem ser evitados em idosos com histórico de quedas ou fraturas (AGS, 2019). A bupropiona, um antidepressivo atípico, é o único antidepressivo inserido na RENAME que não está incluído nos critérios de Beers.

Sete medicamentos antipsicóticos estão listados na RENAME; no entanto, os critérios de Beers recomendam que, independentemente do diagnóstico/condições, eles devem ser evitados em idosos e recomendam evitar antipsicóticos em idosos com demência, comprometimento cognitivo, histórico de quedas ou fraturas e delirium (AGS, 2019), também devido aos seus fortes efeitos anticolinérgicos e efeitos colaterais extrapiramidais (BYERLY ET AL., 2001).

Em relação aos distúrbios neurológicos, entre os idosos, o número de pessoas que vivem com a doença de Alzheimer e demências relacionadas é alto; RENAME inclui 4 medicamentos para tratamento dessas comorbidades de acordo com o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Alzheimer". Outra condição neurológica comum entre os idosos é a doença de Parkinson; o RENAME inclui 10 medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson, onde 7 possuem propriedades que potencializam a neurotransmissão dopaminérgica e 3 agentes anticolinérgicos. Os critérios de Beers recomendam que todos os agentes anticolinérgicos sejam evitados em idosos com delírio, demência e déficit cognitivo; não há recomendações para agentes dopaminérgicos (AGS, 2019).

Conclusão

A avaliação realizada neste estudo pode concluir que os medicamentos disponíveis na lista do RENAME apresentam um bom perfil de segurança para o tratamento das principais comorbidades que acometem os idosos. Apesar da existência de muitos MPI, é possível verificar a possibilidade de alternativas terapêuticas para a maioria dessas condições clínicas, e as recomendações como primeira linha de tratamento para cada uma delas têm se mostrado relativamente seguras para os idosos. Para o manejo da hipertensão, entre os agentes anti-hipertensivos, baixas doses de diuréticos tiazídicos e agentes que agem sobre o sistema renina-angiotensina parecem apresentar baixo risco entre os idosos. Para o tratamento do diabetes, a principal preocupação frente ao uso de antidiabéticos é a ocorrência de hipoglicemia; a metformina e dapagliflozina têm se apresentado como as melhores opções para os idosos. Considerando as

doenças neurodegenerativas, não há contraindicação para os agentes antidemenciais na lista do RENAME; já para a doença de Parkinson, dentre os antiparkinsonianos disponíveis, a principal recomendação é evitar o uso de anticolinérgicos.
Maior cuidado é necessário no tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão. Praticamente todos os medicamentos com atividade ansiolítica, antidepressiva e antipsicótica atendem aos critérios para inclusão como MPI. O uso de benzodiazepínicos deve ser sempre evitado, e o tratamento não farmacológico deve ser estimulado para o tratamento da insônia. Uso de antidepressivos com menor atividade anticolinérgica deve ser mandatório quando comparado ao uso de benzodiazepínicos e antipsicóticos para o tratamento dos distúrbios de humor entre os idosos.

Agradecimentos

O Programa de Iniciação Científica da Pró-reitoria de Pesquisa e Inovação da Universidade de Rio Verde (PRPI-UniRV) chancelou a execução deste estudo.

Referências Bibliográficas

BARROSO W.K.S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.

BHOSLE D., et al. A Comparative Study of efficacy and safety of different Sodium Glucose Co-transporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in the Management of Patients with Type II Diabetes Mellitus. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 70, n. 6, p. 11-12, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de assistência farmacêutica e insumos estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais - Rename**. Ministério da Saúde, Brasília-DF, 2022.

BYERLY M., et al. Antipsychotic medications and the elderly. **Drugs & aging**, v. 18, n. 1, p. 45-61, 2001.

CORSONELLO, U., PEDONE C., INCALZI R.A. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. **Current medicinal chemistry**, v. 17, n. 6, p. 571-584, 2010.

FICK D.M. et al. American Geriatrics Society 2019 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, 2019.

GRAAL, M. B., WOLFFENBUTTEL, B. H. R. The use of sulphonylureas in the elderly. **Drugs & aging**, v. 15, n. 6, p. 471-481, 1999.

HEFNER G., et al. Potentially inappropriate medication in older psychiatric patients. **Revista Europeia de Farmacologia Clínica**, v. 77, n. 3, pág. 331-339, 2021.

HESER K., et al. Potentially inappropriate medication: Association between the use of antidepressant drugs and the subsequent risk for dementia. **Journal of Affective Disorders**, v. 226, p. 28-35, 2018.

HUANG, D. L.; ABRASS, I. B.; YOUNG B. A. Medication safety and chronic kidney disease in older adults prescribed metformin: a cross-sectional analysis. **BMC nephrology**, v. 15, n. 1, p. 1-7, 2014.

MARCONDES-BRAGA F.G. et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca–2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 1174-1212, 2021.

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

MORIN L.;et al. Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. **British journal of clinical pharmacology**, v. 80, n. 2, p. 315-324, 2015.

MOTTER F. R.; et al. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. **European journal of clinical pharmacology**, v. 74, n. 6, p. 679-700, 2018.

OJHA U.; et al. Current and emerging classes of pharmacological agents for the management of hypertension. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, p. 271-285, 2022.

PIMENTA, E.; OPARIL, S. Management of hypertension in the elderly. **Nature Reviews Cardiology**, v. 9, n. 5, p. 286-296, 2012.

SHIN H., et al. Cardiovascular Outcomes in Patients Initiating First-Line Treatment of Type 2 Diabetes With Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Metformin: A Cohort Study. Annals of Internal Medicine, 2022.

SINNIGE J., et al. The prevalence of disease clusters in older adults with multiple chronic diseases–a

systematic literature review. **PloS one**, v. 8, n. 11, p. e79641, 2013.

World health organization: How to develop and implement a national drug policy. Genebra, Suíça, 1988.